

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Venetoclax (Venclyxto®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 4 A**

*Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener  
Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 03.04.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>17</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>31</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>37</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	38
4.2 Methodik.....	61
4.2.1 Fragestellung.....	61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	66
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	71
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	72
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	73
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	74
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	75
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	75
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	78
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	78
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	78
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	96
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen und weitere Analysen.....	97
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	99
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	104
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	107
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	107
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	109
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	114
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	117
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	119
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	146
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	146
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	147
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	150
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	158

4.3.1.3.1.3	Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung – RCT .....	163
4.3.1.3.1.4	MRD-Negativität – RCT .....	170
4.3.1.3.1.5	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI – RCT .....	175
4.3.1.3.1.5.1	EORTC QLQ-C30 .....	187
4.3.1.3.1.5.2	EQ-5D-VAS .....	251
4.3.1.3.1.5.3	MDASI .....	259
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ- C30 – RCT .....	283
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	334
4.3.1.3.1.7.1	Unerwünschte Ereignisse .....	337
4.3.1.3.1.7.2	Häufigste unerwünschte Ereignisse .....	340
4.3.1.3.1.7.3	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse .....	343
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	344
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – Subgruppen .....	404
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben – Subgruppen .....	404
4.3.1.3.2.3	Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung – Subgruppen .....	412
4.3.1.3.2.4	MRD-Negativität – Subgruppen .....	414
4.3.1.3.2.5	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI – Subgruppen .....	416
4.3.1.3.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30 – Subgruppen .....	451
4.3.1.3.2.7	Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen .....	481
4.3.1.3.2.8	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen .....	485
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	485
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	486
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	486
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	486
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	486
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	487
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	487
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	490
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	490
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	490
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	490
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	491
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	492
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	492
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	493
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	494
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	494
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	494
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	495
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	495

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	495
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	496
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	496
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	496
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	496
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	498
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	533
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	534
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	534
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	534
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	535
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	535
4.6	Referenzliste.....	536
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>547</b>
Anhang 4-A1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	548
Anhang 4-A2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	550
Anhang 4-A3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	550
Anhang 4-A4:	Suche nach weiteren Untersuchungen.....	550
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>551</b>
Anhang 4-B1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	551
Anhang 4-B2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	553
Anhang 4-B3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	553
Anhang 4-B4:	Suche nach weiteren Untersuchungen .....	553
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>554</b>
Anhang 4-C1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	554
Anhang 4-C2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	555
Anhang 4-C3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	555
Anhang 4-C4:	Suche nach weiteren Untersuchungen .....	555
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>556</b>
Anhang 4-D1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	556
Anhang 4-D2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	656
Anhang 4-D3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	656
Anhang 4-D4:	Suche nach weiteren Untersuchungen.....	656
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>657</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>669</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen .....</b>		<b>687</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen .....	39
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) für die Studie CLL14.....	44
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) für die Studie CLL14.....	50
Tabelle 4-4: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen .....	62
Tabelle 4-5: Dosierungsschema für Venetoclax und Obinutuzumab.....	64
Tabelle 4-6: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab .....	64
Tabelle 4-7: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 1 – FCR-ggeeignete Teilpopulation).....	67
Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 2 – FCR-ungeeignete Teilpopulation).....	68
Tabelle 4-9: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 3 – CIT-ungeeignete Teilpopulation).....	70
Tabelle 4-10: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab .....	81
Tabelle 4-11: Modifizierte Response-Kriterien gemäß der iwCLL-Richtlinien (18) .....	82
Tabelle 4-12: Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung zu Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab.....	102
Tabelle 4-13: In Modul 4 nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab .....	103
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 1 – FCR-ggeeignete).....	115
Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 2 – FCR-ungeeignete).....	115
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 3 – CIT-ungeeignete).....	116

Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-23 Analyisierte Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-24 Dosierung und Behandlungsdauer von Chlorambucil .....	129
Tabelle 4-25: Charakterisierung der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019) .....	131
Tabelle 4-26: Charakterisierung der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019) .....	132
Tabelle 4-27: Patientendisposition – FCR-ungeeignete Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Population; Datenschnitt 08/2019) .....	134
Tabelle 4-28: Behandlungsdauer (Monate) in der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, Safety-Population; Datenschnitt 08/2019) .....	135
Tabelle 4-29: Tatsächliche Beobachtungsdauer (Monate) in der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie ; Datenschnitt 08/2019) .....	135
Tabelle 4-30: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019) .....	137
Tabelle 4-31: Charakterisierung der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019) .....	137
Tabelle 4-32: Charakterisierung der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019) .....	138
Tabelle 4-33: Patientendisposition – CIT-ungeeignete Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Population; Datenschnitt 08/2019) .....	140
Tabelle 4-34: Behandlungsdauer (Monate) in der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, Safety-Population; Datenschnitt 08/2019) .....	141
Tabelle 4-35: Tatsächliche Beobachtungsdauer (Monate) in der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie; Datenschnitt 08/2019) .....	141

Tabelle 4-36: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019) .....	143
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung).....	147
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	150
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2018) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	151
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 01/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2018) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 01/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-48: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben .....	158
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-50: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160
Tabelle 4-51: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung ..	163
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	164
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der Folgetherapien in der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019) .....	166
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Folgetherapien in der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019) .....	168
Tabelle 4-58: Operationalisierung von minimale Resterkrankung .....	170
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für minimale Resterkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Tabelle 4-60: Ergebnisse für MRD-Negativität (Datenschnitt 08/2019) im peripheren Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Tabelle 4-61: Ergebnisse für MRD-Negativität (Datenschnitt 08/2019) im peripheren Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	172
Tabelle 4-62: Ergebnisse für MRD-Negativität im Knochenmark (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	173
Tabelle 4-63: Ergebnisse für MRD-Negativität im Knochenmark (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	174
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI.....	175
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 08/2019) für die FCR-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 08/2019) für die CIT-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS (Datenschnitt 08/2019) für die FCR-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-69: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS (Datenschnitt 08/2019) für die CIT-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des MDASI (Datenschnitt 08/2019) für die FCR-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des MDASI (Datenschnitt 08/2019) für die CIT-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet) .....	187
Tabelle 4-73: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	188
Tabelle 4-74: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet) .....	191



Tabelle 4-75: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	192
Tabelle 4-76: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	195
Tabelle 4-77: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	196
Tabelle 4-78: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	199
Tabelle 4-79: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	200
Tabelle 4-80: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	203
Tabelle 4-81: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	204
Tabelle 4-82: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	207
Tabelle 4-83: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	208
Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	211
Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	212
Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	215
Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	216
Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	219

Tabelle 4-89: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	220
Tabelle 4-90: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	223
Tabelle 4-91: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	224
Tabelle 4-92: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	227
Tabelle 4-93: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	228
Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	231
Tabelle 4-95: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	232
Tabelle 4-96: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet) .....	235
Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	236
Tabelle 4-98: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet) .....	239
Tabelle 4-99: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	240
Tabelle 4-100: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet) .....	243
Tabelle 4-101: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet) .....	244
Tabelle 4-102: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet) .....	247

Tabelle 4-103: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet) .....	248
Tabelle 4-104: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), FCR-ungeeignet) .....	251
Tabelle 4-105: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), FCR-ungeeignet) .....	252
Tabelle 4-106: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), CIT-ungeeignet) .....	255
Tabelle 4-107: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), CIT-ungeeignet) .....	256
Tabelle 4-108: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet) .....	259
Tabelle 4-109: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet) .....	260
Tabelle 4-110: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet) .....	263
Tabelle 4-111: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet) .....	264
Tabelle 4-112: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet) .....	267
Tabelle 4-113: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet) .....	268
Tabelle 4-114: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet) .....	271
Tabelle 4-115: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet) .....	272
Tabelle 4-116: Ergebnisse für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet) .....	275

Tabelle 4-117: Ergebnisse für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet).....	276
Tabelle 4-118: Ergebnisse für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet).....	279
Tabelle 4-119: Ergebnisse für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet).....	280
Tabelle 4-120: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	283
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Tabelle 4-122: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet) .....	285
Tabelle 4-123: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet) .....	287
Tabelle 4-124: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet) .....	290
Tabelle 4-125: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet) .....	291
Tabelle 4-126: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	294
Tabelle 4-127: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet) .....	295
Tabelle 4-128: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet) .....	298
Tabelle 4-129: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet) .....	299
Tabelle 4-130: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	302

Tabelle 4-131: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	303
Tabelle 4-132: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	306
Tabelle 4-133: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	307
Tabelle 4-134: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	310
Tabelle 4-135: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	311
Tabelle 4-136: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	314
Tabelle 4-137: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	315
Tabelle 4-138: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	318
Tabelle 4-139: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	319
Tabelle 4-140: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	322
Tabelle 4-141: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	323
Tabelle 4-142: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	326
Tabelle 4-143: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet).....	327
Tabelle 4-144: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet).....	330

Tabelle 4-145: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet) .....	331
Tabelle 4-146: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	334
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	336
Tabelle 4-148: Ergebnisse für jegliche UE (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	337
Tabelle 4-149: Ergebnisse für jegliche UE (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	339
Tabelle 4-150: Ergebnisse für häufigste UE (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	340
Tabelle 4-151: Ergebnisse für häufigste UE (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	342
Tabelle 4-152: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der FCR-ungeeigneten Population für Mortalität und Morbidität/Symptomatik (Datenschnitt 08/2019) .....	349
Tabelle 4-153: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der CIT-ungeeigneten Population für Mortalität und Morbidität/Symptomatik (Datenschnitt 08/2019) .....	350
Tabelle 4-154: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der FCR-ungeeigneten Population für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI (Datenschnitt 08/2019).....	351
Tabelle 4-155: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der CIT-ungeeigneten Population für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI (Datenschnitt 08/2019).....	353
Tabelle 4-156: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der FCR-ungeeigneten Population für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 08/2019).....	356
Tabelle 4-157: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der CIT-ungeeigneten Population für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 08/2019).....	358
Tabelle 4-158: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der FCR-ungeeigneten Population für unerwünschte Ereignisse (Datenschnitt 08/2019).....	359
Tabelle 4-159: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der CIT-ungeeigneten Population für unerwünschte Ereignisse (Datenschnitt 08/2019).....	362
Tabelle 4-160: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität/Symptomatik für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1) .....	364
Tabelle 4-161: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität/Symptomatik für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2) .....	365

Tabelle 4-162: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität/Symptomatik für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1) .....	366
Tabelle 4-163: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität/Symptomatik für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2) .....	367
Tabelle 4-164: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1).....	368
Tabelle 4-165: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2).....	374
Tabelle 4-166: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1).....	380
Tabelle 4-167: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2).....	386
Tabelle 4-168: p-Werte der Interaktionstests der unerwünschten Ereignisse für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1).....	392
Tabelle 4-169: p-Werte der Interaktionstests der unerwünschten Ereignisse für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2).....	395
Tabelle 4-170: p-Werte der Interaktionstests der unerwünschten Ereignisse für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1).....	398
Tabelle 4-171: p-Werte der Interaktionstests der unerwünschten Ereignisse für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2).....	401
Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben für die FCR-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	404
Tabelle 4-173: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben für die CIT-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	407
Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse für TTNT für die FCR-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	412
Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse für MRD-Negativität für die CIT-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	414
Tabelle 4-176: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR ungeeignet).....	416
Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	423

Tabelle 4-178: Subgruppenergebnisse für EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	439
Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse für MDASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet) .....	443
Tabelle 4-180: Subgruppenergebnisse für MDASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	447
Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	451
Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	462
Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse für die FCR-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	481
Tabelle 4-184: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse für die CIT-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	483
Tabelle 4-185: Liste der eingeschlossenen Studien .....	485
Tabelle 4-186: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	487
Tabelle 4-187: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	487
Tabelle 4-188: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	488
Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	488
Tabelle 4-190: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	489
Tabelle 4-191: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	491
Tabelle 4-192: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	492
Tabelle 4-193: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	492
Tabelle 4-194: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	493
Tabelle 4-195: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	495
Tabelle 4-196: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	495
Tabelle 4-197: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen ....	499
Tabelle 4-198: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) für die Studie CLL14.....	501
Tabelle 4-199: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) für die Studie CLL14.....	514
Tabelle 4-200: Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit von Ibrutinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die für eine CIT-Behandlung nicht infrage kommen, im Vergleich zur Therapie mit Ven-Obi.....	527



Tabelle 4-201: Vergleich der Baseline-Charakteristika in Studien mit Ibrutinib als Monotherapie mit der Studie CLL14 .....	530
Tabelle 4-202: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	534
Tabelle 4-203 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausgeschlossene Volltexte (FCR-geeignete Teilpopulation I) .....	554
Tabelle 4-204 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausgeschlossene Volltexte (FCR-ungeeignete Teilpopulation II) .....	554
Tabelle 4-205 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausgeschlossene Volltexte (CIT-ungeeignete Teilpopulation III) .....	554
Tabelle 4-206 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT) (FCR-geeignete Teilpopulation I) .....	556
Tabelle 4-207 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT) (FCR-ungeeignete Teilpopulation II) .....	590
Tabelle 4-208 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT) (CIT-ungeeignete Teilpopulation III) .....	622
Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL14 .....	658

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben als Ziel einer CLL-Behandlung nach Hallek et al. 2018 .....	87
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 1 – FCR-geeignet) .....	111
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 2 – FCR-ungeeignet) .....	112
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 3 – CIT-ungeeignet) .....	113
Abbildung 6: Studiendesign der Studie CLL14 (19). .....	128
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR ungeeignet).....	154
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT ungeeignet).....	157
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für PFS nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR ungeeignet).....	161
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für PFS nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT ungeeignet).....	162
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR ungeeignet) .....	166
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT ungeeignet).....	168
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	188
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	189
Abbildung 15: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up Monat .....	190
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	192

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	193
Abbildung 18: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	194
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	196
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	197
Abbildung 21: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	198
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	200
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	201
Abbildung 24: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	202
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	204
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	205
Abbildung 27: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	206
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	208
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	209
Abbildung 30: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	210
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	212
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	213

Abbildung 33: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	214
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	216
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	217
Abbildung 36: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	218
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet) .....	220
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	221
Abbildung 39: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	222
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	224
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	225
Abbildung 42: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	226
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	228
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	229
Abbildung 45: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	230
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	232
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	233
Abbildung 48: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	234

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	236
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	237
Abbildung 51: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	238
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	240
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	241
Abbildung 54: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	242
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	244
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	245
Abbildung 57: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	246
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	248
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	249
Abbildung 60: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	250
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), FCR ungeeignet).....	252
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), FCR ungeeignet).....	253
Abbildung 63: Verlauf der EQ-5D-VAS für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	254
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), CIT ungeeignet).....	256

Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), CIT ungeeignet) .....	257
Abbildung 66: Verlauf der EQ-5D-VAS für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	258
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet) .....	260
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet) .....	261
Abbildung 69: Verlauf des Symptoms Beeinträchtigung des MDASI für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	262
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet) .....	264
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet) .....	265
Abbildung 72: Verlauf des Symptoms Beeinträchtigung des MDASI für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	266
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet) .....	268
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet) .....	269
Abbildung 75: Verlauf des Symptoms Schwere des MDASI für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	270
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet) .....	272
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet) .....	273
Abbildung 78: Verlauf des Symptoms Schwere des MDASI für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	274
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet) .....	276
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet).....	277

Abbildung 81: Verlauf des Modul Symptoms Schwere des MDASI für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	278
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet) .....	280
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet).....	281
Abbildung 84: Verlauf des Modul Symptoms Schwere des MDASI für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	282
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	286
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	288
Abbildung 87: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	289
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	291
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	292
Abbildung 90: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	293
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	295
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	296
Abbildung 93: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	297
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	299
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	300
Abbildung 96: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	301

Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	303
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	304
Abbildung 99: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	305
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	307
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	308
Abbildung 102: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	309
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	311
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet) .....	312
Abbildung 105: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	313
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	315
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	316
Abbildung 108: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	317
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	319
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet) .....	320
Abbildung 111: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	321
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	323



Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	324
Abbildung 114: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat .....	325
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet).....	327
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet) .....	328
Abbildung 117: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	329
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet).....	331
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet) .....	332
Abbildung 120: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat.....	333
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Alter < 75 Jahre) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR-ungeeignet).....	406
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Alter $\geq$ 75 Jahre) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR-ungeeignet) .....	406
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien del(17p)) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet).....	409
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien del(11q)) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet).....	409
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien Trisomie 12) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet).....	410
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien Keine del(17p), del(11q), Trisomie 12, del(13q)) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet) .....	410
Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien del(13q)) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet).....	411

Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT (Alter < 75 Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR-ungeeignet) .....	413
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT (Alter ≥ 75 Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR-ungeeignet) .....	413
Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (Zytogenetische Anomalien del(11q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR ungeeignet) .....	419
Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (Zytogenetische Anomalien Trisomie 12) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet) .....	419
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (Zytogenetische Anomalien Keine del(17p), del(11q), Trisomie 12, del(13q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet) .....	420
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (Zytogenetische Anomalien del(13q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet) .....	420
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	421
Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	421
Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	422
Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (B-Symptome Fieber ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	428
Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (B-Symptome Fieber nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	428
Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (Serum-β2-Mikroglobulin ≤ 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	429
Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (Serum-β2-Mikroglobulin > 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	429
Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (TLS-Risikokategorie niedrig) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	430
Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (TLS-Risikokategorie medium) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	430

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (TLS-Risikokategorie hoch) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	431
Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien del(17p)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	431
Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien del(11q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	432
Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien Trisomie 12) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	432
Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien Keine del(17p), del(11q), Trisomie 12, del(13q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	433
Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien del(13q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	433
Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (B-Symptome Fieber ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	434
Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (B-Symptome Fieber nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	434
Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	435
Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	435
Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	436
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (Kreatinin-Clearance < 70 mL/min) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	436
Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (Kreatinin-Clearance ≥ 70 mL/min) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	437
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	437

Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	438
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	438
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS (TLS-Risikokategorie niedrig) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	441
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS (TLS-Risikokategorie medium) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	441
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS (TLS-Risikokategorie hoch) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	442
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (ECOG-PS 0) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet) .....	445
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (ECOG-PS 1) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet) .....	445
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (ECOG-PS $\geq 2$ ) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	446
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung ( <i>TP53</i> -Mutationsstatus Mutiert) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	449
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung ( <i>TP53</i> -Mutationsstatus Unmutiert) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	449
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	450
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin $> 3,5$ mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	450
Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung $< 3$ Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet) .....	455
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung $\geq 3$ Jahre und $< 6$ Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet) .....	455

Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung $\geq 6$ Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	456
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (B-Symptome Nachtschweiß ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	456
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (B-Symptome Nachtschweiß nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	457
Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	457
Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin $> 3,5$ mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	458
Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	458
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin $> 3,5$ mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	459
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (ECOG-PS 0) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	459
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (ECOG-PS 1) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	460
Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (ECOG-PS $\geq 2$ ) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	460
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (CIRS-Score $\leq 6$ ) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	461
Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (CIRS-Score $> 6$ ) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet).....	461
Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (B-Symptome Fieber ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	468
Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (B-Symptome Fieber nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	468

Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (TLS-Risikokategorie niedrig) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	469
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (TLS-Risikokategorie medium) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	469
Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (TLS-Risikokategorie hoch) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	470
Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region Australien/Neuseeland/Asien) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	470
Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region Zentral- und Osteuropa) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	471
Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region Lateinamerika) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	471
Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region USA/Kanada/Zentralamerika) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	472
Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region Westeuropa) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	472
Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin $\leq$ 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	473
Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin $>$ 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	473
Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	474
Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	474
Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	475
Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Geschlecht männlich) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	475

Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Geschlecht weiblich) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	476
Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	476
Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	477
Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	477
Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (Kreatinin-Clearance < 70 mL/min) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	478
Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (Kreatinin-Clearance ≥ 70 mL/min) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet).....	478
Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (B-Symptome Nachtschweiß ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	479
Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (B-Symptome Nachtschweiß nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	479
Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	480
Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	480
Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet) .....	481
Abbildung 210: Flow-Chart für den Patientenfluss .....	668

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
11q	langer Arm von Chromosom 11
13q	langer Arm von Chromosom 13
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASO-PCR	allelspezifische Oligonukleotid-Polymerase-Kettenreaktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
B	Bendamustin
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
C	Zyklus (cycle)
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20) (cluster of differentiation 20)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIRS	Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (cumulative illness rating scale)
CIT	Chemoimmuntherapie
Clb	Chlorambucil
Clb-Obi	Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab
Clb-Ofa	Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab
Clb-R	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CLL-IPI	CLL International Prognostic Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	komplette Remission (complete remission)
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine-clearance)
CRi	komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CRR	komplette Remissionsrate (complete remission rate)
CSR	Studienbericht (clinical study report)
CT	Computertomografie
CTCAE	gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
D	Tag (Day)
del(11q)	Deletion des langen Arms von Chromosom 11
del(13q)	Deletion des langen Arms von Chromosom 13
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DS	Datenschnitt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-3L	dreistufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens
EQ-5D-VAS	visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale)
ERIC	European Initiative on CLL
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FUM	Follow-up Monat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCLLSG	German CLL Study Group
GCP	gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
ggf.	gegebenenfalls
HBsAb	HBV-Oberflächenantikörper (HBV surface antibody)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard-Ratio
HTLV-1	humanes T-Zell-Leukämie-Virus 1
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iDMC	independent Data Monitoring Committee
i. d. R.	in der Regel
<i>IGHV</i>	variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls (immunoglobulin heavy chain variable region)
<i>IGHV</i> mut	mutiertes <i>IGHV</i> -Gen
<i>IGHV</i> unmut	unmutiertes <i>IGHV</i> -Gen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium (independent review committee)
ITT	Intention-to-Treat
iwCLL	internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie
IVRS	interaktives stimmbasiertes System (interactive voice-based system)
IXRS	interaktives stimm-/webbasiertes System (interactive voice-/web-based system)
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MDASI	Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MD Anderson Symptom Inventory)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	minimum important difference
MMRM	Mixed Model Repeat Measurement
Mo	Monate
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patienten der Analysepopulation
n	Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen
n. b.	nicht berechenbar
NB	nicht berechenbar oder nicht erreicht
NCI-WG	Arbeitsgruppe des National Cancer Institute (National Cancer Institute-Working Group)
n. e.	nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Obi	Obinutuzumab
Ofa	Ofatumumab
OR	Odds-Ratio
ORR	Gesamtansprechrates (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PD	Progression/fortschreitende Erkrankung (progressive disease)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PR	partielle Remission (partial response)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PRO	patientenberichteter Endpunkt (patient-reported outcome)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
s.	siehe
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (small lymphocytic lymphoma)
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
<i>TP53</i>	Gen des Tumorsuppressorproteins 53
<i>TP53mut</i>	Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53
<i>TP53unmut</i>	keine Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (time to next anti-leukemic treatment)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	visuelle Analogskala
Ven	Venetoclax
Ven-Obi	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Im vorliegenden Dossier sollen das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax (Venclyxto) in Kombination mit Obinutuzumab (Ven-Obi) bewertet werden.

Ven-Obi ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Zudem besteht für Venetoclax seit Dezember 2016 eine Zulassung als Monotherapie sowie seit Oktober 2018 eine Zulassung in Kombination mit Rituximab für andere CLL-Patientenpopulationen. Das vorliegende Dossier beschränkt sich jedoch auf die neu zugelassene Kombinationstherapie mit Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Für die frühe Nutzenbewertung von Venetoclax wird zwischen den folgenden Populationen differenziert (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.1.1):

- Teilpopulation I (FCR-geeignet):  
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
- Teilpopulation II (FCR-ungeeignet):  
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Teilpopulation III (CIT-ungeeignet):  
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit einer Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del(17p)) und/oder einer Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53 (TP53mut) oder für die eine Chemoimmuntherapie (CIT) aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Für diese Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 4-1 zusammengefassten Fragestellungen.

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

Fragestellung	Population	Intervention	Komparator/ZVT
<b>Teilpopulation I (FCR-geeignet)</b>			
1	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Ven-Obi	FCR
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>			
2	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Ven-Obi	BR oder Clb-Obi oder Clb-R
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>			
3	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen <sup>a</sup> nicht angezeigt ist	Ven-Obi	Ibrutinib
<p>a: Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise Patienten umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. Der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus kann dabei im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen Berücksichtigung finden.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemoimmuntherapie; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; Clb-R: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

## Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung zur Beantwortung der Fragestellungen herangezogen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database) und in der Cochrane-Datenbank (EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2019) durchgeführt. Dabei wurde für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>) und im EU Clinical Trials Register (EU-CTR) ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.



Darüber hinaus wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>), dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) sowie auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eine Suche nach Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden, um zu prüfen, ob weitere bzw. neuere Ergebnisse zur Verfügung stehen.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Eine ausführliche Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien befindet sich in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-7, Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden folgende Studien identifiziert:

Für Teilpopulation I (FCR-geeignet) konnte keine randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) identifiziert werden, die einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) erlaubt.

Für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) enthält der Studienpool eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, welche einen direkten Vergleich mit einem der Komparatoren erlaubt: die CLL14-Studie (BO25323).

Für Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) konnte keine RCT identifiziert werden, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt. Die CLL14-Studie enthält jedoch auch Patienten, die Teilpopulation III zuzuordnen sind. Der in der Studie vorliegende Komparator Clb-Obi entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch existiert damit für die CIT-ungeeignete Teilpopulation III ein aktiver Vergleich, der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt und als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

#### ***Bewertung der Aussagekraft der Nachweise***

Mit der CLL14-Studie bildet eine RCT die Grundlage der Bewertung für Teilpopulation II und Teilpopulation III. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung:

Zur Beurteilung der methodischen Qualität auf Studienebene sind Aspekte der Studienmethodik (zeitliche Parallelität der Gruppen, Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren, ergebnisgesteuerte Berichterstattung) und das Vorhandensein sonstiger verzerrender Aspekte eingeflossen.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden folgende Aspekte verwendet:

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

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

### ***Synthese von Ergebnissen***

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT CLL14 wurden anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. In Anhang 4-E wurden die Items 2b bis 14 nach CONSORT ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt.

Grundlage der Nutzenbewertung bilden die aktuellsten Ergebnisse der CLL14-Studie. Die Analysen basierten auf dem Hauptdatenschnitt vom 23.08.2019. Ergänzend werden die Datenschnitte vom 17.08.2018 und 17.01.2019 präsentiert (vgl. Abschnitt 4.3).

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

#### Mortalität

- Gesamtüberleben

#### Morbidität/Symptomatik

- Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)
- MRD-Negativität (minimale Resterkrankung, minimal residual disease) im peripheren Blut und im Knochenmark)
- Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung
- Symptomatik
  - o Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)

- o Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EQ-5D-VAS)
- o Symptomskalen des MD Anderson Zentrums (MD Anderson Symptom Inventory, MDASI)
- o Analyse der B-Symptome (in Anhang 4-G dargestellt)

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

#### Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamtraten und nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Gesamtraten und nach SOC und PT
- UE nach den gemeinsamen terminologischen Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events, CTCAE Grad  $\geq 3$  und  $< 3$  Gesamtraten und nach SOC und PT
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE von speziellem Interesse

Für die binären Endpunkte MRD-Negativität und Verträglichkeit wurde der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer Vergleichstherapie mittels des relativen Risikos (RR), des Odds-Ratios (OR) und der Risikodifferenz (RD) dargestellt. Für das Gesamtüberleben, PFS, die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung wurde mittels Ereigniszeitanalysen das Hazard-Ratio (HR) berechnet. Für die Symptomatik anhand von EORTC QLQ-C30 (minimum important difference, MID: 10 Punkte), EQ-5D-VAS (MID: 7 Punkte) und MDASI (MID: 0,98 Punkte) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (MID: 10 Punkte) wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung auf Basis der definierten MID betrachtet und ebenfalls mittels Ereigniszeitanalysen das HR berechnet. Für die präsentierten Effektmaße (OR, RR, RD und HR) wurden neben den p-Werten stets auch Intervallschätzer in Form von 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Folgende Sensitivitätsanalysen und weitere, ergänzende Analysen wurden ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt:

- Analysen zu den Datenschnitten 08/2018 und 01/2019 (ausgenommen Analysen zum Gesamtüberleben)
- Unstratifizierte Analyse des PFS
- Analyse der kompletten Remissionsrate
- Mixed Model Repeat Measurement (MMRM)-Analysen zu EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI
- Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung um 10 Punkte für die EQ-5D-VAS
- Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung um 1,21 Punkte für den MDASI
- Ereigniszeitanalysen zur Verträglichkeit

Da es sich bei der für die Nutzenbewertung relevanten CLL14-Studie um eine RCT handelt, wurden potenzielle Effektmodifikatoren auf Basis von Interaktionstests untersucht. Bei signifikantem Interaktionstest wurden entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Subgruppenanalysen durchgeführt.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

#### ***Teilpopulation I (FCR-geeignet)***

Für **Teilpopulation I (FCR-geeignet)** liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Ven-Obi gegenüber der ZVT FCR keine Daten vor.

#### ***Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)***

Die Bewertung gegenüber der ZVT erfolgt auf Basis der multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Studie CLL14, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Komorbiditäten (Score auf der Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (cumulative illness rating scale, CIRIS) > 6 oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) untersucht (siehe Tabelle 4-21). Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Teilpopulation der Studie herangezogen, die Patienten umfasst, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind (zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-23). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse des letzten (3.) Datenschnitts (Hauptdatenschnitt) der Studie vom 23.08.2019.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) für die Studie CLL14

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Cib-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Cib-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
<b>Mortalität</b>				
OS	7/71 (9,9)	4/77 (5,2)	HR: 2,20 [0,63; 7,67] 0,207	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik</b>				
PFS <sup>b</sup>	9/71 (12,7)	25/77 (32,5)	HR: 0,40 [0,18; 0,87] 0,017	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTNT	10/71 (14,1)	10/77 (13,0)	HR: 1,19 [0,49; 2,89] 0,709	Zusatznutzen nicht belegt
MRD-Negativität (im peripheren Blut)	52/71 (73,2)	35/77 (45,5)	RR: 1,61 [1,22; 2,14] 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
MRD-Negativität (im Knochenmark)	37/71 (52,1)	19/77 (24,7)	RR: 2,11 [1,35; 3,31] 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Morbidität/Symptomatik - EORTC QLQ-C30</b>				
Erschöpfung – Zeit bis zur Verbesserung	55/67 (82,1)	52/73 (71,2)	HR: 1,23 [0,81; 1,88] 0,297	Zusatznutzen nicht belegt
Erschöpfung – Zeit bis zur Verschlechterung	41/67 (61,2)	44/73 (60,3)	HR: 0,90 [0,57; 1,43] 0,655	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verbesserung	12/67 (17,9)	10/73 (13,7)	HR: 1,19 [0,48; 2,96] 0,686	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung	30/67 (44,8)	27/73 (37,0)	HR: 1,16 [0,67; 2,00] 0,599	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verbesserung	29/67 (43,3)	37/73 (50,7)	HR: 0,75 [0,45; 1,26] 0,279	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung	43/67 (64,2)	46/73 (63,0)	HR: 1,09 [0,69; 1,71] 0,717	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	26/67 (38,8)	29/73 (39,7)	HR: 0,98 [0,56; 1,72] 0,959	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	28/67 (41,8)	36/73 (49,3)	HR: 0,71 [0,42; 1,20] 0,190	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	35/67 (52,2)	36/73 (49,3)	HR: 1,01 [0,62; 1,66] 0,883	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	37/67 (55,2)	34/73 (46,6)	HR: 1,38 [0,84; 2,26] 0,203	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	17/67 (25,4)	18/73 (24,7)	HR: 1,01 [0,50; 2,00] 0,929	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	32/67 (47,8)	25/73 (34,2)	HR: 1,53 [0,86; 2,70] 0,145	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verbesserung	19/67 (28,4)	16/73 (21,9)	HR: 1,38 [0,67; 2,85] 0,376	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verschlechterung	36/67 (53,7)	30/73 (41,1)	HR: 1,21 [0,73; 2,02] 0,453	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verbesserung	10/67 (14,9)	19/73 (26,0)	HR: 0,58 [0,26; 1,28] 0,174	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung	35/67 (52,2)	26/73 (35,6)	HR: 1,65 [0,95; 2,86] 0,071	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – EQ-5D-VAS</b>				
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	46/66 (69,7)	51/73 (69,9)	HR: 1,01 [0,66; 1,55] 0,884	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	33/66 (50,0)	34/73 (46,6)	HR: 1,01 [0,61; 1,67] 0,960	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
<b>Morbidität/Symptomatik – MDASI</b>				
Symptom- Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	32/68 (47,1)	31/72 (43,1)	HR: 1,14 [0,68; 1,91] 0,544	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom- Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	31/68 (45,6)	28/72 (38,9)	HR: 1,20 [0,71; 2,04] 0,488	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom-Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	33/68 (48,5)	32/72 (44,4)	HR: 1,07 [0,64; 1,79] 0,750	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom-Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	19/68 (27,9)	28/72 (38,9)	HR: 0,69 [0,37; 1,29] 0,245	Zusatznutzen nicht belegt
Modul-Symptom- Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	39/68 (57,4)	32/72 (44,4)	HR: 1,65 [1,00 <sup>c</sup> ; 2,71] 0,046	Zusatznutzen nicht belegt
Modul-Symptom- Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	14/68 (20,6)	13/72 (18,1)	HR: 1,23 [0,57; 2,64] 0,592	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30</b>				
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verbesserung	45/67 (67,2)	44/73 (60,3)	HR: 1,21 [0,78; 1,88] 0,389	Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verschlechterung	42/67 (62,7)	42/73 (57,5)	HR: 0,99 [0,63; 1,57] 0,987	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	27/67 (40,3)	41/73 (56,2)	HR: 0,66 [0,39; 1,11] 0,129	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	36/67 (53,7)	32/73 (43,8)	HR: 1,24 [0,74; 2,05] 0,410	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verbesserung	37/67 (55,2)	37/73 (50,7)	HR: 1,26 [0,78; 2,03] 0,323	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verschlechterung	40/67 (59,7)	41/73 (56,2)	HR: 1,08 [0,68; 1,71] 0,742	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	27/67 (40,3)	33/73 (45,2)	HR: 0,85 [0,50; 1,46] 0,583	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	40/67 (59,7)	41/73 (56,2)	HR: 1,07 [0,66; 1,72] 0,786	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	34/67 (50,7)	40/73 (54,8)	HR: 0,88 [0,55; 1,41] 0,642	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	31/67 (46,3)	27/73 (37,0)	HR: 1,47 [0,84; 2,58] 0,174	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	30/67 (44,8)	24/73 (32,9)	HR: 1,52 [0,88; 2,65] 0,123	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	41/67 (61,2)	42/73 (57,5)	HR: 1,09 [0,69; 1,73] 0,698	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>				
UE	68/70 (97,1)	77/77 (100)	RR: 0,97 [0,93; 1,01] 0,157	Kein zusätzlicher Schaden
SUE	34/70 (48,6)	31/77 (40,3)	RR: 1,21 [0,84; 1,74] 0,312	
UE mit CTCAE- Grad $\geq 3$	57/70 (81,4)	59/77 (76,6)	RR: 1,06 [0,90; 1,26] 0,474	



Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
UE mit CTCAE- Grad < 3	67/70 (95,7)	73/77 (94,8)	RR: 1,01 [0,94; 1,09] 0,795	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten <sup>d</sup>	10/70 (14,3)	12/77 (15,6)	RR: 0,92 [0,42; 1,99] 0,826	
UE, die zum Tod führten	5/70 (7,1)	1/77 (1,3)	RR: 5,50 [0,66; 45,94] 0,115	
Häufigste UE nach SOC/PT <sup>e,f</sup>				
Diarrhö (PT)	19/70 (27,1)	10/77 (13,0)	RR: 2,09 [1,04; 4,18] 0,037	
Pyrexie (PT)	15/70 (21,4)	7/77 (9,1)	RR: 2,36 [1,02; 5,44] 0,045	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes (SOC)	27/70 (38,6)	17/77 (22,1)	RR: 1,75 [1,05; 2,92] 0,033	
<p>a: Basierend auf dem Datenschnitt von 08/2019</p> <p>b: Gemäß Prüfarztbewertung (präspezifizierte und primäre Analyse)</p> <p>c: Gerundeter Wert; tatsächlicher Wert ist &lt; 1,0 (0,999)</p> <p>d: Abbruch mind. einer Behandlung</p> <p>e: <math>\geq 10\%</math> der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1\%</math> der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm</p> <p>f: Bei den UESI, den häufigsten SUE nach SOC/PT, den häufigsten UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach SOC/PT sowie der Mehrheit der häufigsten UE nach SOC/PT (unabhängig vom Schweregrad) traten zum 3. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Bei den häufigsten UE nach SOC/PT (unabhängig vom Schweregrad) zeigen sich lediglich für Diarrhö (PT), Pyrexie (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi. Hierbei handelte es sich überwiegend um nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse, die zudem in keinem Fall zu einem Abbruch der gesamten Studienmedikation führten. Spezifisch für die Diarrhoe gab es in der Diarrhö-Skala des EORTC QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch in den Skalen zur Lebensqualität (Abschnitt 4.3.1.3.1.6) war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline über die gesamte Beobachtungsdauer lediglich gering. In der Gesamtschau lässt sich schließen, dass die aufgetretenen Ereignisse die Lebensqualität der Patienten nicht maßgeblich beeinträchtigten. Die Effekte bei diesen einzelnen häufigen Ereignissen werden insgesamt als nicht mehr als geringfügig gesehen. In der Gesamtschau aller Ergebnisse wird für die Kategorie Verträglichkeit kein zusätzlicher Schaden abgeleitet.</p> <p>Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-</p>				

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
Fragebogen; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab				

### ***Mortalität***

Im Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi. Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in beiden Studienarmen nicht erreicht.

### ***Morbidität/Symptomatik***

Bei der Morbidität bestanden für die Endpunkte PFS, MRD-Negativität im peripheren Blut und MRD-Negativität im Knochenmark statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ven-Obi.

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung zeigte sich aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Patienten mit einer Folgetherapie in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für diesen Endpunkt wurde in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten der Median in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels der patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und MDASI, sowie zum Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D-VAS, zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, weder Vorteile noch Nachteile waren erkennbar.

### ***Verträglichkeit***

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi war akzeptabel, abschätzbar und konsistent mit den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. In allen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (UE, SUE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , UE mit CTCAE-Grad  $< 3$ , UE, die zum

Behandlungsabbruch führten, sowie UE, die zum Tod führten), bei den UE von speziellem Interesse, den häufigsten SUE nach SOC und PT sowie den häufigsten schweren UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei Betrachtung der häufigsten UE nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad gab es in den meisten UE jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigten sich lediglich vereinzelt statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi, wobei der größte Teil der Ereignisse weder schwer noch schwerwiegend war und nicht zum Abbruch der gesamten Studienmedikation führte.

### **Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)**

Die Studie CLL14 enthält auch Patienten der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet). Der in der Studie vorliegende Komparator Clb-Obi entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch existiert damit für Teilpopulation III ein aktiver Vergleich aus einer RCT, der als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen wird. Um eine Einordnung der verfügbaren Evidenz zu Ven-Obi gegenüber Ibrutinib zu ermöglichen, werden zudem die Ergebnisse der Ven-Obi-Behandlung bei der CIT-ungeeigneten Teilpopulation aus der CLL14-Studie mit Ergebnissen einer Therapie mit Ibrutinib verglichen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die nicht für eine Therapie mit CIT geeignet sind (zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-23). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse des letzten verfügbaren (3.) Datenschnitts (Hauptdatenschnitt) vom 23.08.2019.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) für die Studie CLL14

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebnis- zusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
<b>Mortalität</b>				
OS	18/130 (13,8)	21/128 (16,4)	HR: 0,90 [0,48; 1,70] 0,752	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik</b>				
PFS <sup>b</sup>	30/130 (23,1)	81/128 (63,3)	HR: 0,25 [0,16; 0,38] <0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebnis- zusammen-fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
TTNT	22/130 (16,9)	52/128 (40,6)	HR: 0,37 [0,23; 0,62] <0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
MRD-Negativität (im peripheren Blut)	102/130 (78,5)	35/128 (27,3)	RR: 2,87 [2,13; 3,86] <0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
MRD-Negativität (im Knochenmark)	79/130 (60,8)	15/128 (11,7)	RR: 5,19 [3,16; 8,51] <0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Morbidität/Symptomatik – EORTC QLQ-C30</b>				
Erschöpfung – Zeit bis zur Verbesserung	99/119 (83,2)	89/115 (77,4)	HR: 1,16 [0,86; 1,57] 0,333	Zusatznutzen nicht belegt
Erschöpfung – Zeit bis zur Verschlechterung	62/119 (52,1)	65/115 (56,5)	HR: 0,83 [0,58; 1,18] 0,297	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verbesserung	21/119 (17,6)	16/115 (13,9)	HR: 1,37 [0,71; 2,64] 0,344	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung	58/119 (48,7)	46/115 (40,0)	HR: 1,15 [0,77; 1,71] 0,503	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verbesserung	54/119 (45,4)	46/115 (40,0)	HR: 1,37 [0,91; 2,07] 0,118	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung	70/119 (58,8)	76/115 (66,1)	HR: 0,77 [0,54; 1,08] 0,126	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	61/119 (51,3)	55/115 (47,8)	HR: 1,15 [0,79; 1,67] 0,475	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	49/119 (41,2)	44/115 (38,3)	HR: 0,93 [0,61; 1,41] 0,732	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebnis- zusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	70/119 (58,8)	56/115 (48,7)	HR: 1,44 [1,01; 2,06] 0,047	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	57/119 (47,9)	58/115 (50,4)	HR: 0,89 [0,61; 1,30] 0,546	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	40/119 (33,6)	40/115 (34,8)	HR: 1,04 [0,67; 1,64] 0,840	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	52/119 (43,7)	46/115 (40,0)	HR: 1,01 [0,67; 1,52] 0,956	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verbesserung	29/119 (24,4)	26/115 (22,6)	HR: 1,03 [0,60; 1,78] 0,902	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verschlechterung	64/119 (53,8)	61/115 (53,0)	HR: 0,99 [0,68; 1,43] 0,939	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verbesserung	20/119 (16,8)	26/115 (22,6)	HR: 0,77 [0,43; 1,38] 0,375	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung	76/119 (63,9)	54/115 (47,0)	HR: 1,38 [0,96; 1,99] 0,076	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – EQ-5D-VAS</b>				
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	100/119 (84,0)	81/114 (71,1)	HR: 1,48 [1,09; 2,01] 0,011	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	53/119 (44,5)	60/114 (52,6)	HR: 0,76 [0,52; 1,10] 0,151	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – MDASI</b>				
Symptom- Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	65/118 (55,1)	64/117 (54,7)	HR: 1,16 [0,81; 1,66] 0,415	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebnis- zusammen-fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
Symptom- Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	55/118 (46,6)	53/117 (45,3)	HR: 0,94 [0,64; 1,39] 0,746	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	59/118 (50,0)	56/117 (47,9)	HR: 1,16 [0,80; 1,68] 0,453	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	38/118 (32,2)	34/117 (29,1)	HR: 1,10 [0,69; 1,77] 0,689	Zusatznutzen nicht belegt
Modul Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	74/118 (62,7)	73/117 (62,4)	HR: 0,96 [0,69; 1,34] 0,797	Zusatznutzen nicht belegt
Modul Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	24/118 (20,3)	24/117 (20,5)	HR: 0,92 [0,51; 1,66] 0,793	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30</b>				
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verbesserung	90/119 (75,6)	81/115 (70,4)	HR: 1,26 [0,92; 1,73] 0,152	Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verschlechterung	57/119 (47,9)	62/115 (53,9)	HR: 0,72 [0,49; 1,06] 0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	64/119 (53,8)	67/115 (58,3)	HR: 0,95 [0,67; 1,36] 0,781	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	56/119 (47,1)	48/115 (41,7)	HR: 1,01 [0,68; 1,51] 0,946	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebnis- zusammen-fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verbesserung	67/119 (56,3)	67/115 (58,3)	HR: 1,03 [0,72; 1,48] 0,873	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verschlechterung	63/119 (52,9)	63/115 (54,8)	HR: 0,85 [0,59; 1,22] 0,369	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	52/119 (43,7)	54/115 (47,0)	HR: 0,94 [0,64; 1,39] 0,741	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	76/119 (63,9)	65/115 (56,5)	HR: 1,06 [0,75; 1,49] 0,748	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	64/119 (53,8)	54/115 (47,0)	HR: 1,17 [0,81; 1,70] 0,389	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	57/119 (47,9)	48/115 (41,7)	HR: 1,06 [0,71; 1,57] 0,779	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	61/119 (51,3)	51/115 (44,3)	HR: 1,34 [0,91; 1,96] 0,137	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	69/119 (58,0)	66/115 (57,4)	HR: 0,84 [0,59; 1,19] 0,333	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>				
UE	120/129 (93,0)	126/127 (99,2)	RR: 0,94 [0,89; 0,99] 0,011	Kein zusätzlicher Schaden
SUE	71/129 (55,0)	59/127 (46,5)	RR: 1,19 [0,93; 1,51] 0,172	
UE mit CTCAE- Grad $\geq 3$	99/129 (76,7)	97/127 (76,4)	RR: 1,01 [0,88; 1,15] 0,945	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebnis- zusammen-fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
UE mit CTCAE- Grad < 3	112/129 (86,8)	116/127 (91,3)	RR: 0,95 [0,87; 1,04] 0,248	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten <sup>c</sup>	22/129 (17,1)	23/127 (18,1)	RR: 0,94 [0,55; 1,60] 0,824	
UE, die zum Tod führten	12/129 (9,3)	9/127 (7,1)	RR: 1,31 [0,57; 3,01] 0,520	
Häufigste UE nach SOC/PT mit CTCAE- Grad ≥ 3 <sup>d,e</sup> Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	17/129 (13,2)	7/127 (5,5)	RR: 2,39 [1,03; 5,57] 0,043	

a: Basierend auf dem Datenschnitt von 08/2019

b: Gemäß Prüfarztbewertung (präspezifizierte und primäre Analyse)

c: Abbruch mind. einer Behandlung

d: ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm

e: Bei den UESI, den häufigsten UE nach SOC/PT (unabhängig vom Schweregrad), den häufigsten SUE nach SOC/PT sowie der Mehrheit der häufigsten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC/PT zeigten sich zum 3. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den häufigsten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC/PT zeigte sich lediglich für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi. Die Ereignisse traten dabei in den PT Hyperglykämie, Hyperkaliämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyponatriämie, Hyperphosphatämie, Tumorlysesyndrom, Dehydratation und Hyperkalzämie auf und waren für sich betrachtet nicht statistisch signifikant. Keines der Ereignisse führte zum Abbruch der gesamten Studienmedikation. In der Gesamtschau aller Ergebnisse wird für die Kategorie Verträglichkeit kein zusätzlicher Schaden abgeleitet.

CIT: Chemotherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis



### ***Mortalität***

Im Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Therapie mit Ven-Obi. Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten in beiden Studienarmen nicht erreicht.

### ***Morbidität/Symptomatik***

Bei der Morbidität bestanden für die Endpunkte PFS, Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung, MRD-Negativität im peripheren Blut und MRD-Negativität im Knochenmark statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ven-Obi.

Die Ergebnisse zur Symptomatik des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapie mit Ven-Obi im Hinblick auf die Verbesserung der Schlaflosigkeit. Bei der EQ-5D-VAS zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung um 7 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für Ven-Obi. Für den MDASI zeigte sich in keiner Skala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, weder Vorteile noch Nachteile waren erkennbar.

### ***Verträglichkeit***

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi war akzeptabel, abschätzbar und konsistent mit den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. In der Endpunktkategorie jegliche UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi. Bei den übrigen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (SUE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , UE mit CTCAE-Grad  $< 3$ , UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE, die zum Tod führten), bei den häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad, bei den häufigsten SUE sowie bei den UE von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lediglich bei Betrachtung der häufigsten schweren UE nach SOC und PT zeigte sich in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi. Keines der Ereignisse innerhalb dieser SOC führte dabei zum Abbruch der gesamten Studienmedikation. Die auftretenden Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar, beeinträchtigten nicht maßgeblich die Lebensqualität der Patienten und verbesserten sich im Laufe der Behandlung.

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

Für **Teilpopulation I (FCR-geeignet)** liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Ven-Obi gegenüber der ZVT FCR keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Für **Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)** liegen für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens direkt vergleichende Daten gegenüber der ZVT aus einer Teilpopulation der RCT CLL14 vor. Für die Ergebnisse dieser Teilpopulation werden Aussagen abgeleitet, die jeweils als Hinweis gewertet werden.

In Teilpopulation II zeigte Ven-Obi statistisch signifikante Vorteile beim PFS, der MRD-Negativität im peripheren Blut sowie der MRD-Negativität im Knochenmark. Von besonderer Bedeutung sind die statistisch signifikanten positiven Effekte von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi in Bezug auf die MRD-Negativität, da der langanhaltende Therapieerfolg in der Erstlinientherapie der CLL in hohem Maße von der Tiefe der Remission abhängt.

Während die MRD-Negativität ursprünglich als sensitivere Ergänzung zum klinischen Ansprechen betrachtet wurde, ist inzwischen nachgewiesen, dass der MRD-Status eine höhere prognostische Aussagekraft besitzt als das klinische Ansprechen (komplette/partielle Remission). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die MRD-Negativität ein Indikator für die Langzeitprognose ist, wobei das Erreichen einer MRD-Negativität mit einem längeren PFS sowie Gesamtüberleben korreliert. Außerdem ist die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS bzw. Gesamtüberleben sowohl unabhängig von der Art der Behandlung als auch von der Behandlungslinie. Den größten Einfluss auf PFS und das Gesamtüberleben hat das Erreichen von MRD-Negativität jedoch bei der Erstlinienbehandlung.

Bei Behandlung mit den derzeit verfügbaren Therapien in der Erstlinientherapie der CLL wurden tiefe Remissionen mit relativ hohen MRD-Negativitätsraten primär bei jüngeren, fitteren Patienten mit intensiveren Chemoimmuntherapieregimen beobachtet; bei älteren und komorbideren Patienten weisen die aktuellen Therapieoptionen keine zufriedenstellenden MRD-Negativitätsraten auf (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die eine tiefe molekulare Remission insbesondere bei diesen Patienten erzielen können. Diese Lücke kann durch die Therapie mit Ven-Obi geschlossen werden, die statistisch signifikante Vorteile bei der MRD-Negativität sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark zeigt. Diese tiefe und anhaltende Remission mit Ven-Obi korreliert mit einem statistisch signifikant längeren PFS und ermöglicht einen guten und nachhaltigen Therapieerfolg sowohl während der Behandlung als auch in der anschließenden therapiefreien Zeit. Diese Ergebnisse stimmen mit den bisherigen Beobachtungen in den klinischen Studien mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei rezidivierender/refraktärer CLL überein.

Die klinische Bedeutung, die mit einer tiefen molekularen Remission einhergeht, ist patientenrelevant. Durch das schnelle Erreichen einer tiefen molekularen Remission wird erstmals eine zeitliche Begrenzung der zielgerichteten Therapie in der Erstlinienbehandlung der CLL ermöglicht. Die behandlungsfreie Zeit kann in vielerlei Hinsicht zur Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens beitragen, wie zur Erhöhung der Lebensqualität der Patienten, zur Vermeidung der (Langzeit-)Toxizitäten, die häufig mit einer Dauertherapie einhergehen, oder zur Minimierung des Risikos von Resistenzbildungen gegen den Wirkstoff aufgrund des dauerhaften Selektionsdrucks bei einer Langzeitbehandlung. Eine zeitliche Begrenzung der

Therapie mit anschließender therapiefreier Zeit wirkt sich, besonders im Vergleich zu einer Dauertherapie, auch positiv auf die Therapiekosten aus.

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi ist abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Auf Basis der Ergebnisse zur Verträglichkeit lässt sich auf keinen zusätzlichen Schaden von Ven-Obi schließen. In den Erhebungen zur Lebensqualität durch den patientenberichteten Fragebogen EORTC-QLQ-C30 ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorhanden. Das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizitäten, die bei einer Dauertherapie zu Therapieabbrüchen führen können, wird durch die zeitlich begrenzte Gabe von Venetoclax und Obinutuzumab mit der Möglichkeit einer sich anschließenden therapiefreien Zeit stark reduziert.

Die Möglichkeit, ein nicht zytotoxisches Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar. Vor der Verfügbarkeit von Ven-Obi gab es im Bereich der Erstlinienbehandlung für CLL-Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand keine zielgerichtete Therapie, die gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer von unter einem Jahr eine tiefe und langanhaltende Remission zeigte.

Für die FCR-ungeeignete Teilpopulation ist zusammenfassend für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung einer nicht vorbehandelten CLL bei Erwachsenen **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Für **Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)** liegen für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens direkt vergleichende Daten gegenüber Clb-Obi aus einer Teilpopulation der RCT CLL14 vor. Dies entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Teilpopulation, dennoch liegt für die CIT-ungeeignete Teilpopulation damit ein aktiver Vergleich vor, der zur Beurteilung des Zusatznutzens als beste verfügbare Evidenz herangezogen wird. Aufgrund dieses Sachverhalts wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Endpunkte mit einem Vorteil für die Therapie mit Ven-Obi als nicht quantifizierbar eingestuft und die Aussagesicherheit für jeden Endpunkt als Anhaltspunkt eingeschätzt. Außerdem wurden für die CIT-ungeeignete Teilpopulation die Ergebnisse unter Ven-Obi-Behandlung aus der CLL14-Studie den Ergebnissen aus Studien mit der ZVT Ibrutinib deskriptiv gegenübergestellt (siehe Abschnitt 4.4).

In Teilpopulation III zeigte Ven-Obi statistisch signifikante Vorteile beim PFS, der Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung, der MRD-Negativität im peripheren Blut, der MRD-Negativität im Knochenmark sowie bei einzelnen Kategorien der patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D-VAS und Skala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30; jeweils Zeit bis zur Verbesserung). Von besonderer Bedeutung sind die statistisch signifikanten positiven Effekte von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi in Bezug auf die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung und die MRD-Negativität.

Der langanhaltende Therapieerfolg in der Erstlinientherapie der CLL hängt in hohem Maße von der Tiefe der Remission ab. Während die MRD-Negativität ursprünglich als sensitivere Ergänzung zum klinischen Ansprechen betrachtet wurde, ist inzwischen nachgewiesen, dass der MRD-Status eine höhere prognostische Aussagekraft besitzt als das klinische Ansprechen (komplette/partielle Remission). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die MRD-Negativität ein Indikator für die Langzeitprognose ist, wobei das Erreichen einer MRD-Negativität mit einem längeren PFS sowie Gesamtüberleben korreliert. Die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS konnte in der CLL14-Studie auch für nicht zytotoxische Therapieregime bestätigt werden. Außerdem ist die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS sowie Gesamtüberleben sowohl unabhängig von der Art der Behandlung als auch von der Behandlungslinie. Den größten Einfluss auf PFS und das Gesamtüberleben hat das Erreichen von MRD-Negativität jedoch bei der Erstlinienbehandlung.

Die Teilpopulation III umfasst die bisher schwer zu behandelnden Patienten, die nicht nur fortgeschrittenes Alter und Komorbiditäten, sondern auch die prognostisch ungünstigen genetischen Faktoren *del(17p)/TP53mut* bzw. ein unmutiertes *IGHV*-Gen aufweisen. Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen in der Erstlinientherapie der CLL zeigen bisher keine zufriedenstellenden tiefen Remissionen bei diesen Patienten (s. Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Daher besteht besonders in der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) ein hoher therapeutischer Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die eine tiefe Remission insbesondere bei diesen Patienten erzielen können. Diese Lücke kann durch die Therapie mit Ven-Obi geschlossen werden, die sehr gute Ergebnisse zur MRD-Negativität sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark auch bei diesen Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt, und zwar unabhängig vom Vorliegen von *TP53*-Aberrationen oder vom *IGHV*-Mutationsstatus, und damit diesen Patienten eine therapiefreie Zeit ermöglicht.

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi ist abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Auf Basis der Ergebnisse zur Verträglichkeit lässt sich auf keinen zusätzlichen Schaden von Ven-Obi schließen. In den Erhebungen zur Lebensqualität durch den patientenberichteten Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorhanden. Das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizitäten, die bei einer Dauertherapie zu Therapieabbrüchen führen können, wird durch die zeitlich begrenzte Gabe von Ven-Obi mit der Möglichkeit einer sich anschließenden therapiefreien Zeit stark reduziert.

Die Gegenüberstellung von Studienergebnissen zu Ven-Obi und Ibrutinib (vgl. Tabelle 4-200) scheint darüber hinaus darauf hinzudeuten, dass unter einer Therapie mit Ven-Obi ähnliche Raten beim Gesamtüberleben und PFS erreicht werden wie unter Ibrutinib. Bei der Betrachtung der kompletten Remissionsrate zeigen die Ergebnisse einen Vorteil für Ven-Obi gegenüber Ibrutinib. Zur MRD-Negativität finden sich in den identifizierten Publikationen zu Ibrutinib keine auswertbaren Ergebnisse für diese Teilpopulation. Aufgrund der eingeschränkten Darstellung der Daten für die relevanten Teilpopulationen in den Studien mit Ibrutinib konnten Ergebnisse für UE nicht miteinander verglichen werden. Hervorzuheben ist, dass die guten Ergebnisse unter Ven-Obi erreicht wurden, obwohl die Patientenpopulation der CLL14-Studie

(Teilpopulation III) tendenziell in einem schlechteren Allgemeinzustand war und mehr Komorbiditäten aufwies als die Patienten der Ibrutinib-Studien.

Vor der Verfügbarkeit von Ven-Obi gab es im Bereich der Erstlinienbehandlung der CLL, insbesondere bei den hier betrachteten Hochrisikopatienten mit *TP53*-Aberrationen oder Patienten mit dem prognostisch ungünstigen unmutierten *IGHV*-Gen, sehr eingeschränkte Therapieoptionen. Eine Behandlung mit Chemo-/Chemoimmuntherapien erzielt bei diesen beiden Patientengruppen schlechte Therapieergebnisse und ist mit einem kürzeren PFS und Gesamtüberleben assoziiert. Zwar zeigt die derzeitige zielgerichtete Standardtherapie Ibrutinib bei diesen beiden Risikogruppen im Gegensatz zu den Chemo- und Chemoimmuntherapien eine gute Wirksamkeit, unabhängig vom Risikostatus, allerdings sind die Einschränkungen wie Dauertherapie und Nichteignung wegen dualer Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen und evtl. schwerer Herzinsuffizienz weiterhin Hindernisse für die breite Anwendbarkeit der Ibrutinib-Therapie. Außerdem ist eine Ibrutinib-Dauertherapie selten mit einer tiefen molekularen Remission assoziiert.

Umso wichtiger ist die Einführung der Ven-Obi-Therapie als erste zielgerichtete Therapie mit zeitlich definierter Therapiedauer von unter einem Jahr, die über alle Risiko-Gruppen hinweg gut und langhaltend wirksam ist und gleichzeitig eine gute Verträglichkeit aufweist. Die Möglichkeit, ein nicht zytotoxisches Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) ist zusammenfassend für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung einer nicht vorbehandelten CLL bei Erwachsenen **ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abzuleiten.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Im vorliegenden Dossier sollen das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax (Venclyxto) in Kombination mit Obinutuzumab bewertet werden.

Ven-Obi ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Zudem besteht für Venetoclax seit Dezember 2016 eine Zulassung als Monotherapie sowie seit Oktober 2018 eine Zulassung in Kombination mit Rituximab für andere CLL-Patientenpopulationen (1-3). Das vorliegende Dossier beschränkt sich jedoch auf die neu zugelassene Kombinationstherapie mit Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

#### **Patientenpopulation**

Ven-Obi ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Für die frühe Nutzenbewertung von Ven-Obi wird zwischen den folgenden Populationen differenziert (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.1.1):

- Teilpopulation I:  
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt
- Teilpopulation II:  
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Teilpopulation III  
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Für diese Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 4-4 zusammengefassten Fragestellungen.

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

Fragestellung	Population	Intervention	Komparator/ZVT
<b>Teilpopulation I (FCR-geeignet)</b>			
1	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Ven-Obi	FCR
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>			
2	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Ven-Obi	BR oder Clb-Obi oder Clb-R
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>			
3	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen <sup>a</sup> nicht angezeigt ist	Ven-Obi	Ibrutinib
<p>a: Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise Patienten umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. Der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus kann dabei im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen Berücksichtigung finden.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemoimmuntherapie; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; Clb-R: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Bei Studien, bei denen mindestens 80 % der Patienten der Definition einer der Teilpopulationen entsprachen, wurden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation dargestellt.

Studien, bei denen weniger als 80 % der Patienten der Definition einer der Teilpopulationen entsprachen, wurden eingeschlossen, falls die Ergebnisse der jeweiligen Teilpopulationen getrennt dargestellt werden konnten.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab.

Obinutuzumab wird über sechs Zyklen à 28 Tage als Infusion gegeben. In Zyklus 1 wird an Tag 1, 8 und 15 jeweils eine Dosis von 1.000 mg verabreicht. Für die Infusion an Tag 1 sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden (100 mg und 900 mg). Wenn der 100-mg-Beutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, kann der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden, andernfalls muss der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden. Für Zyklus 2 bis 6 wird jeweils an Tag 1 eine Dosis von 1.000 mg Obinutuzumab gegeben.

Die Behandlung mit Venetoclax erfolgt über einen Zeitraum von 12 Zyklen oral einmal täglich. Sie beginnt an Tag 22 von Zyklus 1, wobei die Dosis über einen Zeitraum von fünf Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht wird (Tabelle 4-5) (1):

- Zyklus 1 Tag 22-28 (1. Woche): 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 1-7 (2. Woche): 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 8-14 (3. Woche): 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 15-21 (4. Woche): 200 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 22-28 (5. Woche): 400 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 3-12 Tag 1-28 (ab 6. Woche): 400 mg Venetoclax/Tag

Die Therapie mit Venetoclax erfolgt in Zyklus 1-6 als Kombinationstherapie mit Obinutuzumab, ab Zyklus 7 als Monotherapie bis zum Ende von Zyklus 12 oder bis zu einem Progress (1).



Tabelle 4-5: Dosierungsschema für Venetoclax und Obinutuzumab

Zyklus	Obinutuzumab		Venetoclax	
	Tag	Dosis	Tag	Dosis
1	1	100 mg (bzw. 100+900 mg) <sup>a</sup>	--	--
	2	900 mg (bzw. --) <sup>a</sup>		
	8	1.000 mg		
	15	1.000 mg		
	--	--		
2	1	1.000 mg	1-7	50 mg täglich
			8-14	100 mg täglich
			15-21	200 mg täglich
			22-28	400 mg täglich
3-6	1	1.000 mg	1-28	400 mg täglich
7-12	--	--	1-28	400 mg täglich

a: Für die Obinutuzumab-Infusion an Tag 1 sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden (100 mg und 900 mg). Wenn der erste Beutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, kann der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden, andernfalls muss der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden.

Quellen: Fachinformationen (1, 4)

### Vergleichstherapie

Die ZVT für Ven-Obi wurden in Beratungsgesprächen am 09.01.2019 und am 15.07.2019 durch den G-BA festgelegt und sind in Tabelle 4-6 dargestellt (5).

Tabelle 4-6: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<b>Teilpopulation I (FCR-geeignet)</b>	
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>	
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	BR oder Clb-R oder Clb-Obi
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>	
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen <sup>a</sup> nicht angezeigt ist	Ibrutinib

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<p>a: Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise Patienten umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. Der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus kann dabei im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen Berücksichtigung finden.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemoimmuntherapie; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; Clb-R: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; <i>TP53</i>mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>	

Innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes wird vom G-BA hinsichtlich der ZVT zwischen drei Teilpopulationen unterschieden, je nachdem, ob die Patienten für eine CIT geeignet sind oder nicht. Bei Eignung für eine CIT wird unterschieden, ob die Patienten für eine Kombinationstherapie mit FCR infrage kommen. Patienten, für die eine CIT nicht geeignet ist, sind solche, die del(17p) und/oder *TP53*mut aufweisen bzw. Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.

Für Patienten ohne del(17p) und/oder *TP53*mut stellt FCR die empfohlene Erstlinientherapie dar (**Teilpopulation I – FCR-geeignet**). Darüber hinaus sind bei der Bestimmung der FCR-Eignung weitere Faktoren wie Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Nierenfunktion und Alter zu berücksichtigen.

Für Patienten ohne del(17p) und/oder *TP53*mut, die nicht für eine FCR-Therapie infrage kommen, legt der G-BA mehrere alternative CIT als ZVT fest (**Teilpopulation II – FCR-ungeeignet**): Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Clb-Obi oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (Clb-R).

Der **Teilpopulation III – CIT-ungeeignet** ordnet der G-BA sowohl Patienten mit del(17p) und/oder *TP53*mut zu als auch Patienten, die aus anderen Gründen für eine CIT nicht geeignet sind. Für Patienten mit del(17p) und/oder *TP53*mut kommt regelhaft keine CIT (inkl. FCR) infrage. Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise jene umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. In Anlehnung an das G-BA-Beratungsgespräch wird insbesondere der *IGHV* (immunoglobulin heavy chain variable region)-Mutationsstatus als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen und der Eignung für eine CIT (inkl. FCR) herangezogen. Es hat sich in verschiedenen Studien umfassend gezeigt, dass Patienten mit einem unmutierten *IGHV*-Gen ein schlechtes Ansprechen auf CIT aufweisen und dies gegenüber Patienten mit einem mutierten *IGHV*-Gen mit einem signifikant kürzeren PFS sowie Gesamtüberleben assoziiert ist (6-15). Diese Erkenntnis ist mittlerweile in nationalen Leitlinien repräsentiert, die für Patienten mit del(17p), *TP53*mut und/oder mit unmutiertem *IGHV*-Gen eine CIT nicht mehr als Therapiestandard empfehlen (16). Weitere Faktoren sind ein reduzierter bzw. schlechter Allgemeinzustand und Kontraindikationen. Als ZVT für Teilpopulation III wird Ibrutinib festgelegt.

Für Patienten, die nur palliativ symptomorientiert behandelt werden (best supportive care), bildet der G-BA keine eigene Teilpopulation, da er den Anteil dieser Patienten aufgrund eines geänderten therapeutischen Vorgehens als nicht mehr hinreichend groß einschätzt.

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

### Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Ven-Obi erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

### Studientypen

RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Ungeachtet dessen kann es möglich sein, dass zur Beantwortung einer Fragestellung keine RCT vorliegen. In diesen Fällen wird die zu dieser Fragestellung beste verfügbare Evidenz dargestellt.

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der jeweiligen ZVT vergleichenden RCT durchgeführt. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Zusammenfassende Übersichten der Ein- und Ausschlusskriterien für die drei Fragestellungen finden sich in Tabelle 4-7, Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9.

Tabelle 4-7: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 1 – FCR-geeignete Teilpopulation)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt <sup>a</sup>	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	Therapie mit Ven-Obi gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	FCR	E3	Andere Therapien	A3	Therapie der ZVT gemäß G-BA-Beratung
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, die/der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt <sup>b</sup>	E7	• Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen</li> <li>• Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden<sup>c</sup></li> </ul>		
<p>a: vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 2 – FCR-ungeeignete Teilpopulation)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt <sup>a</sup>	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	Therapie mit Ven-Obi gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BR</li> <li>• Clb-R oder Clb-Obi</li> </ul>	E3	Andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
					höchste Ergebnissicherheit.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, die/der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt <sup>b</sup>	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen</li> <li>• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen</li> <li>• Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden<sup>c</sup></li> </ul>	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; Clb-R: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Tabelle 4-9: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 3 – CIT-ungeeignete Teilpopulation)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist <sup>a</sup>	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	Therapie mit Ven-Obi gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Ibrutinib	E3	Andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, die/der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt <sup>b</sup>	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen</li> <li>• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen</li> <li>• Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden<sup>c</sup></li> </ul>	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

a: vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1

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

c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab; VerfO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden



(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 verwendet (17). Um die Sensitivität zu

erhöhen, wurde dieser für die Suche in MEDLINE so abgewandelt, dass sowohl die britische als auch die amerikanische Schreibweise von „randomized/randomised“ erfasst werden.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie

durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) (<https://clinicaltrials.gov/>), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/>) und im EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind im Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

Darüber hinaus wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie in AMIS (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) eine Suche nach Studien mit Ergebnisberichten durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Website des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Website des G-BA werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Studienregistersuche und der Suche auf der Website des G-BA wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

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

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

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

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

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

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

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wurde zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene führte grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als „hoch“.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Aspekts auf Endpunkt- und Studienebene richtete sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

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

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

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

##### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

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

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

### **Patientencharakteristika**

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

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

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

- Binet-Stadien bei Diagnose
- B-Symptome
- Tumorlysesyndrom (TLS)-Risikokategorie
- CIRS
- Kreatinin-Clearance (basierend auf Cockcroft-Gault-Formel)



- *IGHV*-Mutationsstatus
- Zytogenetische Anomalien (del(17p), Deletion des langen Arms von Chromosom 11 (del(11q)), Deletion des langen Arms von Chromosom 13 (del(13q)), Trisomie 12)
- *TP53*-Mutation
- Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
- Therapieabbrecher
- Studienabbrecher

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerFO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität/Symptomatik, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-10). Ausführliche Operationalisierungen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

Tabelle 4-10: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

<b>Nutzendimension</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte</b>
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul>
Morbidität/Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• MRD-Negativität (im peripheren Blut und Knochenmark)</li> <li>• TTNT</li> <li>• Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> <li>o Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</li> <li>o Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS</li> <li>o Symptomskalen des MDASI</li> <li>o B-Symptome</li> </ul> </li> </ul>
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</li> </ul>
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> <li>o UE Gesamtraten und nach SOC und PT</li> <li>o SUE Gesamtraten und nach SOC und PT</li> <li>o UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> und Grad <math>&lt; 3</math> Gesamtraten und nach SOC und PT</li> <li>o UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>o UE von speziellem Interesse</li> <li>o UE, die zum Tod führten</li> </ul> </li> </ul>
<p>CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankungsrate; PFS: progressionsfreies Überleben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

***Mortalität***

Zur Operationalisierung der Mortalität wurde der Endpunkt Gesamtüberleben erhoben.

***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie CLL14 als präspezifizierter sekundärer Endpunkt untersucht. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die Gesamtüberlebenszeit gilt – entsprechend § 2 Absatz 3 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) – als harter und patientenrelevanter Endpunkt.

***Morbidität/Symptomatik***

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

- PFS
- MRD-Negativität (im peripheren Blut und Knochenmark)
- Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung
- Symptomatik
  - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
  - Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS
  - Symptomskalen des MDASI
  - B-Symptome

### *Progressionsfreies Überleben*

In der CLL14-Studie war das vom Prüfarzt erhobene PFS als primärer Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert. Das PFS nach Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (independent review committee, IRC) war sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Im vorliegenden Dossier wird zur Bewertung des Zusatznutzens der Endpunkt PFS nach Prüfarzt auf Basis der Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen. Der Endpunkt PFS (IRC) wurde nach dem 1. Datenschnitt nicht weiter erhoben, es liegen hierfür keine Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vor. Die Ergebnisse zum PFS (IRC) werden daher ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Als Sensitivitätsanalyse zu PFS wird die komplette Remissionsrate dargestellt (siehe Anhang 4-G). Die gemäß den international anerkannten iwCLL (internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie)-Kriterien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute (National Cancer Institute-Working Group, NCI-WG) (Tabelle 4-11) erhobene komplette Remissionsrate ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst guten und andauernden Remission. Sie war als sekundärer Endpunkt in der Studie CLL14 präspezifiziert.

### Operationalisierung

Das PFS war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Progression, eines Rezidivs (Tabelle 4-11) oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte auf Basis der modifizierten Response-Kriterien gemäß der iwCLL-Richtlinien (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Modifizierte Response-Kriterien gemäß der iwCLL-Richtlinien (18)

Response-Kriterium	Definition
Komplette Remission (complete remission, CR)	Folgende Kriterien müssen erfüllt sein (mindestens 2 Monate nach Ende der Therapie): <ul style="list-style-type: none"> <li>• periphere Lymphozyten <math>&lt; 4 \times 10^9/L</math>, bewertet anhand eines Differenzialblutbildes</li> </ul>

Response-Kriterium	Definition
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Lymphadenopathie (Knoten <math>\leq 15</math> mm im größten Durchmesser und keine extranodalen Manifestationen), festgestellt durch körperliche Untersuchung und CT-Scan</li> <li>• keine Hepatomegalie, bestimmt durch eine Messung unterhalb des Rippenbogens. Es wird angenommen, dass eine Hepatomegalie <math>&gt; 3</math> cm unterhalb des Rippenbogens auf eine CLL zurückzuführen ist.</li> <li>• keine Splenomegalie, festgestellt durch eine körperliche Untersuchung unterhalb des Rippenbogens. Es wird angenommen, dass eine ertastbare Milz jeder Größe auf eine CLL zurückzuführen ist.</li> <li>• keine Krankheitssymptome oder konstitutionellen Symptome (B-Symptome)</li> <li>• Blutwerte oberhalb der folgenden Werte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutrophile <math>&gt; 1,5 \times 10^9/L</math> (ohne Wachstumsfaktoren)</li> <li>○ Thrombozyten <math>&gt; 100 \times 10^9/L</math> (ohne Thrombozytentransfusion oder Wachstumsfaktoren)</li> <li>○ Hämoglobin <math>&gt; 110</math> g/L (ohne Bluttransfusionen oder Erythropoietin)</li> </ul> </li> <li>• normal-zelluläres Knochenmark (Alter), Lymphozytengehalt <math>&lt; 30</math> %, keine nodulären Strukturen aus Zellen des CLL-Phänotyps. Knochenmarkaspiration und Biopsie sollten 3 Monate nach der letzten Behandlung durchgeführt werden, wenn die oben aufgeführten klinischen und Laborergebnisse belegen, dass eine CR/zytopenische CR erreicht wurde. Wenn das Knochenmark hypozellulär ist, sollte innerhalb von 4 Wochen oder nach Erholung des peripheren Blutbildes eine erneute Bestimmung durchgeführt werden. Dieses Zeitintervall sollte jedoch 6 Monate nicht überschreiten. Eine Knochenmarkbiopsie sollte mit einer Biopsie vor Behandlung verglichen werden, sofern verfügbar. Patienten, die sich ansonsten in einer vollständigen Remission befinden, jedoch noduläre Strukturen im Knochenmark aufweisen, die histologisch identifiziert werden können, sollten als PR betrachtet werden. Immunhistochemie sollte durchgeführt werden, um zu definieren, ob diese nodulären Strukturen hauptsächlich aus T-Zellen, anderen Lymphozyten als CLL-Zellen oder CLL-Zellen bestehen.</li> </ul>
Komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow recovery, CRi)	Für Patienten, die die Kriterien für CR (einschließlich Knochenmark) erfüllen, aber eine anhaltende Zytopenie haben; Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie. Die oben beschriebene Beurteilung des Knochenmarks sollte sorgfältig durchgeführt werden und sollte kein klonales Infiltrat aufweisen.

Response-Kriterium	Definition
Partielle Remission (PR)	<p>Von den folgenden Kriterien müssen über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten nach Ende der Behandlung vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50\%</math> Reduktion der peripheren Lymphozyten bezogen auf den Ausgangswert</li> </ul> <p>UND entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50\%</math> Rückgang der Lymphadenopathie (bezogen auf die Summe des Durchmessers der bis zu 6 größten Lymphknoten, festgestellt durch körperliche Untersuchung, <b>und</b> <math>50\%</math> Reduktion des Summenprodukts des Durchmessers der bis zu 6 größten Lymphknoten, gemessen mittels CT. Zusätzlich keine Vergrößerung von Lymphknoten und keine neuen vergrößerten Lymphknoten). In kleinen Lymphknoten (<math>&lt; 2</math> cm Durchmesser) wird eine Vergrößerung um weniger als <math>25\%</math> als nicht signifikant angesehen.</li> </ul> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50\%</math> Rückgang der Vergrößerung der Leber, festgestellt durch körperliche Untersuchung, falls diese zu Beginn der Behandlung vergrößert war.</li> </ul> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50\%</math> Rückgang der Vergrößerung der Milz, festgestellt durch körperliche Untersuchung, falls diese zu Beginn der Behandlung vergrößert war.</li> </ul> <p>UND mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutrophile <math>&gt; 1,5 \times 10^9/L</math> (ohne Wachstumsfaktoren) oder <math>\geq 50\%</math> Verbesserung zum Ausgangswert</li> <li>○ Thrombozyten <math>&gt; 100 \times 10^9/L</math> (ohne Thrombozytentransfusion oder Wachstumsfaktoren) oder <math>\geq 50\%</math> Verbesserung zum Ausgangswert</li> <li>○ Hämoglobin <math>&gt; 110</math> g/L (ohne Bluttransfusionen oder Erythropoietin) oder <math>\geq 50\%</math> Verbesserung zum Ausgangswert</li> </ul>
Progression (progressive disease, PD)	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50\%</math> Erhöhung der peripheren Lymphozyten auf mindestens <math>5 \times 10^9/L</math>.<sup>a</sup></li> <li>• Auftreten neuer ertastbarer Lymphknoten (<math>&gt; 15</math> mm im größten Durchmesser) oder anderer neuer extranodaler Läsionen (unabhängig von der Größe)</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> Vergrößerung (längster Durchmesser) einer bisher vorhandenen und klinisch signifikanten Lymphadenopathie (d. h. Läsion <math>&gt; 10</math> mm zu Baseline)<sup>b</sup></li> <li>• <math>\geq 50\%</math> Vergrößerung der Leber und/oder der Milz, festgestellt durch eine Messung unterhalb des relevanten Rippenbogens oder Auftreten einer vor Therapie nicht bestehenden ertastbaren Hepatomegalie oder Splenomegalie<sup>b</sup></li> <li>• Transformation zu aggressiverer Histologie (z. B. Richter Transformation oder polymphozytische Leukämie mit <math>&gt; 55\%</math> Polymphozyten). Wenn möglich, sollte die Diagnose durch eine Biopsie der Lymphknoten bestätigt werden.</li> <li>• Nach Ende der Behandlung ist der Progress einer Zytopenie (unabhängig von einer Autoimmun-Zytopenie) dokumentiert durch: Eine Abnahme des Hämoglobinspiegels um mehr als <math>20</math> g/L oder</li> </ul>

Response-Kriterium	Definition
	auf $< 100$ g/L, eine Abnahme der Thrombozytenzahl um $> 50$ % oder auf $< 100 \times 10^9$ /L oder eine Abnahme der Neutrophilenzahl von $> 50$ % oder auf $< 1 \times 10^9$ /L, die frühestens 3 Monate nach Ende der Therapie auftritt, definiert einen Progress, wenn die Knochenmarkbiopsie ein Infiltrat von klonalen CLL-Zellen zeigt.
Rezidiv	Ein Rezidiv ist definiert als Nachweis einer Progression der Erkrankung, wenn zuvor eine CR oder PR $\geq 6$ Monate erreicht wurde.
Stabile Erkrankung	Keine CR, PR oder PD
<p>a: Während der Kombinationstherapie-Phase und bis zu Zyklus 9 Tag 1 (oder 3 Monate nach der letzten Infusion) wird die Erhöhung der peripheren Lymphozyten gegen Baseline verglichen (nadir, prä-Zyklus, Tag 1). Während der Monotherapie-Phase und während des Follow-up wird die Erhöhung gegen den gemessenen Wert von Zyklus 9 Tag 1 (oder 3 Monate nach der letzten Infusion) verglichen.</p> <p>b: Während der Kombinationstherapie-Phase und bis zu Zyklus 9 Tag 1 (oder 3 Monate nach der letzten Infusion) wird die Erhöhung gegen Baseline verglichen. Während der Monotherapie-Phase und während des Follow-up wird die Erhöhung gegen den gemessenen Wert von Zyklus 9 Tag 1 (oder 3 Monate nach der letzten Infusion) verglichen.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; CSR: Studienbericht; CT: Computertomografie; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; PD: Progression/fortschreitende Erkrankung; PR: partielle Remission</p> <p>Quellen: Bericht aus dem internationalen Workshop zu CLL (18) und CSR der CLL14-Studie (19).</p>	

### Validität

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

### Patientenrelevanz

Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen dem PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben, was die Patientenrelevanz des PFS unterstreicht (20). Gemäß der EMA ist PFS ein Indikator für die Tumorstadiumsrate und dadurch ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt. Im Fall der CLL stellt das PFS wegen der – insbesondere in der Erstlinie – relativ guten Prognose der Patienten einen wertvollen Endpunkt dar. Er gibt den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung an und ist dadurch im Studienverlauf früher interpretierbar als das Gesamtüberleben. Fällt die Wahl des primären Endpunkts auf das Gesamtüberleben, so empfiehlt die Guideline des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), PFS als sekundären Endpunkt zu verwenden (21).

Im Rahmen einer palliativen und seriellen CLL-Behandlung ist das Gesamtüberleben aufgrund von mehreren Therapieabfolgen nicht immer einer spezifischen Therapie eindeutig zuordenbar, sodass klinische Endpunkte wie das PFS zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden (21-25).

### *MRD-Negativität*

Die MRD-Negativität im peripheren Blut bzw. die MRD-Negativität im Knochenmark waren präspezifizierte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in der Studie CLL14 und ermöglichen Aussagen über das Erreichen einer sehr tiefen molekularen Remission.

### Operationalisierung

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

Die MRD-Negativität im peripheren Blut bzw. im Knochenmark wurde in der Studie CLL14 definiert als der Anteil der Patienten, die MRD-negativ waren, gemessen im peripheren Blut bzw. im Knochenmark. Die MRD-Negativität im Knochenmark wurde nur bei Patienten mit kompletter oder partieller Remission bestimmt, um Patienten mit Progress oder stabiler Erkrankung die schmerzhafteste Knochenmarksbiopsie zu ersparen. Medizinisch betrachtet ist es auszuschließen, dass Patienten mit einer nachweisbaren aktiven Erkrankung eine MRD-Negativität im Knochenmark erreichen können. Patienten ohne Knochenmarksbiopsie wurden für die Analyse der MRD-Negativität im Knochenmark konservativ als MRD-positiv imputiert.

### Validität

Die Feststellung des MRD-Status beruht auf einer sehr empfindlichen Diagnostik, welche standardisiert und nach den international anerkannten Kriterien des ERIC in zentralen Laboratorien durchgeführt wurde (26, 27). Die Unterscheidung in MRD-positive oder MRD-negative Patienten unterliegt dabei keiner subjektiven Interpretation und ist Grundlage für studienübergreifend vergleichbare Messungen von Behandlungseffekten. Daten zur MRD-Negativität können – im Gegensatz zum PFS oder zum Gesamtüberleben – schon kurz nach der Behandlung erhoben werden (28). Aus diesem Grund wurde die Rate MRD-negativer Patienten als Endpunkt zur Darstellung des klinischen Nutzens einer Antikrebsbehandlung von der EMA in die Richtlinie zur Evaluierung von Krebstherapien aufgenommen (29). Weiter wurde die Validität des Endpunkts MRD-Negativität (Bestimmung mittels Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR)) vom G-BA bestätigt (30).

### Patientenrelevanz

Die MRD-Negativität konnte in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker identifiziert werden, der mit einem längeren PFS und Gesamtüberleben korreliert (28, 31-44). In den randomisierten Phase-III-Studien in der Erstlinie, CLL8 und CLL11, hatten MRD-negative Patienten unabhängig von der Art der Therapie (verschiedene Chemotherapie- und Chemoimmuntherapie-Regime) ein längeres PFS und Gesamtüberleben (32, 35, 41). In der Studie CLL10 (CIT) konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation der MRD-Negativität mit einem längeren PFS festgestellt werden (28, 43). Die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS bestätigte sich in der CLL14-Studie auch für nicht zytotoxische Therapieregime (44). In einer retrospektiven Analyse wurde zudem gezeigt, dass die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS bzw. Gesamtüberleben nicht nur unabhängig von der Art der Behandlung,

sondern darüber hinaus auch unabhängig von der Behandlungslinie ist. Den größten Einfluss hatte das Erreichen von MRD-Negativität bei der Erstlinienbehandlung (42). Die hier erwähnten Studien hatten zumeist ein längeres Follow-up, weshalb davon auszugehen ist, dass dieser Zusammenhang nur anhand von ausreichend reifen Daten gezeigt werden kann.

Während die MRD ursprünglich als sensitivere Ergänzung zum klinischen Ansprechen betrachtet wurde, konnte eine Analyse der Studien CLL8 und CLL10 zeigen, dass der MRD-Status eine höhere prognostische Aussagekraft besitzt als das klinische Ansprechen (komplette/partielle Remission). Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen MRD-negativen Patienten mit kompletter Remission und MRD-negativen Patienten mit partieller Remission, wohingegen MRD-negative Patienten mit partieller Remission sogar ein längeres PFS hatten als MRD-positive Patienten mit kompletter Remission (28).

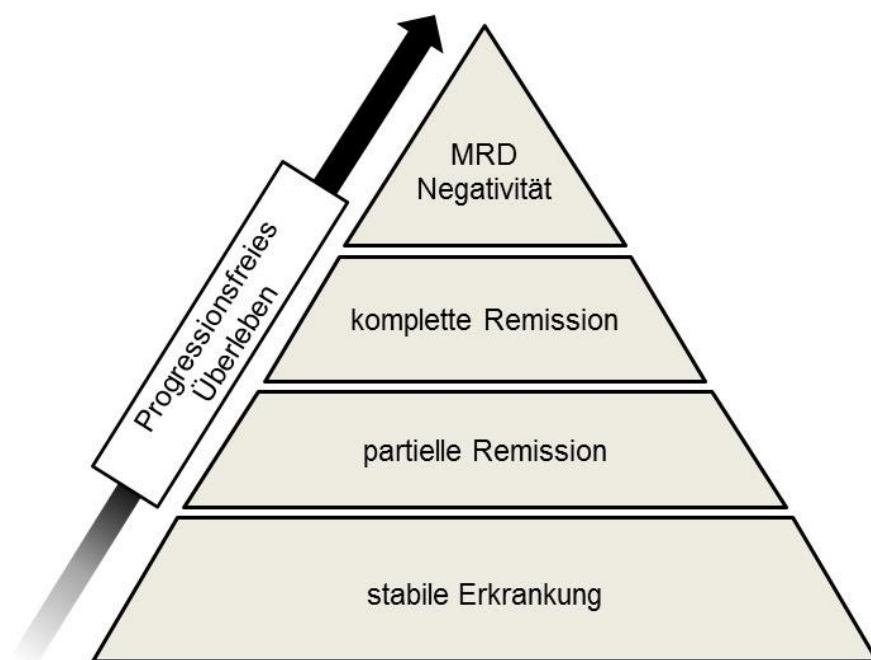


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben als Ziel einer CLL-Behandlung nach Hallek et al. 2018

MRD: minimale Restkrankung

Quelle: Abbildung nach Hallek et al. (2018) (18, 28, 45)

Insgesamt gilt das Erreichen einer MRD-negativen kompletten Remission als ideales Ziel einer Anti-Leukämie-Behandlung (45). Der durch die MRD-Analyse mögliche Nachweis eines tiefen Therapieansprechens auf zellulärer Ebene ist damit eine Weiterentwicklung in der Evaluierung einer Anti-Leukämie-Behandlung (Abbildung 1) (18). Das Erreichen von MRD-Negativität wird auch vom G-BA als wichtiger Prognosefaktor bei lymphatischen Krebserkrankungen gesehen (30).

Zudem ist auch die klinische Bedeutung, die mit einer tiefen molekularen Remission einhergeht, patientenrelevant. Durch das schnelle Erreichen einer tiefen molekularen Remission



wird eine zeitliche Begrenzung der Therapie ermöglicht. Die behandlungsfreie Zeit kann in vielerlei Hinsicht zur Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens beitragen, wie bei der Erhöhung der Lebensqualität der Patienten, bei der Vermeidung von (Langzeit-)Toxizitäten, die häufig mit einer Dauertherapie einhergehen, oder bei der Minimierung des Risikos von Resistenzbildungen gegen den Wirkstoff aufgrund des dauerhaften Selektionsdrucks bei einer Langzeitbehandlung.

#### *Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung*

Die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst langen Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit und war ein präspezifizierter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CLL14.

#### Operationalisierung

Die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Start einer neuen Anti-Leukämie-Behandlung oder bis zum Tod aus jeglichem Grund.

#### Validität

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

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung beschreibt den Zeitraum von Randomisierung bis zum Start einer erneuten Anti-Leukämie-Behandlung. Bei einer zeitlich begrenzten Therapie wie Ven-Obi bedeutet eine längere Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung die Möglichkeit einer (längeren) Therapiepause ohne die Nebenwirkungen und Einschränkungen, die mit einer medikamentösen Therapie verbunden sind. Dies wirkt sich unmittelbar positiv auf das Alltagsleben und die Lebensqualität des Patienten aus. Eine therapiefreie Zeit ermöglicht zudem eine erneute Induktion mit dem zeitlich begrenzten Regime, da im Gegensatz zu medikamentösen Dauertherapien kein dauerhafter Selektionsdruck auf die Tumorzellen ausgeübt wird. Dadurch wird das Risiko einer Resistenzbildung reduziert und somit können auch in späteren Therapielinien noch ausreichend Optionen zur Verfügung stehen (16).

#### *Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30*

Die Symptomskalen und Einzelsymptome des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfassen patientenberichtete Endpunkte (patient-reported outcome, PRO) und waren präspezifizierte Endpunkte in der Studie CLL14.

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

Im vorliegenden Dossier werden Analysen mit der MID von 10 Punkten dargestellt. Es wird sowohl die Zeit bis zur Verbesserung als auch die Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wird eine MMRM-Analyse in Anhang 4-G dargestellt.

#### EQ-5D-VAS

Die EQ-5D-VAS ermöglicht Aussagen über den Gesundheitszustand und war präspezifizierter Endpunkt in der Studie CLL14.

#### Operationalisierung

Der Gesundheitszustand eines Patienten wurde anhand einer visuellen Analogskala (VAS) der dreistufigen Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EQ-5D-3L) beurteilt (0 entspricht dem schlechtesten Gesundheitszustand, 100 entspricht dem besten Gesundheitszustand). Für die EQ-5D-VAS ist eine Verbesserung durch eine positive Veränderung zum Ausgangswert gekennzeichnet. Im vorliegenden Dossier werden entsprechend der Empfehlung des G-BA im Beratungsgespräch vom 09.01.2019 (46) Analysen mit einer MID von 7 Punkten dargestellt und als Sensitivitätsanalyse eine konservative Auswertung mit einer MID von 10 Punkten (Anhang 4-G). Es wird sowohl die Zeit bis zur Verbesserung als auch die Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wird eine MMRM-Analyse in Anhang 4-G dargestellt.

#### Validität

Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustands aus Patientensicht dar (47, 48). Die EQ-5D-VAS wurde und wird in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit CLL eingesetzt (49-51). Generell wird eine Veränderung der MID um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Anfangswert in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (52). In früheren Bewertungen wurden Responderanalysen unter Berücksichtigung einer MID von 7 oder 10 Punkten herangezogen (46).

#### Patientenrelevanz

Eine Verbesserung des Gesundheitszustands – gemessen anhand der EQ-5D-VAS – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (53).

#### *Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Krebszentrums*

Der MDASI ermöglicht Aussagen über Krankheitsfreiheit und Behandlungsbedürftigkeit und war ein präspezifizierter Endpunkt in der CLL14-Studie.

#### Operationalisierung

Der MDASI war in der CLL14-Studie als fragebogengestützte Datensammlung von PRO definiert. Mithilfe des Fragebogens wurden Auswirkungen auf 13 Symptomkategorien (Schmerz, Fatigue, Übelkeit, Schlafstörung, Stress, Kurzatmigkeit, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Niedergeschlagenheit, Erbrechen, Gedächtnisschwächen, Taubheitsgefühl) und sechs durch Symptome beeinflussbare Lebensbereiche (generelle

Aktivität, Gefühlslage, Fähigkeit zu gehen, Arbeit, Beziehungen zu anderen Personen, Lebenslust) beurteilt.

Der MDASI nutzt eine numerische Bewertungsskala mit Werten von 0 bis 10, wobei 0 = „nicht vorhanden“ und 10 = „so schlimm, wie man es sich vorstellen kann“ entspricht. Eine Symptomverbesserung wird für den MDASI durch eine negative Veränderung im Wert angezeigt. Im vorliegenden Dossier werden entsprechend der Empfehlung des G-BA im Beratungsgespräch vom 09.01.2019 (46) Analysen mit der MID von 0,98 Punkten durchgeführt und als Sensitivitätsanalyse eine konservativere Auswertung mit einer MID von 1,21 Punkten (Anhang 4-G). Es wird sowohl die Zeit bis zur Verbesserung als auch die Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wird eine MMRM-Analyse in Anhang 4-G dargestellt.

### Validität

Der MDASI ist zur psychometrischen Erfassung von PRO anhand von Symptomlisten in verschiedenen Krebsindikationen und für die Anwendung in Deutschland validiert (54-56). Der G-BA führt aus, dass mittels eines verteilungsbasierten Ansatzes eine MID zwischen 0,98 und 1,21 Punkten abgeleitet wurde (46). Dies stimmt mit dem MDASI User Guide überein, welcher dieselbe Spanne als valide ansieht (57). Die Validität des MDASI wurde im Rahmen einer Nutzenbewertung in der Indikation multiples Myelom auch durch das IQWiG bestätigt (58).

### Patientenrelevanz

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

### *B-Symptome*

Die CLL wird durch eine massive Zunahme von reifen B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und der Milz charakterisiert (59). Im späteren Verlauf der Krankheit treten unspezifische, als B-Symptome bezeichnete Symptome wie Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß oder Fatigue auf (60).

Der G-BA nennt die B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) als patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation CLL und ordnet diese bei der Morbidität ein (61). Bei der Bewertung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab wurden die Analysen aufgrund methodischer Limitationen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (62). In der vorliegenden Bewertung werden die Analysen daher ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

### Operationalisierung

Die B-Symptomatik wurde im vorliegenden Dossier anhand der Zeit bis zum ersten Auftreten, der Zeit bis zur Abwesenheit und der Zeit bis zum Wiederauftreten und von B-Symptomen ausgewertet.

Das Vorhandensein von B-Symptomen wird definiert durch die Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärliches Fieber  $> 38^{\circ}\text{C}$ , Nachtschweiß oder ungewollter Gewichtsverlust  $> 10\%$  in einem Zeitraum von  $\leq 6$  Monaten. Eine Freiheit von B-Symptomen an einer Studienvisite liegt dann vor, wenn für alle B-Symptome die Frage nach ihrem Vorhandensein mit „Nein“ beantwortet wurde.

Für die Auswertung „Zeit bis zum Wiederauftreten“ wurden nur die Patienten berücksichtigt, für die zu Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde. Die Zeit bis zum Wiederauftreten umfasst den Zeitraum zwischen dem ersten Tag mit dokumentierter B-Symptomfreiheit und dem ersten Tag, an welchem mindestens ein B-Symptom (wieder) aufgetreten ist. Patienten, für welche zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erhebung der B-Symptomatik keine neuen B-Symptome beobachtet wurden, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.

Für die Auswertung „Zeit bis zur Abwesenheit“ wurden nur die Patienten berücksichtigt, für die zu Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde. Die Zeit bis zur Abwesenheit umfasst den Zeitraum zwischen Baseline und dem ersten Tag mit dokumentierter B-Symptomfreiheit.

Für die Auswertung „Zeit bis zum ersten Auftreten“ wurden nur Patienten berücksichtigt, für die zu Baseline B-Symptomfreiheit dokumentiert wurde. Die Zeit bis zum ersten Auftreten umfasst den Zeitraum zwischen Baseline und dem ersten Tag, an welchem mindestens ein B-Symptom auftrat.

Unterstützend wurde die Anzahl an Patienten mit B-Symptomen pro Visite tabellarisch dargestellt.

### Validität

Die Erhebung der B-Symptome fand in der Studie CLL14 dem Protokoll entsprechend für alle Patienten standardmäßig zum Screening und anschließend an Tag 1 in jedem Zyklus sowie an weiteren entsprechenden Erhebungszeitpunkten statt (63). Die gewählten Auswertungen zur B-Symptomatik gewährleisteten, dass sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne B-Symptome zu Baseline berücksichtigt werden. Die Auswertungen zur Zeit bis zum Wiederauftreten und zur Zeit bis zum ersten Auftreten sowie den Verläufen über die Zeit erlauben insgesamt eine repräsentative Einschätzung des Effekts der Therapien auf die B-Symptomatik.

### Patientenrelevanz

Bei Patienten mit CLL können sich klinische Beschwerden im Sinne von B-Symptomen äußern; B-Symptome spielen bei der Diagnostik, der Entscheidung zur Initiierung einer Therapie und der Verlaufskontrolle eine wesentliche Rolle (16). Die Definition der B-Symptome in der Studie entsprach im Wesentlichen den Angaben der S3-Leitlinie zu B-Symptomen und reflektiert damit die Relevanz aus dem Behandlungsalltag (60). Für den Patienten stellen diese spürbaren Symptome eine Belastung dar, die auch die Lebensqualität stark einschränken können. So kann Nachtschweiß (unphysiologisches starkes Schwitzen, das während des Schlafs auftritt) zu gestörtem Schlaf führen und einen Wäschewechsel nötig

machen, unbeabsichtigter Gewichtsverlust kann zu Abgeschlagenheit führen sowie mit dem Verlust von Muskelmasse einhergehen und Fieber kann ein allgemeines Unwohlsein und Schwäche hervorrufen. Zusätzlich können B-Symptome auch ein Anzeichen für einen Progress sein oder für die Transformation zu einer aggressiveren Erkrankung (16, 64). Dieser Endpunkt ist daher insgesamt für den Patienten besonders relevant.

### ***Lebensqualität***

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

#### *EORTC QLQ-C30*

Die Skalen des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 ermöglichen Aussagen über die Verbesserung oder den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Symptomatik und waren präspezifizierte Endpunkte in der Studie CLL14.

#### Operationalisierung

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

Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich sind Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität enthalten. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen sind mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome sind höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert. Im vorliegenden Dossier wird die Auswertung der Zeit bis zur Verbesserung als auch die Zeit bis zur Verschlechterung um eine MID von 10 Punkten dargestellt (zur Validität der MID siehe weiter unten). Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wird eine MMRM-Analyse in Anhang 4-G dargestellt.

#### Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist für onkologische Studien validiert (65, 66). Der EORTC QLQ-C30 ist der am häufigsten verwendete Lebensqualitätsfragebogen in onkologischen Studien und wurde zur Erfassung der Lebensqualität in weiteren großen CLL-Studien verwendet (67). Der Fragebogen wurde und wird in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit CLL eingesetzt (49). Im Allgemeinen werden Veränderungen um 5 bis 10 Punkte (68) bzw. 4-10 Punkte (69) für den Patienten als relevant betrachtet. Gemäß G-BA wird eine Änderung des Scores um 5 – 10 Punkte als klinisch relevant eingeschätzt (46). Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurde entsprechend der Anmerkung des G-BA in der Niederschrift die konservative Auswertung mit einer MID von 10 Punkten für Responderanalysen verwendet (46).

### Patientenrelevanz

Eine Verbesserung der Symptomatik, Morbidität und Lebensqualität – gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-C30 – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (53).

### ***Verträglichkeit***

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

### *Unerwünschte Ereignisse*

Die UE ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und Verträglichkeit einer Anti-Leukämie-Behandlung. Sie wurden standardmäßig und präspezifiziert in der Studie CLL14 gemäß guter klinischer Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erhoben.

### Operationalisierung

In die Analyse gingen alle UE ein, die ab Studienbeginn und bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit Venetoclax, Chlorambucil oder Obinutuzumab auftraten. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 wurden bis 6 Monate nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation dokumentiert, schwere Infektionen (Grad 3-4) wurden bis 2 Jahre nach der Behandlung dokumentiert. Zur Darstellung der Verträglichkeit wurde die Gesamtzahl der UE dokumentiert. Außerdem wurde aufgeschlüsselt nach:

- UE
- SUE
- UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$
- UE mit CTCAE-Grad  $< 3$
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE von speziellem Interesse
  - Behandlungsindizierte Leberschädigung (einschließlich erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht)
  - Vermutung der Übertragung eines Infekts durch die Studienmedikation
  - Neutropenie Grad  $\geq 3$
  - Thrombozytopenie Grad  $\geq 3$
  - Infektionen Grad  $\geq 3$  und schwerwiegende Infektionen
  - Zweite primäre Malignität
  - Tumorlysesyndrom

- Richter Transformation
- Infusionsbedingte Reaktionen Grad  $\geq 3$
- Häufigste UE (bei  $\geq 10$  % der Patienten in einem Behandlungsarm oder  $\geq 1$  % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT
- Häufigste SUE ( $\geq 5$  % der Patienten in einem Behandlungsarm oder  $\geq 1$  % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT
- Häufigste UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 5$  % der Patienten in einem Behandlungsarm oder  $\geq 1$  % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT

### Validität

Das Sicherheitsprofil wurde nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E6) erstellt und berichtet (70). In diesem Zusammenhang wurden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

### Patientenrelevanz

Das Auftreten therapiebedingter UE ist per Definition patientenrelevant (71, 72).

### **Auswertung der Endpunkte**

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte wurden mit absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen beschrieben. Für folgende Endpunkte wurde ein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer Vergleichstherapie mit Hilfe einer Responderanalyse durchgeführt und mittels RR, OR und RD dargestellt:

- MRD-Negativität
- Unerwünschte Ereignisse

Das OR wurde für die MRD-Negativität durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren Binet-Stadium und geografische Region geschätzt. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden im statistischen Analyseplan (SAP) keine Stratifizierungen vorgesehen, daher wurden unstratifizierte Schätzer zur Berechnung des OR verwendet. RR und RD wurden unadjustiert mittels Normalverteilung berechnet. Die 95 %-KI und p-Werte für OR und RR wurden mittels Normalverteilung (Wald-Test) geschätzt. Für die RD wurden die 95 %-KI und p-Werte mittels Anderson-Hauck-Methode berechnet. Fehlende oder nicht auswertbare Werte wurden bei Responderanalysen als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte sind in den Tabellen des Anhang 4-G verzeichnet. Falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet worden ist, wurde für die Berechnung des RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) durchgeführt (gemäß der Methodik beschrieben im Cochrane-Handbuch (73)).

Um dem Umstand potenziell unterschiedlicher Ereigniszeiten in den Studienarmen Rechnung zu tragen, z. B. aufgrund von indikationstypischen Ereignissen wie frühzeitigen Therapieabbrüchen oder Tod, waren im SAP für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des HR präspezifiziert. Es wurden in diesem Dossier für die folgenden binären Endpunkte Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des HR durchgeführt:

- Gesamtüberleben: Zeit bis Tod oder Zensierung (präspezifiziert)
- PFS: Zeit bis Krankheitsprogression, Tod oder Zensierung (präspezifiziert)
- Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung, Tod oder Zensierung (präspezifiziert)
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI: Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung (auf Basis der definierten MID)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung (auf Basis der definierten MID)
- B-Symptome: Zeit bis zum ersten Auftreten, Zeit bis zur Abwesenheit und Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen (nur in Anhang 4-G dargestellt)

Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Der Vergleich der HR zwischen den zwei Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Die mediane Zeit bis zum Event, die Perzentile sowie die Jahresraten basieren auf der Methode von Kaplan-Meier. Für das 95 %-KI des Medians und der Perzentile wurde eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) verwendet. Die 95 %-KI der Zeit ohne Event wurden mittels Product-Limit-Methode berechnet. Für die Fälle, in denen die Kriterien eines Ereignisses nicht erfüllt wurden, wurden Zensierungsregeln definiert. Es wurde dabei von nicht informativen Zensierungen ausgegangen. Die Anzahl der zensierten Patienten ist in den Tabellen in Anhang 4-G verzeichnet. Eine visuelle Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven.

Im Rahmen der Ereigniszeitanalysen wurden für alle Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität stratifizierte Schätzer verwendet. Die präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren waren Binet-Stadium (A, B oder C) und geografische Region (US/Kanada/Zentralamerika, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Lateinamerika).

Die stetigen Endpunkte wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik beschrieben.

Zur Berechnung der Ergebnisse wurde SAS<sup>®</sup> v9.4 verwendet. Sofern nicht angegeben, wurde nicht von Standardverfahren abgewichen.



Für die Analyse wurden folgende, im SAP präspezifizierte Analysesets verwendet:

**ITT-Population:** Die ITT-Population war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Patienten wurden nach der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden. Die ITT-Population wurde für die Morbiditätsendpunkte (außer PRO) sowie die Analyse der Mortalität verwendet.

**PRO-Population:** Die PRO-Populationen der einzelnen PRO schlossen alle Patienten ein, die randomisiert wurden und einen Baseline-Wert sowie einen Wert nach Baseline für die jeweilige PRO-Skala dokumentiert hatten. Für jeden Fragebogen (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI) wurde eine eigene PRO-Population gebildet. Die PRO-Populationen wurden für alle Analysen der PRO verwendet. Alle PRO-Analysen wurden nach dem in der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm ausgewertet. Für die Analyse der B-Symptome wurde die Population aufgeteilt in Patienten mit B-Symptomen zu Baseline und Patienten ohne B-Symptome zu Baseline.

**Safety-Population:** Alle Analysen zur Verträglichkeit wurden auf der Safety-Population ausgewertet, die definiert war als alle Patienten, die mindestens eine Dosis jeglicher Studienmedikation (Venetoclax, Obinutuzumab oder Chlorambucil) verabreicht bekamen. Die Patienten wurden nach der Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhalten hatten (Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax verabreicht bekamen, wurden im Ven-Obi-Arm ausgewertet). Für den Fall, dass nur Chlorambucil verabreicht wurde, wurde der Patient im Clb-Obi-Arm ausgewertet. Für den Fall, dass nur Obinutuzumab verabreicht wurde, wurde der Patient in dem Arm ausgewertet, in den er randomisiert worden war.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da eine Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen und weitere Analysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

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

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

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sofern relevante Sensitivitätsanalysen in den Studienberichten verfügbar waren, wurden diese auch im Dossier dargestellt.

Folgende präspezifizierte Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:

- Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wird für den Endpunkt PFS nach Prüfarzt die unstratifizierte Analyse im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ausgewertet und im Anhang 4-G angehängt. Des Weiteren wurde das PFS nach IRC stratifiziert und unstratifiziert als Sensitivitätsanalyse ausgewertet. Da das PFS nach IRC nur zum Datenschnitt 08/2018 erhoben wurde, ist dies ebenfalls im Anhang 4-G angehängt.
- Analyse der kompletten Remissionsrate: zusätzliche Sensitivitätsanalyse zum PFS Die komplette Remissionsrate wurde als Sensitivitätsanalyse zum PFS dargestellt, da beide Endpunkte in direktem Bezug zueinander stehen: Patienten mit kompletter Remission haben während der Dauer der Remission automatisch kein Progressionsereignis.
- Veränderung der Skalen von Baseline bis zum jeweiligen Bewertungszeitpunkt mittels MMRM-Analyse
  - EORTC QLQ-C30
  - EQ-5D-VAS
  - MDASI

Die folgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen wurden aufgrund der für den AMNOG-Prozess nicht etablierten Zensierungsmethoden als nicht relevant betrachtet und daher nicht durchgeführt:

- Endpunkt PFS: Zensierung von Patienten mit nicht im Protokoll spezifizierter Anti-Leukämie-Behandlung, ohne die Kriterien bezüglich Progress/Rezidiv des PFS zu erfüllen

- Endpunkt PFS: Patienten, die einen Progress oder ein Rezidiv hatten oder starben, nachdem sie zwei aufeinanderfolgende Visiten verpasst hatten, wurden für die Analyse des PFS am Tag der letzten Visite zensiert.

Zusätzlich wurden folgende nicht präspezifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Hauptanalyse unterstützen beispielsweise unter Nutzung weiterer, im Beratungsgespräch vom 09.01.2019 diskutierten MID oder unter Verwendung zeitadjustierter Analysen:

- Zeit bis zur Verschlechterung (EQ-5D-VAS um 10 Punkte; MDASI um 1,21 Punkte)
- Zeit bis zur Verbesserung (EQ-5D-VAS um 10 Punkte; MDASI um 1,21 Punkte)
- Ereigniszeitanalysen zur Verträglichkeit

Sensitivitätsanalysen zu den übrigen Endpunkten waren nicht präspezifiziert, daher wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen im Dossier dargestellt.

Die Analysen zum Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer Vergleichstherapie bei stetigen Endpunkten (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI) basieren auf der (absoluten oder relativen) Veränderung bezogen auf den Ausgangswert (Mittelwertdifferenz; MWD). Die Veränderung von Baseline bis zum Ende der Behandlung sowie die Differenz zwischen den Behandlungen (inklusive Konfidenzintervall und p-Wert) wurden anhand von MMRM-Analysen berechnet. Das präspezifizierte MMRM-Modell adjustierte für Baseline-Wert, Binet-Stadium, geografische Region, Behandlung, Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Zusätzlich wurde das Hedges' g inklusive Konfidenzintervall, basierend auf den adjustierten Schätzern des MMRM, präsentiert. Die fehlenden Werte zu den MMRM-Analysen werden in den Analyse-Outputs im Anhang 4-G dargestellt.

Die Methodik der weiteren Analysen (unstratifizierte Ereigniszeitanalyse des PFS nach Prüfarzt, stratifizierte und unstratifizierte Ereigniszeitanalyse des PFS nach IRC, Analyse der relativen Risiken der kompletten Remission, stratifizierte Ereigniszeitanalyse der EQ-5D-VAS mit MID 10 Punkte, stratifizierte Ereigniszeitanalyse des MDASI mit MID 1,21 Punkte, unstratifizierte Ereigniszeitanalysen zur Verträglichkeit) der Sensitivitätsanalysen war analog zu Abschnitt 4.2.5.2

Folgende weitere Analysen wurden durchgeführt:

- Analysen zu den Datenschnitten 08/2018 und 01/2019

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

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

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

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen.

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG wurden Subgruppenanalysen nur interpretiert, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt auftraten (71). Andernfalls wurde wegen eingeschränkter Aussagekraft auf die Darstellung der Subgruppe verzichtet. Die Analysen sind im Anhang 4-G enthalten.

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG wurden potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht (71). Für Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung, Endpunkte zur Verträglichkeit und die kategoriellen Endpunkte zur Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Verschlechterung und Verbesserung der Symptom-/Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI bezüglich MID) wurden Interaktionstests mittels Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen berechnet, während die Interaktionstests für MRD mittels Heterogenitätstest des RR in den Subgruppen unter Verwendung von Cochranes Q Statistik dargestellt werden. Für die stetigen Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI wurden Interaktionstests mittels Mittelwertdifferenzen und zugehörigen Standardfehlers (standard error, SE) mithilfe von Cochranes Q Statistik berechnet.

War der p-Wert des Interaktionstests  $\geq 0,05$ , wurde keine Effektmodifikation angenommen und die Analysen in [Anhang 4-G] dargestellt. Eine potenzielle Effektmodifikation lag vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von  $< 0,05$  aufzeigte. In diesem Fall wurden Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt und gleichzeitig die Relevanz der potenziellen Effektmodifikation diskutiert.

Die Interaktionstests wurden jeweils für jeden subgruppenbildenden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein signifikanter Interaktionstest wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Es findet zuerst eine Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation hinsichtlich des Zusatznutzens statt. Ergibt sich keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Aufgrund des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem p-Wert des Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Dazu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (74, 75):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?

Die in Tabelle 4-12 dargestellten Faktoren werden für die Subgruppenanalysen herangezogen.

Tabelle 4-12: Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung zu Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

<b>Merkmal</b>	<b>Darstellung im Dossier</b>	<b>Präspezifizierte Subgruppe<sup>a</sup></b>	<b>Subgruppenkategorien im Dossier</b>
Geschlecht	dichotom	präspezifiziert	männlich; weiblich
Alter	dichotom	präspezifiziert	< 75 Jahre; ≥ 75 Jahre
Ethnie	dichotom	präspezifiziert	weiß; nicht weiß
<i>IGHV</i> -Mutationsstatus <sup>b</sup>	2 Ausprägungen	präspezifiziert	mutiert; unmutiert
B-Symptome	dichotom	präspezifiziert	Fieber (ja; nein), Nachtschweiß (ja; nein), Gewichtsverlust (ja; nein)
Tumorlysesyndrom (TLS)-Risikokategorie	3 Ausprägungen	präspezifiziert	niedrig; medium; hoch
CIRS	dichotom	präspezifiziert	≤ 6; > 6
Geschätzte Kreatinin-Clearance	dichotom	präspezifiziert	< 70; ≥ 70 mL/min
Zytogenetische Anomalien <sup>c</sup>	5 Ausprägungen	präspezifiziert	del(17p); del(11q); del(13q); Trisomie 12; nicht del(17p)/del(11q)/del(13q)/ Trisomie 12
<i>TP53</i> -Mutation <sup>b</sup>	2 Ausprägungen	präspezifiziert	mutiert; unmutiert
Serum-β2-Mikroglobulin	dichotom	präspezifiziert	≤ 3,5; > 3,5 mg/L
ECOG-PS	3 Ausprägungen	präspezifiziert	0; 1; ≥ 2
Geografische Region	5 Ausprägungen	präspezifiziert	USA/Kanada/Zentralamerika; Australien/Neuseeland/Asien; Westeuropa; Zentral- und Osteuropa; Lateinamerika
Binet-Stadium	3 Ausprägungen	präspezifiziert	A; B; C
Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung	3 Ausprägungen	präspezifiziert	< 3; ≥ 3 und < 6; ≥ 6 Jahre

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe <sup>a</sup>	Subgruppenkategorien im Dossier
<p>a: Eine Präspezifizierung erfolgte in den Studiendokumenten lediglich für die Endpunkte PFS, MRD, ORR, CR und OS.</p> <p>b: Für die Population der FCR-ungeeigneten Patienten wurden die Subgruppen <i>IGHV</i>-Mutationsstatus und <i>TP53</i>-Mutation nicht ausgewertet, da diese Kriterien in die Definition der Populationen eingeflossen und dementsprechend alle Patienten <i>IGHV</i>-mutiert und <i>TP53</i>-unmutiert waren.</p> <p>c: In der FCR-ungeeigneten Teilpopulation waren per Definition keine Patienten mit del(17p) erlaubt. Daher wurde die Subgruppenanalyse ohne diese Kategorie durchgeführt.</p> <p>11q: langer Arm von Chromosom 11; 13q: langer Arm von Chromosom 13; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CR: komplette Remission; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TLS: Tumorlysesyndrom; <i>TP53</i>: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Die Wahl der Trennpunkte basiert dabei auf der Präspezifizierung der Trennpunkte im SAP sowie im Studienbericht. Die Subgruppenkategorien der Subgruppen Ethnie, ECOG-PS und Region wurden teilweise zusammengefasst. Dies begründet sich damit, dass ohne diese Zusammenfassung in einzelnen Kategorien weniger als 10 Patienten enthalten wären und diese Subgruppen nach der IQWiG-Vorgabe sonst nicht dargestellt werden müssten. Patienten mit fehlenden Werten für die jeweilige Subgruppenkategorie wurden nicht in einer separaten Kategorie ausgewertet.

In Tabelle 4-13 sind alle nicht dargestellten Subgruppenvariablen inklusive des Grundes für die Nichtberücksichtigung beschrieben. Für weitere Informationen wird zusätzlich auf den Abschnitt 4.3.1.3.2 verwiesen.

Tabelle 4-13: In Modul 4 nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

Merkmal	Darstellung	Subgruppenkategorien	Begründung für Nichtdarstellung
Alter zu Studienbeginn	Dichotom	< 65; ≥ 65 Jahre	Durch andere Kategorisierung (Alter zu Studienbeginn: < 75 vs. ≥ 75 Jahre) abgedeckt und geringe Fallzahl in einer Subgruppenkategorie. Daten liegen im Studienbericht vor
Alter zu Studienbeginn	Stetig und kategorial	< 40; 40-59; 60-69; ≥ 70	Durch andere Kategorisierung (Alter zu Studienbeginn: < 75 vs. ≥ 75 Jahre) abgedeckt und geringe Fallzahl in einer Subgruppenkategorie. Daten liegen im Studienbericht vor
Ethnizität (Ethnicity)	4 Ausprägungen	Hispanisch oder Latino; nicht Hispanisch oder Latino; nicht dokumentiert; unbekannt	Durch die Subgruppe Ethnie abgedeckt
Ethnie (Race) <sup>a</sup>	5 Ausprägungen	Weiß; Hawaiianischer Ureinwohner oder von	Durch andere Kategorisierung (weiß; nicht weiß) abgedeckt. Im CSR spezifizierte Subgruppenkategorien



Merkmal	Darstellung	Subgruppenkategorien	Begründung für Nichtdarstellung
		pazifischen Inseln; amerikanischen Indianer oder Ureinwohner Alaskas; schwarz oder Afroamerikaner; unbekannt	mit kleinem n (< 10). Angepasste Subgruppe siehe Tabelle 4-12. Original-Subgruppe wird im SAS-Output aufgeführt.
ECOG-PS <sup>a</sup>	4 Ausprägungen	0; 1; 2; 3	Durch andere Kategorisierung (0; 1; ≥ 2) abgedeckt. Im CSR spezifizierte Subgruppenkategorien mit kleinem n (< 10). Angepasste Subgruppe siehe Tabelle 4-12. Original-Subgruppe wird im SAS-Output aufgeführt.
Kreatinin-Clearance	dichotom	< 50; ≥ 50 mL/min	Durch andere Kategorisierung (< 70; ≥ 70 mL/min) abgedeckt.
a: Subgruppe war mit vom Dossier abweichenden Subgruppenkategorien präspezifiziert CSR: Studienbericht; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status			

Für Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Teilpopulation statistisch signifikant war.

In der FCR-ungeeigneten Teilpopulation waren per Definition keine Patienten mit del(17p) erlaubt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher wurde die Subgruppenanalyse (zytogenetische Anomalien) ohne diese Kategorie durchgeführt. Außerdem wurden für die Population der FCR-ungeeigneten Patienten die Subgruppen *IGHV*-Mutationsstatus und *TP53*-Mutation nicht ausgewertet, da diese Kriterien in die Definition der Populationen eingeflossen und dementsprechend alle Patienten *IGHV*-mutiert und *TP53*-unmutiert waren. Daher sind Subgruppenanalysen bezüglich dieser Variablen nicht sinnvoll.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDs\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

---

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

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

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

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

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

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer <sup>a</sup> ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CLL13 (NCT02950051)	nein	nein <sup>b</sup>	laufend <sup>c</sup>	6 Jahre	Standard-Chemoimmuntherapie (FCR/BR) Rituximab+Venetoclax Venetoclax+Obinutuzumab Obinutuzumab+Ibrutinib+Venetoclax
CLL14 (NCT02242942)	ja	nein <sup>b</sup>	laufend <sup>d</sup>	7 Jahre Datenschnitte: 08/2018, 01/2019, 08/2019	Chlorambucil+Obinutuzumab Venetoclax+Obinutuzumab
<p>Da es sich bei der ebenfalls zur Zulassung eingereichten Studie GP28331 nicht um eine RCT handelt, wird diese nicht aufgeführt.</p> <p>a: Als Studiendauer ist der Zeitraum vom Einschluss des ersten Patienten bis zum (geschätzten) letzten Studienbesuch des letzten Patienten angegeben.</p> <p>b: Förderer</p> <p>c: Rekrutierung hat begonnen</p> <p>d: Rekrutierung abgeschlossen</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ggf.: gegebenenfalls; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 22.01.2020.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CLL13 (NCT02950051)	Die Studie CLL13 ist relevant für Teilpopulation I. Da es sich jedoch um eine laufende Studie ohne Ergebnisse handelt, wird sie in dieser Nutzenbewertung nicht dargestellt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

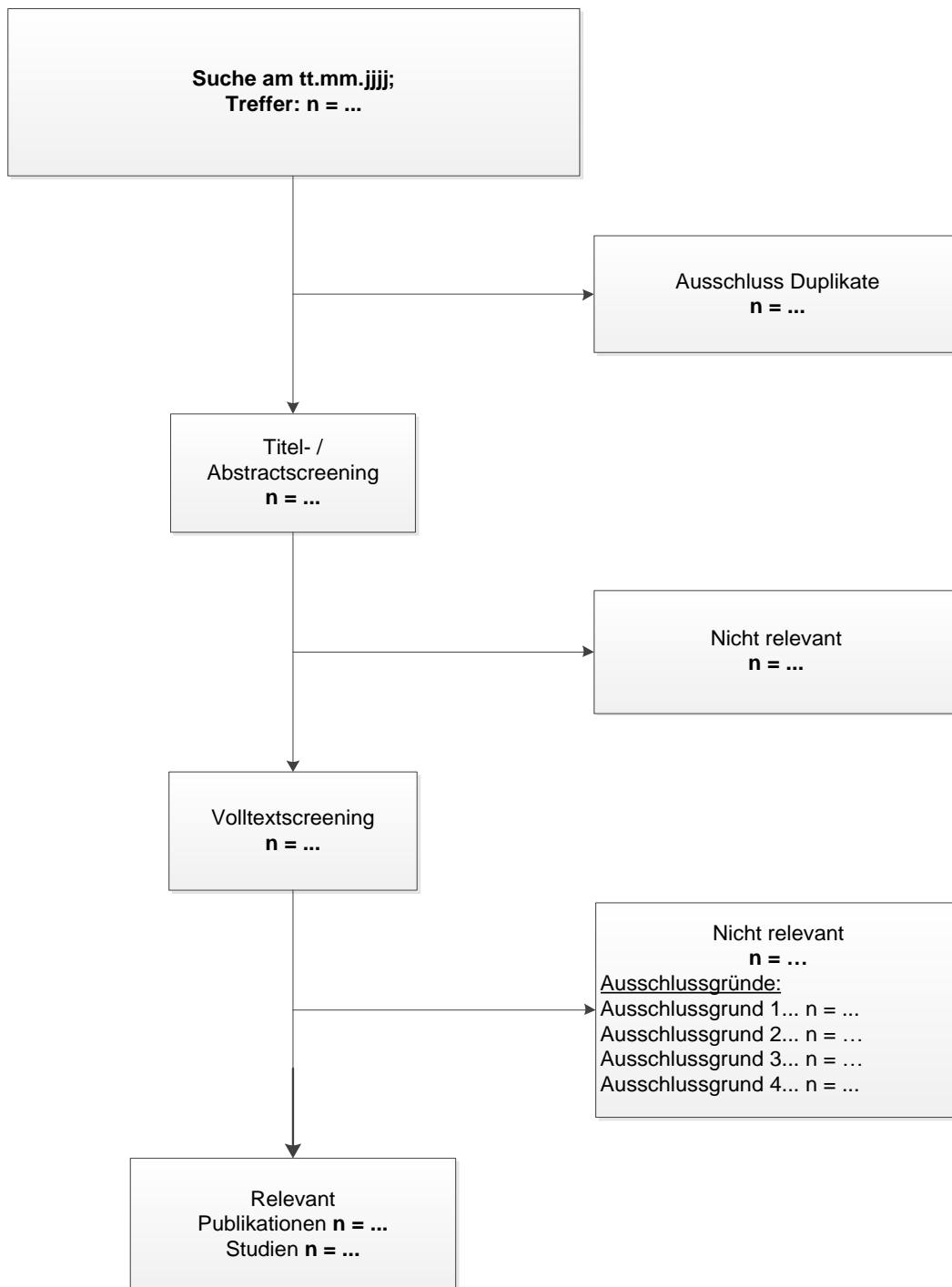


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

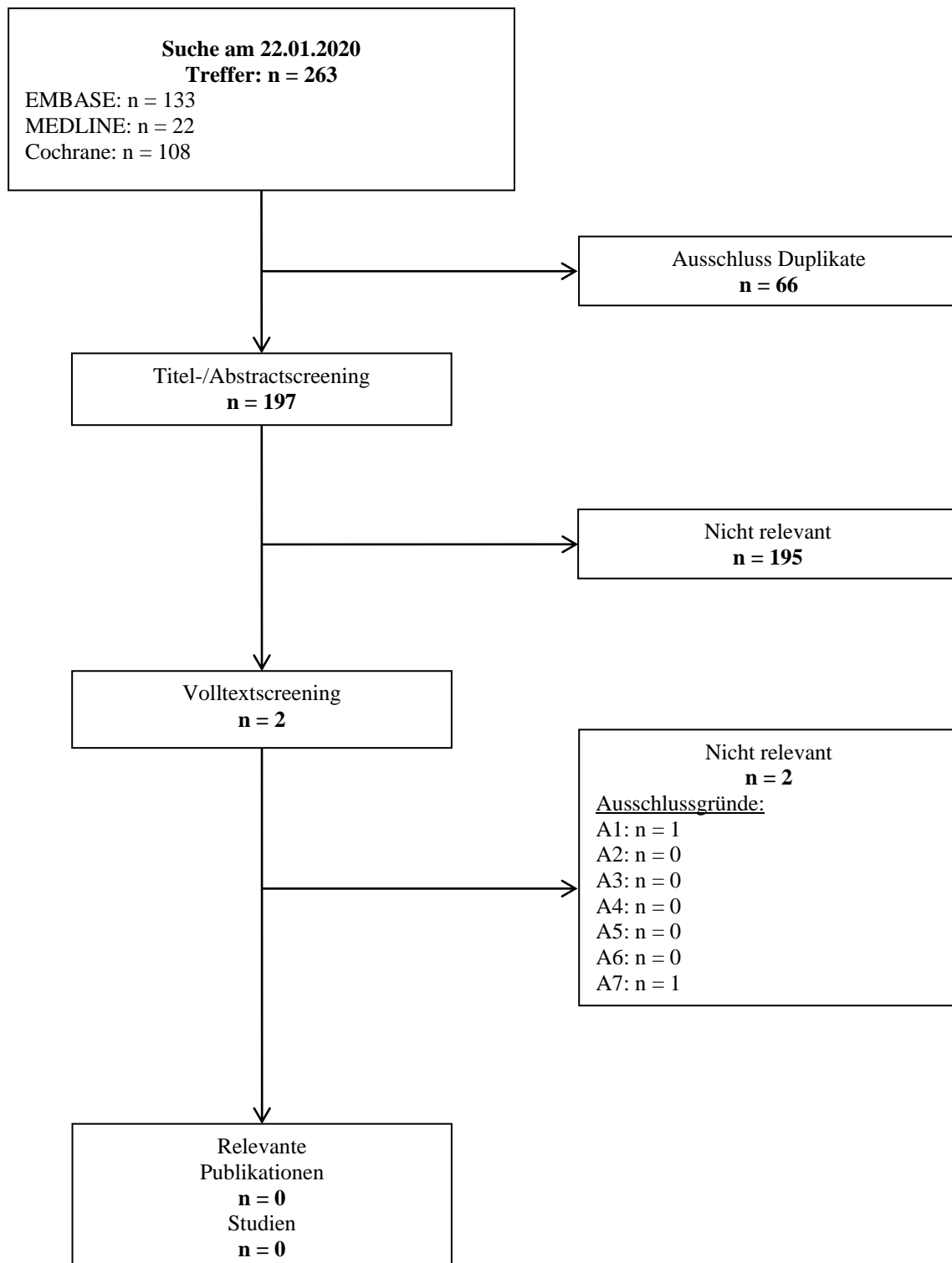


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 1 – FCR-geeignet)

FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab



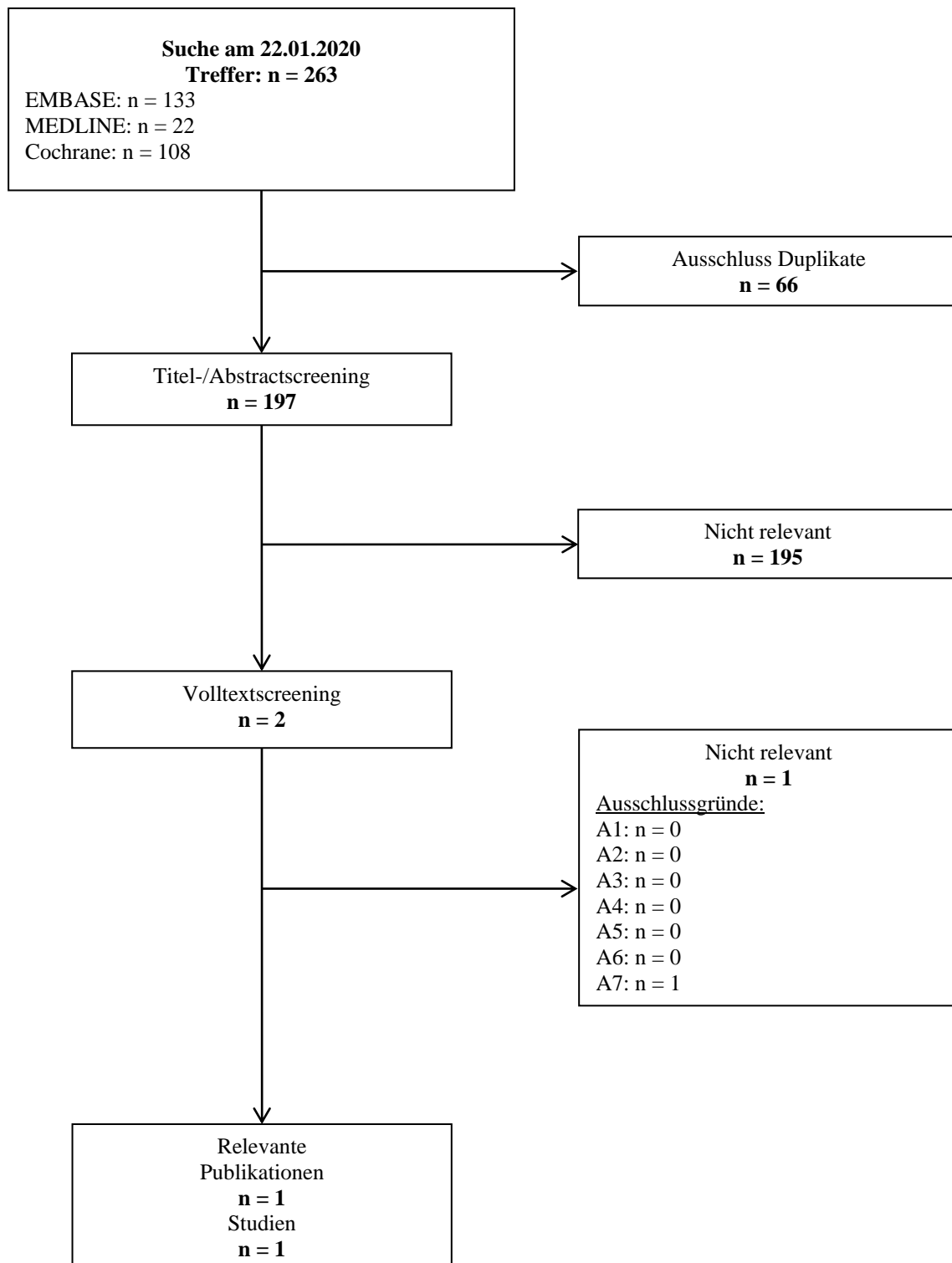


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 2 – FCR-ungeeignet)

FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab

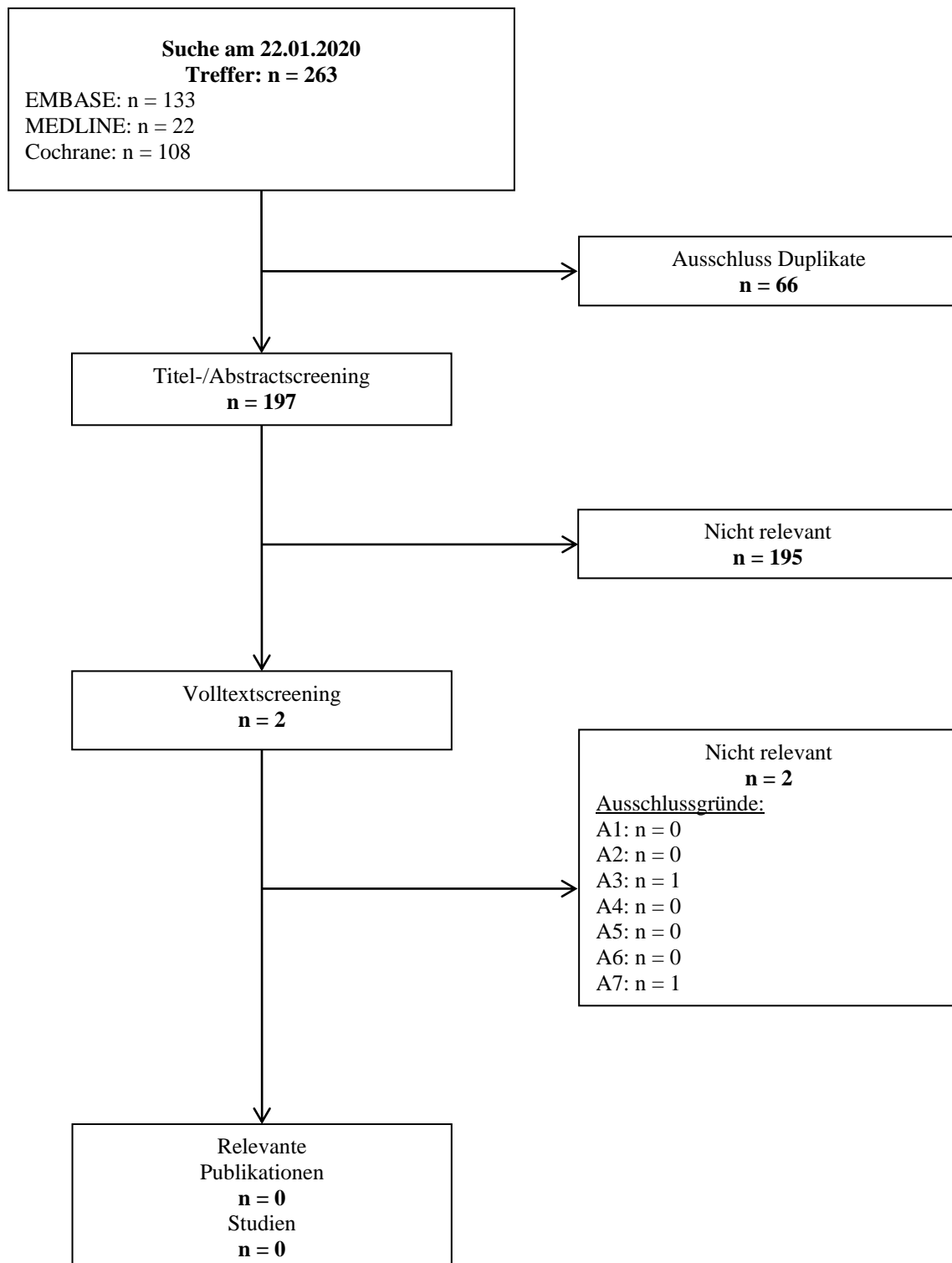


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 3 – CIT-ungeeignet)

CIT: Chemoimmuntherapie

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Ven-Obi fand am 22.01.2020 statt und erzielte insgesamt 263 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 66) verblieben 197 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden für alle drei Teilpopulationen 195 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für zwei Publikationen war eine Sichtung des Volltextes notwendig. Für die Teilpopulationen I und III wurden jeweils beide Publikationen, für die Teilpopulation II wurde eine Publikation begründet auf Volltextebene ausgeschlossen (Anhang 4-C).

Für die Teilpopulation I (FCR-geeignet) konnte in der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT identifiziert werden, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt.

Für die Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) wurde im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche eine Publikation zu einer relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt: die CLL14-Studie (76).

Für die Teilpopulation III konnte in der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT identifiziert werden, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt. Die CLL14-Studie enthält jedoch auch Patienten, die der CIT-ungeeigneten Teilpopulation III zuzuordnen sind. Der in der Studie vorliegende Komparator Clb-Obi entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch existiert damit für die CIT-ungeeignete Teilpopulation III ein aktiver Vergleich.

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 1 – FCR-g geeignet)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.            FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 2 – FCR-ungeeignet)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CLL14	ClinicalTrials.gov (NCT02242942, (77)) EU-CTR (2014-001810-24, (78)) ICTRP (DRKS00007642, (79); EUCTR2014-001810-24-DE, (80); NCT02242942, (81))	ja	ja	laufend <sup>b</sup>
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.            b: Rekrutierung abgeschlossen            EU-CTR: EU Clinical Trials Register; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 3 – CIT-ungeeignet)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. CIT: Chemoimmuntherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Für Teilpopulation I (FCR-geeignet) konnte in der Studienregistersuche keine RCT identifiziert werden, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt.

Für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) ergab die Studienregistersuche einen Treffer zu einer relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt: die CLL14-Studie.

Für Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) konnte keine RCT identifiziert werden, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt. Die CLL14-Studie enthält jedoch auch Patienten, die der CIT-ungeeigneten Teilpopulation III zuzuordnen sind. Der in der Studie vorliegende Komparator Clb-Obi entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch existiert damit für die CIT-ungeeignete Teilpopulation III ein aktiver Vergleich.

Neben der Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und dem ICTRP wurde eine Suche in den Studienergebnisdatenbanken des AMIS sowie im Suchportal der EMA durchgeführt. Die Suche in den Ergebnisdatenbanken wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken des AMIS und der EMA ergab keine relevanten Treffer.

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

Stand der Information der Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 ist der 22.01.2020 für clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP bzw. der 03.02.2020 für AMIS und das Suchportal der EMA.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Es wurden keine weiteren relevanten Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen der genannten Studien gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 03.02.2020.

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

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

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

Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
-						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>CLL14</b>	ja	ja	nein	ja (19, 82)	ClinicalTrials.gov (NCT02242942, (77)) EU-CTR (2014-001810-24, (78)) ICTRP (DRKS00007642, (79)) EUCTR2014-001810-24-DE, (80); NCT02242942, (81))	ja (76) <sup>e</sup>
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die F. Hoffmann-La Roche Ltd und AbbVie Inc. als Co-Sponsor auftreten.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Der Letter to the editor von Fischer et al. (83), welcher im CSR aufgelistet wird (19), wurde nicht berücksichtigt, da in der Referenz lediglich die einarmige Safety-Run-In-Phase der CLL14-Studie beschrieben wird.</p> <p>CSR: Studienbericht; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für Teilpopulation I (FCR-geeignet) liegt keine Evidenz vor.

Für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) enthält der Studienpool eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, welche einen direkten Vergleich mit einem der Komparatoren erlaubt: die CLL14-Studie.

Die CLL14-Studie enthält auch Patienten, die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) zuzuordnen sind. Der in der Studie vorliegende Komparator Clb-Obi entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch existiert damit für die CIT-ungeeignete Teilpopulation III ein aktiver Vergleich, der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt und als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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



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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Daten schnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLL14	RCT, offen, multizentrisch	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit nicht vorbehandelter CLL und Komorbiditäten	Ven-Obi (n = 216) Clb-Obi (n = 216)  Davon relevante Teilpopulationen: Teilpopulation II (FCR-ungeeignet): Ven-Obi (n = 71) Clb-Obi (n = 77)  Teilpopulation III (CIT-ungeeignet): Ven-Obi (n = 130) Clb-Obi (n = 128)	Safety-Run-in-Phase mit Ven-Obi (12 Patienten) über 3 Zyklen  Arm A: 6 Zyklen Ven-Obi gefolgt von 6 Zyklen Venetoclax- Monotherapie  Arm B: 6 Zyklen Clb-Obi gefolgt von 6 Zyklen Chlorambucil  Erster Datenschnitt 17.08.2018  Zweiter Datenschnitt: 17.01.2019  Dritter Datenschnitt: 23.08.2019	130 Zentren <sup>a</sup> in 21 Ländern (Australien, Neuseeland, Österreich, Bulgarien, Kroatien, Estland, Polen Rumänien, Russland, Argentinien, Brasilien, Kanada, Mexiko, Vereinigte Staaten, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS (nach Prüfarzt) <u>Sekundäre Endpunkte und weitere Endpunkte:</u> OS, PFS (nach IRC), CRR, MRD, TTNT, MDASI, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, UE

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer/Daten</b> <b>schnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
<p>a: Zentren, in denen Patienten randomisiert wurden</p> <p>Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CRR: komplette Remissionsrate; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>						

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

Studie	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Weitere Behandlungscharakteristika für Venetoclax+Obinutuzumab
CLL14	<p><u>Venetoclax</u></p> <p>12 Zyklen à 28 Tage (inkl. Ramp-up-Phase in Zyklus 1-2: 20 mg ab Zyklus 1 Tag 22, dann Erhöhung der Dosis auf 400 mg über 5 Wochen)</p> <p>+ <u>Obinutuzumab</u></p> <p>6 Zyklen à 28 Tage (Zyklus 1: 1.000 mg an Tag 1<sup>a</sup>, 8 und 15; Zyklen 2-6: 1.000 mg an Tag 1)</p>	<p><u>Chlorambucil</u></p> <p>12 Zyklen à 28 Tage (0,5 mg/kg an Tag 1 und 15 jedes Zyklus)</p> <p>+ <u>Obinutuzumab</u></p> <p>6 Zyklen à 28 Tage (Zyklus 1: 1.000 mg an Tag 1<sup>a</sup>, 8 und 15; Zyklen 2-6: 1.000 mg an Tag 1)</p>	<p><u>Safety-Run-in-Phase:</u></p> <p>Gemäß Studienprotokoll sollten 12 nicht randomisierte Patienten (mind. 1 Patient mit hohem Risiko, TLS zu entwickeln) in eine Safety-Run-in-Phase aufgenommen werden. Da ein Patient die Obinutuzumab-Behandlung abbrach, wurden insgesamt 13 Patienten eingeschlossen. Nach 3 Zyklen wurde ein formaler Review durch die Sponsoren, die GCLLSG und das iDMC durchgeführt. Keines der Abbruchkriterien wurde erfüllt.</p> <p><u>Ramp-up-Phase:</u></p> <p>Patienten im Ven-Obi-Arm starteten die Venetoclax-Behandlung an Zyklus 1 Tag 22 mit einer fünfwöchigen Ramp-up-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zyklus 1 Tag 22-28 20 mg/Tag</li> <li>• Zyklus 2 Tag 1-7 50 mg/Tag</li> <li>• Zyklus 2 Tag 8-14 100 mg/Tag</li> <li>• Zyklus 2 Tag 15-21 200 mg/Tag</li> <li>• Zyklus 2 Tag 22-28 400 mg/Tag</li> </ul> <p>Im Anschluss an die Ramp-up-Phase (Zyklus 3-12 Tag 1-28) wurden 400 mg/Tag verabreicht.</p> <p><u>Follow-up:</u> Patienten aus beiden Studienarmen wurden bis 5 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten nachverfolgt. Das Ansprechen wurde bis zum Nachweis einer Progression nachverfolgt. 3 Monate nach Ende der Behandlung wurde ein CT-Scan durchgeführt, um CR und PR zu bestätigen.</p>
<p>a: Die erste Infusion von Obinutuzumab erfolgte entweder über zwei Tage oder vollständig an Tag 1. Für die Infusion an Tag 1 sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden (100 mg und 900 mg). Wenn der erste Beutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, konnte der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden, andernfalls musste der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CT: Computertomografie; GCLLSG: German CLL Study Group; iDMC: independent Data Monitoring Committee; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorzysesyndrom; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>			

Zur Beantwortung der Fragestellungen (Abschnitt 4.2.1) für Ven-Obi liegt eine RCT vor: Studie CLL14 (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Studie CLL14 vergleicht Ven-Obi mit Clb-Obi bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit Komorbiditäten. Die Studie enthält Patienten, die der Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) zuzuordnen sind. Für diese Teilpopulation erlaubt die Studie CLL14 einen direkten Vergleich mit der ZVT.

Die Studie CLL14 enthält auch Patienten der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet). Der in der Studie vorliegende Komparator Clb-Obi entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch existiert damit für Teilpopulation III ein aktiver Vergleich, der als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Für Teilpopulation I liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Daher wird auf diese Population im Folgenden nicht weiter eingegangen.

### **Datenschnitte**

Für die Studie CLL14 wurden insgesamt drei Datenschnitte durchgeführt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Auswertung des 3. Datenschnitts herangezogen.

Gemäß dem SAP wurde die primäre Analyse für die Studie CLL14 ereignisgesteuert nach dem Eintritt von 110 PFS-Ereignissen geplant. Tatsächlich wurde diese Analyse nach 107 PFS-Ereignissen am 17.08.2018 durchgeführt.

Es folgte ein 2. Datenschnitt am 17.01.2019, der von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) ausschließlich für die Endpunkte zur Verträglichkeit gefordert wurde. Auf Grund der zeitlichen Nähe zum 1. Datenschnitt stellt dieser Datenschnitt keinen Informationsgewinn dar. Um den Reifungsfortschritt der Daten zum Gesamtüberleben über alle Datenschnitte hinweg darzustellen, wurden für diesen Datenschnitt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den vorhandenen Daten zur Verträglichkeit extrahiert und zusätzlich im Dossier dargestellt.

Zusätzlich wurde am 23.08.2019 ein 3. Datenschnitt durchgeführt. Diese Daten wurden durch die EMA im Rahmen des *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Rapporteur's preliminary assessment report* angefordert und bei der Zulassung herangezogen. Der Datenschnitt wurde vorab im G-BA-Beratungsantrag vom 03. Juni 2019 angekündigt und für eine Präsentation auf der im Dezember 2019 stattfindenden Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie genutzt (44).

Zusammenfassend wird im vorliegenden Dossier der 3. Datenschnitt herangezogen. Dieser Datenschnitt beinhaltet aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die reifsten und damit belastbarsten Daten für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Zum 3. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer der CLL14-Studie im Ven-Obi-Arm 11,09 Monate und im Clb-Obi-Arm 10,79 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt insgesamt 39,57 Monate, für den Ven-Obi-Arm 39,26 Monate

und für den Clb-Obi-Arm 39,75 Monate. Für die patientenberichteten Endpunkte beträgt die mediane Beobachtungszeit insgesamt 34,99 Monate, für den Ven-Obi-Arm 35,38 Monate und für den Clb-Obi-Arm 34,53 Monate. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer 11,96 Monate insgesamt, für den Ven-Obi-Arm 12,01 Monate und für den Clb-Obi-Arm 11,71 Monate.

Die Darstellung der weiteren Datenschnitte findet sich in Anhang 4-G

### Populationen

Teilpopulation I umfasst gemäß G-BA Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt. Teilpopulation II umfasst Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, z. B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands; Teilpopulation III umfasst Patienten mit *del(17p)* und/oder *TP53mut* oder Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (5).

Die deutschen Leitlinien empfehlen FCR als Erstlinientherapie nur bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, wenig Begleiterkrankungen, einem Alter von maximal 65 Jahren und ohne *del(17p)* und/oder *TP53mut*. Bei der Bewertung von Allgemeinzustand und Komorbiditäten verweisen die Leitlinien auf den CIRS-Score mit einem Cut-off von 6 sowie die Nierenfunktion (16, 60, 84). Ein CIRS-Score von 6 oder mehr wird bei Vorhandensein mehrerer Begleiterkrankungen erreicht und wird damit als Maß für die Komorbidität definiert.

Für Patienten mit *del(17p)* und/oder *TP53mut* kommt gemäß den Leitlinien und Therapieempfehlungen keine CIT infrage; für sie ist die Therapie mit einer zielgerichteten Substanz (z. B. Ibrutinib) indiziert (16, 18, 45, 60, 84). In verschiedenen Studien hat sich darüber hinaus umfassend gezeigt, dass auch Patienten mit einem unmutierten *IGHV*-Gen ein schlechtes Ansprechen auf CIT aufweisen mit einem signifikant kürzeren PFS sowie Gesamtüberleben (6-15). Im Gegensatz zu den Chemo- und Chemoimmuntherapien zeigen die zielgerichteten Therapien wie Ibrutinib eine gute Wirksamkeit in Bezug auf PFS und OS, unabhängig vom *IGHV*-Mutationsstatus, was in den aktuelleren randomisierten Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie bestätigt wird (85-88). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) führt daher als zusätzlichen zu berücksichtigenden Parameter den *IGHV*-Mutationsstatus ein: Für Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen empfiehlt sie ebenfalls primär die Therapie mit Ibrutinib (16). Die Rolle des *IGHV*-Mutationsstatus als Faktor bei der Therapieentscheidung wurde von Vertretern der Fachgesellschaften (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und DGHO) in der Anhörung zum letzten Nutzenbewertungsverfahren zu Ibrutinib bestätigt (89).

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA bestätigte dieser, dass der CIRS-Score und die Kreatinin-Clearance bei der Operationalisierung der Populationen berücksichtigt werden können. Darüber hinaus kann auch der *IGHV*-Mutationsstatus im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) für die Abgrenzung von Populationen verwendet werden. Das Alter wird als eines der Kriterien bei der Bestimmung der FCR-Eignung genannt (5).

Für das vorliegende Dossier wurden die vom G-BA definierten Teilpopulationen daher unter Berücksichtigung genetischer Faktoren (*TP53*-Aberrationen, *IGHV*-Mutationsstatus), der Komorbiditäten (CIRS-Score, Kreatinin-Clearance) und des Alters operationalisiert (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23 Analyisierte Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Teilpopulation	Operationalisierung
CLL14	II: FCR-ungeeignete Population	Die Patienten müssen alle folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine del(17p)</li> <li>• Keine <i>TP53</i>mut</li> <li>• <i>IGHV</i>mut</li> <li>• Alter &gt; 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand<sup>a</sup></li> </ul>
	III: CIT-ungeeignete Population	Die Patienten müssen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen <ul style="list-style-type: none"> <li>• del(17p)</li> <li>• <i>TP53</i>mut</li> <li>• <i>IGHV</i>unmut</li> </ul>
<p>a: Reduzierter Allgemeinzustand definiert als CIRS &gt; 6 <u>oder</u> CrCl &lt; 70 mL/min  17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CIT: Chemoimmuntherapie;  CrCl: Kreatinin-Clearance; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab;  <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; <i>IGHV</i>mut: mutiertes <i>IGHV</i>-Gen;  <i>IGHV</i>unmut: unmutiertes <i>IGHV</i>-Gen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; <i>TP53</i>mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>		

In die Studie CLL14 wurden Patienten mit nicht vorbehandelter, therapiebedürftiger CLL und Komorbiditäten eingeschlossen. Die Indikation zur Therapie wurde anhand der iwCLL-Kriterien (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.1) bestimmt. Da der Fokus der Studie auf der Behandlung komorbider Patienten lag, wurden nur Patienten mit einem CIRS-Score > 6 und/oder einer Kreatinin-Clearance < 70 mL/min aufgenommen. Die Einschränkung auf eine Kreatinin-Clearance < 70 mL/min beruht auf den Angaben in der Fludarabin-Fachinformation, welche die Gabe einer vollen Dosis auf Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 70 mL/min begrenzt (90). Dementsprechend wurde eine Kreatinin-Clearance  $\geq$  70 mL/min in den historischen Studien mit fludarabinhaltigen Regimen als Einschlusskriterium festgelegt, während unfitte, komorbide Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 70 mL/min für Clb-haltige Regime eingeschlossen wurden (8, 15, 35, 91).

Insgesamt spiegelt die Operationalisierung der Teilpopulationen sowohl die Vorgaben des G-BA als auch die Empfehlungen der deutschen Leitlinien wider.

### Studiendesign

Die Studie CLL14 ist eine unverblindete, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit Komorbiditäten. Die Ausrichtung der Studie auf

komorbide Patienten wurde in den Einschlusskriterien umgesetzt, die entweder einen CIRSScore > 6 oder eine verminderte Kreatinin-Clearance von < 70 mL/min erforderten.

Für komorbide Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne die Risikofaktoren del(17p), TP53mut und unmutiertem IGHV-Gen entspricht die in der Studie CLL14 verwendete Vergleichstherapie Clb-Obi eine der von den Leitlinien und Therapieempfehlungen empfohlenen Behandlungsoptionen (16, 45, 60, 84). Bei Patienten mit TP53-Aberrationen, die ebenfalls an der Studie teilnehmen konnten, kommt eine CIT dagegen nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft nicht infrage (16, 18, 60, 84). Die Leitlinien empfehlen bei diesen Patienten unabhängig vom Allgemeinzustand eine Erstlinientherapie mit Ibrutinib. Patienten mit einem unmutierten IGHV-Gen weisen ebenfalls ein schlechtes Ansprechen auf CIT auf (6-8), dagegen zeigen die zielgerichteten Therapien wie Ibrutinib auch bei diesen Patienten eine gute Wirksamkeit in Bezug auf PFS und Gesamtüberleben (85-88). Die DGHO-Leitlinie empfiehlt daher für Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen ebenfalls primär die Therapie mit Ibrutinib (16).

Zu dem Zeitpunkt, als die Studie CLL14 aufgesetzt und begonnen wurde (Studienprotokoll Version 1: Juli 2014; Einschluss des ersten Patienten: Dezember 2014) wurde die Kombinationstherapie Clb-Obi dagegen noch als Standardtherapie für alle komorbiden Patienten betrachtet, unabhängig vom Vorliegen der Risikofaktoren del(17p), TP53mut und unmutiertem IGHV-Gen (19, 35). Die europäische Zulassung von Ibrutinib erfolgte im Dezember 2014 (92).

Insgesamt wurden 432 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Ven-Obi: N = 216; Clb-Obi: N = 216). Von diesen Patienten entsprechen n = 148 der Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) und n = 258 der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet).

Gemäß Studienprotokoll sollten 12 nicht randomisierte Patienten (mindestens ein Patient mit hohem Risiko, ein Tumorlysesyndrom zu entwickeln) in eine Safety-Run-in-Phase aufgenommen werden. Da ein Patient die Obinutuzumab-Behandlung abbrach, wurden insgesamt 13 Patienten eingeschlossen. Nach 3 Zyklen wurde ein formaler Review durch die Sponsoren, die German CLL Study Group (GCLLSG) und das independent Data Monitoring Committee (iDMC) durchgeführt. Keines der Abbruchkriterien (ein Todesfall im Zusammenhang mit der Behandlung oder ein UE vom Grad 4 im Zusammenhang mit einem klinischen Tumorlysesyndrom trotz Prophylaxe nach Protokoll) wurde erfüllt. Die Patienten der Safety-Run-in-Phase wurden nicht in den Hauptteil der Studie mit aufgenommen.

Im Ven-Obi-Arm wurden die Patienten über 6 Zyklen à 28 Tage mit der Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab behandelt (Venetoclax-Behandlung erst ab Tag 22 von Zyklus 1), gefolgt von 6 Zyklen Monotherapie mit Venetoclax.

In Zyklus 1 wurde an Tag 1 (bzw. Tag 1 und 2), 8 und 15 jeweils eine Dosis von 1.000 mg Obinutuzumab verabreicht. Für die Infusion an Tag 1 sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden (100 mg und 900 mg). Wenn der erste Beutel ohne Änderung der

Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, konnte der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden, andernfalls musste der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden. Für Zyklus 2 bis 6 wurde jeweils an Tag 1 eine Dosis von 1.000 mg Obinutuzumab gegeben.

Die orale Behandlung mit Venetoclax begann an Tag 22 von Zyklus 1, wobei die Dosis über einen Zeitraum von fünf Wochen schrittweise bis auf 400 mg/Tag erhöht wurde:

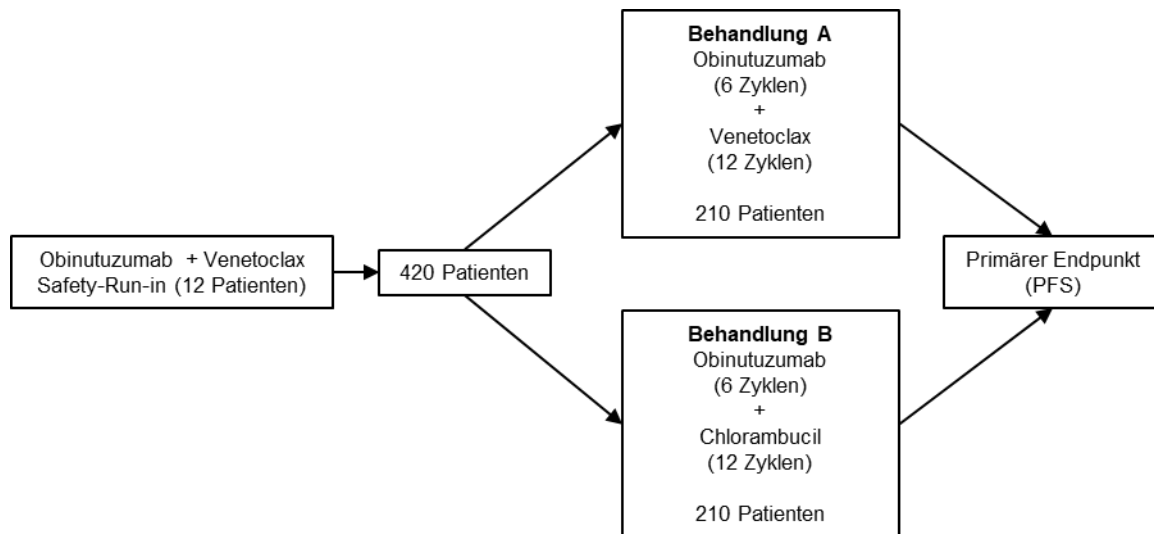
- Zyklus 1 Tag 22-28 (1. Woche): 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 1-7 (2. Woche): 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 8-14 (3. Woche): 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 15-21 (4. Woche): 200 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 22-28 (5. Woche): 400 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 3-12 Tag 1-28 (ab 6. Woche): 400 mg Venetoclax/Tag

Die Behandlung mit Ven-Obi erfolgte im Rahmen der Studie gemäß dem Behandlungsschema der Venetoclax-Fachinformation (1).

Im Vergleichsarm wurden die Patienten über 6 Zyklen à 28 Tage mit einer Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab behandelt: Die Obinutuzumab-Gabe erfolgte identisch zum Ven-Obi-Arm. Die orale Gabe von Chlorambucil erfolgte jeweils an Tag 1 und Tag 15 der Zyklen mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht. Im Anschluss an die Kombinationstherapie erhielten die Patienten für weitere 6 Zyklen eine Chlorambucil-Monotherapie mit der gleichen Dosis.

Eine grafische Abbildung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 6.



Abbildung 6: Studiendesign der Studie CLL14 (19)<sup>16</sup>.

PFS: progressionsfreies Überleben

Die Therapie mit Chlorambucil weist hinsichtlich Dosierung und Dauer sowohl in klinischen Studien als auch im Behandlungsalltag eine hohe Variabilität auf (siehe Tabelle 4-24 und (93)). Die Chlorambucil-Fachinformation gibt in Bezug auf die Kombinationstherapie mit Obinutuzumab keine Empfehlung zu Dosierung und Dauer (94). Die in der Studie CLL14 gewählte Chlorambucil-Dosis entspricht der in der Obinutuzumab-Fachinformation beschriebenen Dosis der Zulassungsstudie CLL11 (4). Um klinische Equipoise zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm herzustellen, wurde Chlorambucil in Studie CLL14 jedoch, abweichend von Studie CLL11, nach Abschluss der aus 6 Zyklen bestehenden Kombinationstherapie noch für weitere 6 Zyklen als Monotherapie verabreicht, insgesamt also für maximal 12 Zyklen. Die 12 Zyklen der Chlorambucil-Gabe stellen keine ungewöhnliche Behandlungsdauer von Chlorambucil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper dar. Weitere Studien, wie z. B. die Studie MO20927 (Chlorambucil plus Rituximab) (95) und die MABLE-Studie (Chlorambucil plus Rituximab) (96) erlauben eine Chlorambucil Gabe von maximal 12 Zyklen mit 6 Zyklen Kombinationsphase mit einem Anti-CD20-Antikörper und 6 weiteren Zyklen Chlorambucil-Monotherapie. In der Studie CLL14 konnte gezeigt werden, dass eine Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil mit einer tendenziell weiteren Verbesserung des Ansprechens nach Zyklus 6 einherging, gemessen mittels MRD-Negativität (97). Diese gesteigerte Tiefe der Remission im Clb-Obi-Arm während der Chlorambucil-Monotherapiephase war nicht mit einer Verschlechterung der Verträglichkeit assoziiert, im Gegenteil zeigte das Nebenwirkungsprofil in der CLL14-Studie auf Basis der Inzidenz der UE eine Abnahme im zeitlichen Verlauf über Kombinationstherapiephase und Monotherapiephase (19). Qualitativ betrachtet wiesen die Patienten im Clb-Obi-Arm der CLL14-Studie ein

<sup>16</sup> Safety-Run-in-Phase: Statt der geplanten 12 Patienten wurden 13 Patienten in die Safety-Run-in-Phase eingeschlossen.

Randomisierte Phase: Statt der geplanten 420 Patienten wurden 432 Patienten randomisiert.

ähnliches Nebenwirkungsprofil auf wie die Patienten in anderen Studien mit Clb-Obi (19, 35, 86).

Eine Behandlungsdauer von maximal 12 Zyklen spiegelt zudem die klinische Praxis wider, in der Chlorambucil oft so lange verabreicht wird, wie die Patienten darauf ansprechen, und entspricht der in den historischen Chlorambucil-Studien häufig verwendeten Behandlungsdauer ((93) und Tabelle 4-24). Insgesamt wird die in der Studie gewählte Behandlungsdauer daher als repräsentativ für die klinische Versorgung betrachtet und als geeignet eingestuft.

Tabelle 4-24 Dosierung und Behandlungsdauer von Chlorambucil

Studie	Regime	Behandlungsmodus (nur Clb)	Clb-Dosis/ Zyklus (mg) <sup>a</sup>	Clb-Behandlungsdauer laut Protokoll
CLL14 (76)	Clb-Obi	Zyklus 1-12 Tag 1+15: 0,5 mg/kg	77	12 Zyklen à 28 Tage
CALGB (98)	Clb	Zyklus 1-12 Tag 1: 40 mg/m <sup>2</sup>	76	Max. 12 Zyklen à 28 Tage
CAM307 (99)	Clb	Zyklus 1-12 Tag 1: 40 mg/m <sup>2</sup>	76	Max. 12 Zyklen à 28 Tage
LRF CLL4 (100)	Clb	Zyklus 1-12 Tag 1–7: 10 mg/m <sup>2</sup>	133	Max. 12 Zyklen à 28 Tage
Phase-III-Studie B vs. Clb (101)	Clb	Zyklus 1-6 Tag 1+15: 0,8 mg/kg <sup>b</sup>	123,2	Max. 6 Zyklen à 28 Tage
RESONATE-2 (102)	Clb	Zyklus 1-12 Tag 1+15: 0,5-0,8 mg/kg <sup>c</sup> (Mittelwert: 0,6 mg/kg)	77-123,2	Max. 12 Zyklen à 28 Tage
MO20927 (95)	Clb-R	Zyklus 1-12 Tag 1-7: 10 mg/m <sup>2</sup>	133	6 Zyklen à 28 Tage Clb-R + max. 6 Zyklen Clb- Monotherapie <sup>d</sup>
COMPLEMENT 1 (103)	Clb-Ofa	Zyklus 1-12 Tag 1-7: 10 mg/m <sup>2</sup>	133	3-12 Zyklen à 28 Tage oder bis zum besten Ansprechen <sup>e</sup>
	Clb	Zyklus 1-12 Tag 1-7: 10 mg/m <sup>2</sup>	133	3-12 Zyklen à 28 Tage oder bis zum besten Ansprechen <sup>e</sup>
CLL5 (104, 105)	Clb	Zyklus 1-24 Tag 1: 0- 4-0,8 mg/kg <sup>f</sup> (Median: 0,5 mg/kg)	30,8-61,6 (pro 14-Tage- Zyklus)	Max. 24 Zyklen à 14 Tage

Studie	Regime	Behandlungsmodus (nur Clb)	Clb-Dosis/ Zyklus (mg) <sup>a</sup>	Clb-Behandlungsdauer laut Protokoll
CLL11 (35)	Clb-Obi	Zyklus 1-6 Tag 1+15: 0,5 mg/kg	77	6 Zyklen à 28 Tage
	Clb-R	Zyklus 1-6 Tag 1+15: 0,5 mg/kg	77	6 Zyklen à 28 Tage
	Clb	Zyklus 1-6 Tag 1+15: 0,5 mg/kg	77	6 Zyklen à 28 Tage
iLLUMINATE (86)	Clb-Obi	Zyklus 1-6 Tag 1+15: 0,5 mg/kg	77	6 Zyklen à 28 Tage
MABLE (96)	Clb-R	Zyklus 1-12 Tag 1-7: 10 mg/m <sup>2</sup>	133	6 Zyklen à 28 Tage Clb-R + max. 6 Zyklen Clb-Monotherapie <sup>g</sup>

a: Um die Clb-Dosierungen der verschiedenen Studien miteinander vergleichen zu können, wurde bei der Berechnung der Dosis pro Zyklus auf einen Standardpatienten mit einer Körpergröße von 172 cm und einem Körpergewicht von 77 kg Bezug genommen (106). Die Körperoberfläche wurde mithilfe der DuBois-Formel berechnet (Körperoberfläche (m<sup>2</sup>) = 0,007184 × Körpergewicht (kg)<sup>0,425</sup> × Körpergröße (cm)<sup>0,725</sup>). Daraus ergibt sich eine standardisierte Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup>.

b: Brocas Normalgewicht: Das Körpergewicht in kg für die Berechnung der Dosis entspricht der Körpergröße in cm minus 100.

c: Die Dosis wurde von 0,5 mg/kg auf bis zu 0,8 mg/kg erhöht, sofern keine intolerablen Toxizitäten auftraten.

d: Patienten, die nach 6 Zyklen Clb-R keine klinische CR erreichten, aber nach wie vor ansprechen, konnten weitere 6 Zyklen Clb erhalten (bzw. bis zum Erreichen von CR).

e: Bestes Ansprechen war definiert als klinisches Ansprechen, das sich innerhalb von weiteren 3 Therapiezyklen nicht verbesserte.

f: Clb wurde, ausgehend von 0,4 mg/kg Körpergewicht, bei jedem Behandlungszyklus um 0,1 mg/kg bis zu maximal 0,8 mg/kg erhöht, sofern die Behandlung gut vertragen wurde.

g: Patienten ohne CR nach 6 Zyklen Clb-R erhielten Clb-Monotherapie für weitere max. 6 Zyklen (oder bis zum Erreichen von CR).

B: Bendamustin; Clb: Chlorambucil; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; Clb-Ofa: Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab; Clb-R: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CR: komplette Remission

Eine Zusammenfassung der Folgetherapien wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.*

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

### FCR-ungeeignete Population

#### Baseline- und Krankheitscharakteristika

Tabelle 4-25: Charakterisierung der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil+Obinutuzumab N = 77
<b>FCR-ungeeignet</b>		
<b>Geschlecht n (%)</b>		
weiblich	28 (39,4)	29 (37,7)
männlich	43 (60,6)	48 (62,3)
<b>Ethnie (Race) n (%)</b>		
weiß	61 (85,9)	71 (92,2)
missing	10 (14,1)	6 (7,8)
<b>Alter n (%)</b>		
< 75 Jahre	48 (67,6)	50 (64,9)
≥ 75 Jahre	23 (32,4)	27 (35,1)
<b>Alter (Jahre)</b>		
N	71	77
MW (SD)	72,0 (7,17)	71,1 (7,68)
<b>Gewicht in kg</b>		
N	71	77
MW (SD)	73,1 (16,22)	76,7 (18,46)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab	Chlorambucil+Obinutuzumab
	N = 71	N = 77
<b>Geografische Region n (%)</b>		
USA/Kanada/Zentralamerika	5 (7,0)	9 (11,7)
Australien/Neuseeland/Asien	6 (8,5)	9 (11,7)
Westeuropa	36 (50,7)	29 (37,7)
Zentral-/Osteuropa	20 (28,2)	27 (35,1)
Lateinamerika	4 (5,6)	3 (3,9)
FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika		

Tabelle 4-26: Charakterisierung der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab	Chlorambucil+Obinutuzumab
	N = 71	N = 77
<b>FCR-ungeeignet</b>		
<b>B-Symptome n (%)</b>		
Gesamtrate B-Symptome	30 (42,3)	33 (42,9)
Gewichtsverlust <sup>a</sup>	9 (12,7)	14 (18,2)
Nachtschweiß <sup>a</sup>	28 (39,4)	31 (40,3)
Fieber <sup>a</sup>	4 (5,6)	4 (5,2)
<b>ECOG-PS n (%)</b>		
0	26 (36,6)	40 (51,9)
1	37 (52,1)	24 (31,2)
≥ 2	8 (11,3)	13 (16,9)
<b>Binet-Stadium bei Diagnose n (%)</b>		
Stadium A	14 (19,7)	20 (26,0)
Stadium B	23 (32,4)	21 (27,3)
Stadium C	34 (47,9)	36 (46,8)
<b>TLS-Risikokategorie n (%)</b>		
hoch	5 (7,0)	8 (10,4)
medium	51 (71,8)	57 (74,0)
niedrig	15 (21,1)	12 (15,6)
<b>CIRS-Score n (%)</b>		
≤ 6	11 (15,5)	16 (20,8)
> 6	60 (84,5)	61 (79,2)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil+Obinutuzumab N = 77
<b>FCR-ungeeignet</b>		
<b>Zytogenetische Anomalien n (%)</b>		
11q-Deletion	4 (5,6)	7 (9,1)
13q-Deletion	39 (53,9)	32 (41,6)
17p-Deletion	0	0
keine 17p/11q-Deletion/ Trisomie 12/13q-Deletion	12 (16,9)	18 (23,4)
Trisomie 12	8 (11,3)	12 (15,6)
missing	8 (11,3)	8 (10,4)
<b>Zeit von der ersten Diagnose bis Randomisierung</b>		
< 3 Jahre	30 (42,3)	36 (46,8)
≥ 3 und < 6 Jahre	17 (23,9)	20 (26,0)
≥ 6 Jahre	24 (33,8)	20 (26,0)
missing	0	1 (1,3)
<b>IGHV-Mutationsstatus n (%)</b>		
mutiert	71 (100,0)	77 (100,0)
nicht mutiert	0	0
missing	0	0
<b>TP53-Mutationsstatus n (%)</b>		
mutiert	0	0
nicht mutiert	71 (100,0)	77 (100,0)
missing	0	0
<b>β2-Mikroglobulin n (%)</b>		
≤ 3,5 mg/L	41 (57,7)	33 (42,9)
> 3,5 mg/L	28 (39,4)	41 (53,2)
missing	2 (2,8)	3 (3,9)
<b>Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (basierend auf Cockcroft-Gault-Formel)) n (%)</b>		
< 70 mL/min	43 (60,6)	43 (55,8)
≥ 70 mL/min	27 (38,0)	34 (44,2)
missing	1 (1,4)	0
a: Patienten können mehrere Symptome gleichzeitig haben. 11q: langer Arm von Chromosom 11; 13q: langer Arm von Chromosom 13; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; IGHV: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53		

In der Population der FCR-ungeeigneten Patienten waren die Baseline- und Krankheitscharakteristika zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Durch die Analyse einer Teilpopulation der Gesamtpopulation ergeben sich auch in den Stratifizierungsfaktoren

für die Randomisierung (Binet-Stadium und geografische Region) keine nennenswerten Unterschiede.

In der Population waren etwas mehr Männer als Frauen vertreten (Ven-Obi: 61 % vs. Clb-Obi: 62 %) und weiß (86 % vs. 92,2 %). Das durchschnittliche Alter der Behandlungsarme war vergleichbar (Ven-Obi: 72,0 Jahre vs. Clb-Obi: 71,1 Jahre). Zu Baseline wiesen im Ven-Obi-Arm 42,3 % und im Clb-Obi-Arm 42,9 % der Patienten B-Symptome auf, die Mehrheit der Patienten befand sich im Binet-Stadium B oder C (80 % bzw. 74 %). Per Einschlusskriterium musste entweder ein CIRS-Score > 6 (85 % vs. 80 %) oder eine Kreatinin-Clearance von < 70 mL/min (61 % vs. 56 %) vorliegen. Bei den zytogenetischen Anomalien konnte am häufigsten eine 13q-Deletion festgestellt werden (54 % vs. 42 %). Insgesamt gab es bei den Krankheitscharakteristika leichte numerische Nachteile auf Seiten des Ven-Obi-Arms, die auf die eher kleine Größe der Teilpopulation zurückzuführen ist. Die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme ist dadurch nicht eingeschränkt. Zudem wurden die Analysen zur Wirksamkeit auf das Binet-Stadium adjustiert.

### ***Patientendisposition***

Tabelle 4-27: Patientendisposition – FCR-ungeeignete Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Population; Datenschnitt 08/2019)

<b>Gruppe</b>	<b>Venetoclax+Obinutuzumab N = 71</b>	<b>Chlorambucil+Obinutuzumab N = 77</b>
<b>FCR-ungeeignet</b>		
Randomisiert n (%)	71 (100,0)	77 (100,0)
Kombinationstherapie abgeschlossen	56 (86,2)	60 (89,6)
Kombinationstherapie abgebrochen (beide Behandlungen)	9 (13,9)	7 (10,5)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	9 (12,7)	9 (11,7)
Tod	8 <sup>a</sup> (11,3)	4 (5,2)
Widerruf der Einwilligung	1 (1,4)	3 (3,9)
Entscheidung des Prüfarztes	0	1 (1,3)
Protokollverletzung	0	1 (1,3)
a: Für einen Patienten gab es widersprüchliche Angaben in den Daten: laut Overall Survival und Todes-Daten war der Patient nicht verstorben, in den Daten zur Disposition ist als Grund für den Studienabbruch „Tod“ angegeben.		
FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der FCR-ungeeigneten Population erhielten in beiden Armen alle Patienten eine Behandlung. Im Ven-Obi-Arm brachen 12,7 % die Studie vorzeitig ab, im Clb-Obi-Arm waren es 11,7 % der Patienten. Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren im Ven-Obi-Arm (8 Patienten) und im Clb-Obi-Arm (4 Patienten) Tod. Die meisten Todesfälle traten im Ven-Obi-Arm dabei zu einem späteren Zeitpunkt der Studie auf. Zwei Todesfälle waren während einer Folgetherapie auf einen Krankheitsprogress zurückzuführen. Fünf Todesfälle waren auf

UE zurückzuführen, davon wurden 4 von 5 Ereignisse durch den Prüfarzt nicht der Studienmedikation zugeordnet. Die meisten Ereignisse traten zu einem späteren Zeitpunkt der Beobachtung, im Mittel nach ca. 1 Jahr nach Beendigung der Therapie auf.

### **Behandlungsdauer und Dauer des Follow-up**

Tabelle 4-28: Behandlungsdauer (Monate) in der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, Safety-Population; Datenschnitt 08/2019)

<b>Gruppe</b>	<b>Venetoclax+Obinutuzumab N = 71</b>	<b>Chlorambucil+Obinutuzumab N = 77</b>
<b>FCR-ungeeignet</b>		
Venetoclax/Chlorambucil+Obinutuzumab <sup>a</sup>		
MW (SD)	10,1 (3,31)	9,9 (3,00)
Median	11,2	10,7
Range	[0,03; 14,00]	[0,03; 12,98]
Venetoclax		
MW (SD)	9,6 (2,9)	-
Median	10,4	-
Range	[0,23; 13,34]	-
Chlorambucil		
MW (SD)	-	10,0 (2,9)
Median	-	10,7
Range	-	[0,03; 12,98]
Obinutuzumab		
MW (SD)	4,4 (1,4)	4,7 (1,2)
Median	4,7	4,7
Range	[0,03; 6,01]	[0,03; 6,34]
Behandlungsdauer ist definiert als Tag der letzten Dosis - Tag der ersten Dosis + 1		
a: Mindestens ein Medikament der Kombinationstherapie musste eingenommen werden		
FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-29: Tatsächliche Beobachtungsdauer (Monate) in der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie ; Datenschnitt 08/2019)

<b>Endpunkt</b>	<b>Venetoclax+Obinutuzumab</b>	<b>Chlorambucil+Obinutuzumab</b>
<b>FCR-ungeeignet</b>		
Gesamtüberleben		
N (missing)	71 (0)	77 (0)
MW (SD)	38,4 (9,4)	39,1 (8,8)
Median	40,3	40,6
Range	[0,03; 47,1]	[4,50; 47,2]



Endpunkt	Venetoclax+Obinutuzumab	Chlorambucil+Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>		
Progressionsfreies Überleben (nach Prüfarzt)		
N (missing)	71 (0)	77 (0)
MW (SD)	34,0 (11,5)	32,6 (12,1)
Median	35,7	36,6
Range	[0,03; 46,9]	[0,03; 47,2]
Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung		
N (missing)	71 (0)	77 (0)
MW (SD)	37,1 (11,5)	37,7 (10,5)
Median	39,7	40,3
Range	[0,03; 47,1]	[0,56; 47,2]
EORTC QLQ-C30		
N (missing)	67 (0)	73 (0)
MW (SD)	33,6 (11,5)	33,1 (10,6)
Median	35,7	35,6
Range	[1,15; 45,8]	[0,99; 47,2]
EQ-5D-VAS		
N (missing)	66 (0)	73 (0)
MW (SD)	33,7 (11,7)	32,9 (10,7)
Median	35,7	35,6
Range	[1,15; 45,8]	[0,99; 47,2]
MDASI		
N (missing)	68 (0)	72 (0)
MW (SD)	33,5 (11,7)	33,4 (10,4)
Median	35,7	35,7
Range	[1,15; 45,8]	[0,99; 47,2]
UE		
N (missing)	70 (0)	77 (0)
MW (SD)	11,0 (3,3)	10,8 (3,00)
Median	12,1	11,6
Range	[0,95; 14,92]	[0,95; 13,90]
<p>Die Beobachtungszeit ergibt sich aus dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des untersuchten Ereignisses. Für PRO gilt als Ende der Beobachtungsdauer das Datum des letzten erfassten Fragebogens.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-30: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil+Obinutuzumab N = 77
<b>FCR-ungeeignet</b>		
n (%)	71 (100,0)	77 (100,0)
MW (SD)	38,4 (9,4)	39,1 (8,8)
Median	40,3	40,6
25 %- und 75 %-Quartil	[37,32; 44,29]	[37,82; 43,99]
FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Dauer der Gesamttherapie (gesamte Therapie; Ven-Obi vs. Clb-Obi) war in der FCR-ungeeigneten Population in beiden Studienarmen vergleichbar lang (Median 11,2 vs. 10,7 Monate). Die medianen Behandlungsdauern von Venetoclax im Interventionsarm bzw. Chlorambucil im Vergleichsarm waren ebenfalls vergleichbar (10,4 Monate vs. 10,7 Monate). Die mediane Dauer des Follow-up betrug im Interventionsarm 40,3 Monate (Quartile: [37,32; 44,29]), im Vergleichsarm 40,6 Monate (Quartile: [37,82; 43,99]).

### CIT-ungeeignete Population

#### *Baseline- und Krankheitscharakteristika*

Tabelle 4-31: Charakterisierung der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab N = 130	Chlorambucil+Obinutuzumab N = 128
<b>CIT-ungeeignet</b>		
<b>Geschlecht n (%)</b>		
weiblich	39 (30,0)	40 (31,3)
männlich	91 (70,0)	88 (68,8)
<b>Ethnie (Race) n (%)</b>		
weiß	117 (90,0)	115 (89,8)
nicht weiß	13 (10,0)	13 (10,2)
<b>Alter n (%)</b>		
< 75 Jahre	89 (68,5)	79 (61,7)
≥ 75 Jahre	41 (31,5)	49 (38,3)
<b>Alter (Jahre)</b>		
N	130	128

<b>Gruppe</b>	<b>Venetoclax+Obinutuzumab N = 130</b>	<b>Chlorambucil+Obinutuzumab N = 128</b>
<b>CIT-ungeeignet</b>		
MW (SD)	70,0 (8,9)	71,0 (8,5)
<b>Gewicht in kg</b>		
N	130	128
MW (SD)	76,8 (15,63)	75,9 (15,07)
<b>Geografische Region n (%)</b>		
USA/Kanada/Zentralamerika	12 (9,2)	12 (9,4)
Australien/Neuseeland/Asien	23 (17,7)	22 (17,2)
Westeuropa	46 (35,4)	48 (37,5)
Zentral-/Osteuropa	41 (31,5)	39 (30,5)
Lateinamerika	8 (6,2)	7 (5,5)
CIT: Chemoimmuntherapie; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika		

Tabelle 4-32: Charakterisierung der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019)

<b>Gruppe</b>	<b>Venetoclax+Obinutuzumab N = 130</b>	<b>Chlorambucil+Obinutuzumab N = 128</b>
<b>CIT-ungeeignet</b>		
<b>B-Symptome n (%)</b>		
Gesamtrate B-Symptome	69 (53,1)	71 (55,5)
Gewichtsverlust <sup>a</sup>	21 (16,2)	28 (21,9)
Nachtschweiß <sup>a</sup>	61 (46,9)	58 (45,3)
Fieber <sup>a</sup>	4 (3,1)	10 (7,8)
<b>ECOG-PS n (%)</b>		
0	54 (41,5)	58 (45,3)
1	57 (43,8)	58 (45,3)
≥ 2	19 (14,6)	12 (9,4)
<b>Binet-Stadien bei Diagnose n (%)</b>		
Stadium A	27 (20,8)	23 (18,0)
Stadium B	52 (40,0)	53 (41,4)
Stadium C	51 (39,2)	52 (40,6)
<b>TLS-Risikokategorie n (%)</b>		
hoch	40 (30,8)	33 (25,8)
medium	60 (61,5)	82 (64,1)
niedrig	10 (7,7)	13 (10,2)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab N = 130	Chlorambucil+Obinutuzumab N = 128
<b>CIT-ungeeignet</b>		
<b>CIRS-Score n (%)</b>		
≤ 6	16 (12,3)	19 (14,8)
> 6	114 (87,7)	109 (85,2)
<b>Zytogenetische Anomalien n (%)</b>		
11q-Deletion	28 (21,5)	30 (23,4)
13q-Deletion	21 (16,2)	26 (20,3)
17p-Deletion	17 (13,1)	14 (10,9)
keine 17p/11q-Deletion/Trisomie 12/13q-Deletion	34 (26,2)	24 (18,8)
Trisomie 12	27 (20,8)	27 (21,1)
missing	3 (2,3)	7 (5,5)
<b>Zeit von der ersten Diagnose bis Randomisierung</b>		
< 3 Jahre	77 (59,2)	82 (64,1)
≥ 3 und < 6 Jahre	38 (29,2)	20 (15,6)
≥ 6 Jahre	15 (11,5)	26 (20,3)
missing	0	0
<b>IGHV-Mutationsstatus n (%)</b>		
mutiert	5 (3,8)	5(3,9)
nicht mutiert	121 (93,1)	123 (96,1)
unbekannt	4 (3,1)	0
<b>TP53-Mutationsstatus n (%)</b>		
mutiert	23 (17,7)	19 (14,8)
nicht mutiert	106 (81,5)	109 (85,2)
missing	1 (0,8)	0
<b>β2-Mikroglobulin n (%)</b>		
≤ 3,5 mg/L	35 (26,9)	43 (33,6)
> 3,5 mg/L	85 (65,4)	81 (63,3)
missing	10 (7,7)	4 (3,1)
<b>Nierenfunktionsstörung<sup>a</sup> (Kreatinin-Clearance (basierend auf Cockcroft-Gault-Formel)) n (%)</b>		
< 70 mL/min	73 (56,2)	67 (52,3)
≥ 70 mL/min	57 (43,8)	58 (45,3)
missing	0	3 (2,3)
a: Patienten können mehrere Symptome gleichzeitig haben. 11q: langer Arm von Chromosom 11; 13q: langer Arm von Chromosom 13; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CIT: Chemoimmuntherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IGHV: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53		

In der Population der CIT-ungeeigneten Patienten waren die Baseline- und Krankheitscharakteristika zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch für die Stratifizierungsfaktoren (Binet-Stadium und geografische Region) ergaben sich bei der Analyse der Teilpopulationen keine nennenswerten Unterschiede.

In beiden Behandlungsarmen waren etwas mehr Männer als Frauen enthalten (Ven-Obi: 70 % vs. Clb-Obi: 69 %) und weiß (90 % vs. 90 %). Zu Baseline wiesen im Ven-Obi-Arm 53,1 % und im Clb-Obi-Arm 55,5 % der Patienten B-Symptome auf, die Mehrheit der Patienten (79 % bzw. 82 %) befand sich im Binet-Stadium B oder C. Per Einschlusskriterium musste entweder ein CIRS-Score > 6 (88 % vs. 85 %) oder eine Kreatinin-Clearance von < 70 mL/min (56 % vs. 52 %) vorliegen. Auch bei den zytogenetischen Anomalien konnte in keiner Kategorie ein nennenswerter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

### ***Patientendisposition***

Tabelle 4-33: Patientendisposition – CIT-ungeeignete Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Population; Datenschnitt 08/2019)

<b>Gruppe</b>	<b>Venetoclax+Obinutuzumab N = 130</b>	<b>Chlorambucil+Obinutuzumab N = 128</b>
<b>CIT-ungeeignet</b>		
Randomisiert n (%)	130 (100,0)	128 (100,0)
Kombinationstherapie abgeschlossen	99 (85,3)	90 (84,9)
Kombinationstherapie abgebrochen (beide Behandlungen)	17 (14,66)	16 (15,1)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	26 (20,0)	27 (21,1)
Tod	18 (13,8)	21 (16,4)
Widerruf der Einwilligung	8 (6,2)	6 (4,7)
Entscheidung des Prüfarztes	0	0
CIT: Chemoimmuntherapie; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-ungeeigneten Population erhielten in beiden Armen alle Patienten eine Behandlung. Im Ven-Obi-Arm brachen 20,0 % die Studie vorzeitig ab, im Clb-Obi-Arm waren es 21,1 % der Patienten. Der häufigste Grund für den Studienabbruch war in beiden Behandlungsarmen der Tod (13,8 % vs. 16,4 %).

**Behandlungsdauer und Dauer des Follow-up**

Tabelle 4-34: Behandlungsdauer (Monate) in der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, Safety-Population; Datenschnitt 08/2019)

<b>Gruppe</b>	<b>Venetoclax+Obinutuzumab N = 130</b>	<b>Chlorambucil+Obinutuzumab N = 128</b>
<b>CIT-ungeeignet</b>		
Venetoclax/Chlorambucil+Obinutuzumab <sup>a</sup>		
MW (SD)	9,8 (3,4)	9,4 (3,4)
Median	11,1	10,7
Range	[0,03; 13,80]	[0,03; 13,60]
Venetoclax		
MW (SD)	9,4 (2,8)	-
Median	10,4	-
Range	[0,03; 13,04]	-
Chlorambucil		
MW (SD)	-	9,4 (3,3)
Median	-	10,8
Range	-	[0,03; 13,60]
Obinutuzumab		
MW (SD)	4,5 (1,3)	4,5 (1,3)
Median	4,7	4,70
Range	[0,03; 6,70]	[0,03; 6,70]
Behandlungsdauer ist definiert als Tag der letzten Dosis - Tag der ersten Dosis + 1		
a: Mindestens ein Medikament der Kombinationstherapie musste eingenommen werden		
CIT: Chemoimmuntherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-35: Tatsächliche Beobachtungsdauer (Monate) in der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie; Datenschnitt 08/2019)

<b>Endpunkt</b>	<b>Venetoclax+Obinutuzumab</b>	<b>Chlorambucil+Obinutuzumab</b>
<b>CIT-ungeeignet</b>		
Gesamtüberleben		
N (missing)	130 (0)	128 (0)
MW (SD)	35,9 (12,1)	36,1 (10,9)
Median	39,8	39,1
Range	[0,03; 46,75]	[0,03; 46,78]

Endpunkt	Venetoclax+Obinutuzumab	Chlorambucil+Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>		
PFS (nach Prüfarzt)		
N (missing)	130 (0)	128 (0)
MW (SD)	32,2 (12,6)	24,2 (13,1)
Median	35,3	23,2
Range	[0,03; 46,65]	[0,03; 46,78]
Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung		
N (missing)	130 (0)	128 (0)
MW (SD)	35,1 (12,7)	31,0 (12,9)
Median	39,6	36,8
Range	[0,03; 46,75]	[0,03; 46,78]
EORTC QLQ-C30		
N (missing)	119 (0)	115 (0)
MW (SD)	33,0 (10,9)	26,1 (11,9)
Median	35,3	26,5
Range	[0,99; 47,28]	[1,08; 46,78]
EQ-5D-VAS		
N (missing)	119 (0)	114 (0)
MW (SD)	32,8 (11,0)	26,1 (11,9)
Median	35,3	26,6
Range	[0,99; 47,28]	[1,08; 46,78]
MDASI		
N (missing)	118 (0)	117 (0)
MW (SD)	33,0 (10,9)	26,2 (12,1)
Median	35,3	26,1
Range	[0,99; 47,28]	[1,08; 46,78]
UE		
N (missing)	129 (0)	127 (0)
MW (SD)	10,7 (3,4)	10,3 (3,4)
Median	12,0	11,7
Range	[0,89; 14,7]	[0,53; 14,52]
<p>Die Beobachtungszeit ergibt sich aus dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des untersuchten Ereignisses. Für PRO gilt als Ende der Beobachtungsdauer das Datum des letzten erfassten Fragebogens.</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: : patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-36: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab N = 130	Chlorambucil+Obinutuzumab N = 128
<b>CIT-ungeeignet</b>		
n (%)	130 (100,0)	128 (100,0)
MW (SD)	35,9 (12,1)	36,1 (10,9)
Median	39,8	39,1
25 %- und 75 %-Quartil	[36,4; 42,3]	[35,9; 42,9]
CIT: Chemoimmuntherapie; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Dauer der Gesamttherapie (gesamte Therapie; Ven-Obi vs. Clb-Obi) war im Median in beiden Studienarmen vergleichbar lang (11,1 Monate vs. 10,7 Monate). Die medianen Behandlungsdauern von Venetoclax im Interventionsarm bzw. Chlorambucil im Vergleichsarm waren ebenfalls vergleichbar (10,4 Monate vs. 10,8 Monate). Die mediane Dauer des Follow-up betrug im Interventionsarm 39,8 Monate (Quartile: [36,4; 42,3]), im Vergleichsarm 39,1 Monate (Quartile: [35,9; 42,9]).

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Therapiewahl bei der CLL und damit auch die Einteilung der Patienten in die Teilpopulationen orientiert sich an den Komorbiditäten (CIRS-Score  $\leq 6$  oder  $> 6$ ), an der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 70$  mL/min oder  $\geq 70$  mL/min) und an genetischen Faktoren (del(17p), *TP53*mut, *IGHV*-Mutationsstatus), die in der Operationalisierung der Teilpopulationen reflektiert sind.

Der Anteil an Patienten mit *TP53*-Aberrationen in der CLL14-Studienpopulation (13,8 %) liegt leicht über der auf Literaturangaben basierenden Spanne von 8,0 – 13,2 %; der Anteil an Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen in der Studienpopulation (56,5 %) liegt leicht unter dem ebenfalls auf Literaturangaben basierenden Wert von 62 % (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.4 und (19)). Die Verteilung innerhalb der Studienpopulation entspricht damit in etwa der Verteilung in der Gesamtpopulation.

### *FCR-ungeeignete Population*

Aufgrund des Studiendesigns der CLL14-Studie, welche z. T. in Deutschland durchgeführt wurde, und der Patientencharakteristika für die FCR-ungeeignete Population können begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden:



- Das mediane Alter bei der Erstdiagnose der CLL liegt je nach Quelle für Männer zwischen 71 – 72 Jahren, für Frauen bei 72 – 75 Jahren (16, 107, 108). Das mediane Alter der Studienteilnehmer (FCR-ungeeignete Population) beider Arme ist vergleichbar (72 Jahre).
- Der Anteil an Männern in der FCR-ungeeigneten Population beider Arme ist mit etwa 61,5 % mit dem Patientenkollektiv aller deutschen CLL-Patienten (etwa 60 %) vergleichbar (16, 107).
- 89,2 % der Studienteilnehmer (FCR-ungeeignete Population) sind weißer Abstammung. 43,9 % der Patienten sind aus Westeuropa und 31,8 % aus Zentral-/Osteuropa.
- Der Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS von 0 – 1 bei Erstdiagnose liegt laut Zoellner et al. bei 78 %, der mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  bei 22 % (109). Der Anteil der Studienteilnehmer (FCR-ungeeignete Population) mit einem ECOG-PS von 0 – 1 lag bei 85,8 %, der mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  bei 14,2 %.
- Die Verteilung der Binet-Stadien der Studienteilnehmer (FCR-ungeeignete Population) bei Studieneinschluss war 23,0 % Binet A, 29,7 % Binet B und 47,3 % Binet C. Auf Basis von Daten aus deutschen CLL-behandelnden Zentren wird mit einer Verteilung der Binet-Stadien bei Diagnose von je rund 44 % Binet A, 33 % Binet B und 22 % Binet C gerechnet (109, 110). Zahlen für den deutschen Versorgungskontext zur Verteilung der Binet-Stadien bei Beginn einer Erstlinientherapie liegen nicht vor. Die Erstdiagnose einer CLL geht nicht zwingend mit einer Therapieindikation einher; diese besteht in der Regel im Binet-Stadium C sowie auch im Stadium Binet B oder Binet A, wenn weitere Kriterien erfüllt sind (siehe (16)). Alle Patienten der Studienpopulation sind behandlungsbedürftig (siehe auch nächster Punkt), während die oben angegebenen Anteile von Zoellner et al. auch nicht behandlungsbedürftige Patienten einschließen, sodass die Unterschiede in der Verteilung der Binet-Stadien, z. B. ein höherer Anteil an Patienten mit Stadium C in der Studienpopulation, zu erwarten sind.
- Laut Einschlusskriterien konnten nur CLL-Patienten, die gemäß den iwCLL-Kriterien eine Therapie benötigen, in die Studie aufgenommen werden. Dieses Einschlusskriterium stellt eine Behandlungsbedürftigkeit aller Studienteilnehmer sicher.

Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Anti-Leukämie-Behandlung entsprechen der durch die Leitlinie der DGHO empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden zu Beginn und im Verlauf einer Anti-Leukämie-Behandlung in Deutschland (16, 60).

### ***CIT-ungeeignete-Population***

Aufgrund des Studiendesigns der CLL14-Studie, welche z. T. in Deutschland durchgeführt wurde, und der Patientencharakteristika für die CIT-ungeeignete Population können begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden:

- Das mediane Alter bei der Erstdiagnose der CLL liegt je nach Quelle für Männer zwischen 71 – 72 Jahren, für Frauen bei 72 – 75 Jahren (16, 107, 108). Das mediane Alter der Studienteilnehmer (CIT-ungeeignete Population) beider Arme ist vergleichbar (71 Jahre).
- Der Anteil an Männern in der CIT-ungeeigneten Population beider Arme liegt mit 69,4 % etwas höher als der im Patientenkollektiv aller deutschen CLL-Patienten (etwa 60 %) (16, 107).
- 89,9 % der Studienteilnehmer (CIT-ungeeignete Population) sind weißer Abstammung. 36,4 % der Patienten sind aus Westeuropa und 31,0 % aus Zentral-/Osteuropa.
- Der Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS von 0 – 1 bei Erstdiagnose liegt laut Zoellner et al. bei 78 %, der mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  bei 22 % (109). Der Anteil der Studienteilnehmer (CIT-ungeeignete Population) mit einem ECOG-PS von 0 – 1 lag bei 88,0 % und der mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  bei 12,0 %.
- Die Verteilung der Binet-Stadien der Studienteilnehmer (CIT-ungeeignete Population) bei Studieneinschluss war 19,4 % Binet A, 40,7 % Binet B und 39,9 % Binet C. Auf Basis von Daten aus deutschen CLL-behandelnden Zentren wird mit einer Verteilung der Binet-Stadien bei Diagnose von je rund 44 % Binet A, 33 % Binet B und 22 % Binet C gerechnet (109, 110). Zahlen für den deutschen Versorgungskontext zur Verteilung der Binet-Stadien bei Beginn einer Erstlinientherapie liegen nicht vor. Die Erstdiagnose einer CLL geht nicht zwingend mit einer Therapieindikation einher; diese besteht in der Regel im Binet-Stadium C sowie auch im Stadium Binet B oder Binet A, wenn weitere Kriterien erfüllt sind (siehe (16)). Alle Patienten der Studienpopulation sind behandlungsbedürftig (siehe auch nächster Punkt), während die oben angegebenen Anteile von Zoellner et al. auch nicht behandlungsbedürftige Patienten einschließen, sodass die Unterschiede in der Verteilung der Binet-Stadien, z. B. ein höherer Anteil an Patienten mit Stadium C in der Studienpopulation, zu erwarten sind.
- Laut Einschlusskriterien konnten nur CLL-Patienten, die gemäß den iwCLL-Kriterien eine Therapie benötigen, in die Studie aufgenommen werden. Dieses Einschlusskriterium stellt eine Behandlungsbedürftigkeit aller Studienteilnehmer sicher.

Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Anti-Leukämie-Behandlung entsprechen der durch die Leitlinie der DGHO empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden zu Beginn und im Verlauf einer Anti-Leukämie-Behandlung in Deutschland (16, 60).

Zur Analyse der Daten wurden Standardsoftware und –verfahren verwendet.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLL14	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der CLL14-Studie handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (interactive voice-/web-based system, IXRS), wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Ven-Obi (Arm A) oder Clb-Obi (Arm B) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels einer blockstratifizierten Randomisierungsprozedur nach den folgenden Stratifikationsfaktoren: Binet-Stadium (A, B oder C) und geografische Region (Vereinigte Staaten/Kanada/Mittelamerika, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Lateinamerika). Durch das offene Studiendesign waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial der CLL14-Studie auf Studienebene wurde somit als niedrig angesehen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

*Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung	MRD-Negativität
CLL14	ja	ja	ja	ja
MRD: minimale Resterkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	Symptomatik (EORTC QLQ C30, EQ-5D-VAS, MDASI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Unerwünschte Ereignisse
CLL14	ja	ja	ja
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten basieren auf den Analysen zu dem Hauptdatenschnitt vom 23.08.2019. Für das Gesamtüberleben wurden zusätzlich Analysen zu den Datenschnitten vom 17.08.2018 und 17.01.2019 dargestellt. Der Datenschnitt vom 17.08.2018 wird ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

#### Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
CLL14	<p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p>Das Gesamtüberleben war ein präspezifizierter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde mittels HR ausgewertet, wobei ein HR kleiner als 1 einen Vorteil zugunsten von Ven-Obi darstellte. Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war.</p> <p>Die Dauer des Gesamtüberlebens war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunkts minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens basierte auf der ITT-Population. Der Endpunkt wird primär für den Datenschnitt 08/2019 und ergänzend für die Datenschnitte 08/2018 und 01/2019 dargestellt.</p>
HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial. Endpunkt
CLL14	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben in der CLL14-Studie als niedrig eingestuft.

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

### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2018) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2018, ergänzend dargestellt)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/71 (9,9)	1/77 (1,3)	
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	92,9 [86,8; 98,9]	98,7 [96,1; 100,0]	



Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			7,04 [0,86; 57,41]; 0,034
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)</p> <p>FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 01/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt 01/2019, ergänzend dargestellt)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/71 (9,9)	3/77 (3,9)	
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	92,9 [86,8; 98,9]	98,7 [96,1; 100,0]	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			2,56 [0,66; 9,95] 0,161

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)</p> <p>FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7 <sup>a</sup> /71 (9,9)	4/77 (5,2)	
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	92,9 [86,8; 98,9]	98,7 [96,1; 100,0]	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			2,20 [0,63; 7,67] 0,207
<p>a: Für einen Patienten gab es widersprüchliche Angaben in den Daten: laut Overall Survival und Todes-Daten war der Patient nicht verstorben, in den Daten zur Disposition als stand Grund für den Studienabbruch „Tod“</p> <p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)</p> <p>FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Für das Gesamtüberleben zum letzten und dem reifsten Datenschnitt 08/2019 zeigten sich nach zwei Jahren vergleichbare Überlebensraten. Der Median wurde weder im Ven-Obi- noch im Clb-Obi-Arm erreicht. Das HR sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,20 [0,63; 7,67]; 0,207). Mit dem Datenschnitt 08/2019 werden die reifsten Daten dargestellt. Bei der medianen Beobachtungsdauer von 40,6 Monaten in der FCR-ungeeigneten Population, sind in der Erstlinie der CLL keine aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben zu erwarten. Die Ergebnisse der Analysen der Datenschnitte 08/2018 und 01/2019 wurden ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-G) Die vergleichbaren Überlebensraten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi zeigten sich auch in den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.2.), was die Aussagen für die Teilpopulation II stützt.

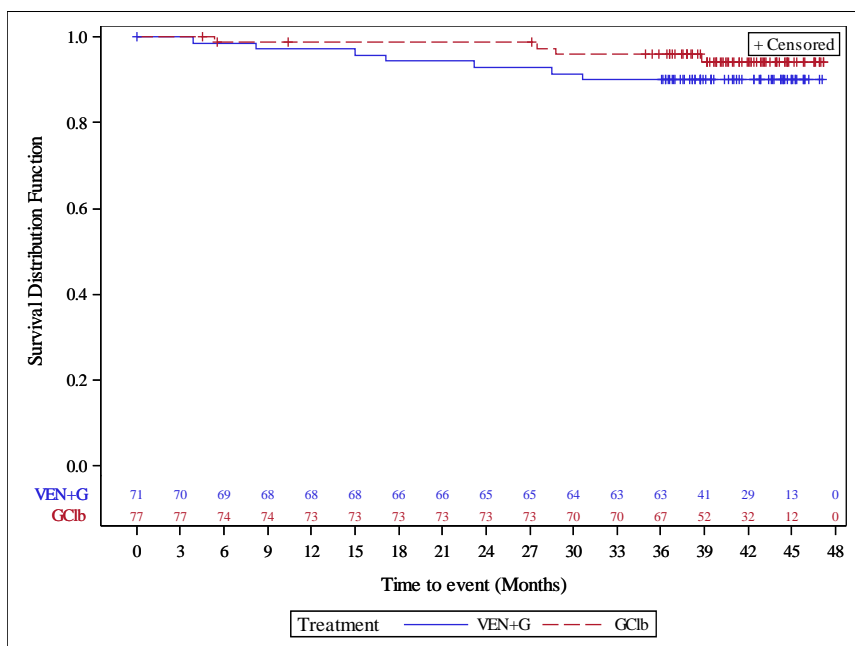


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

### CIT-ungeeignete Population

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2018) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignete Population</b>			
<b>Gesamtüberleben</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/130 (8,5)	14/128 (10,9)	

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignete Population</b>			
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	92,0 [87,2; 96,7]	91,1 [86,1; 96,1]	
Kaplan-Meier- Schätzer des medianen OS (Monate) [95 %- KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log- Rank-Test)			0,88 [0,39; 1,96]; 0,746
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region            HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als            Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf            einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl            der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht            berechenbar oder nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 01/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignete Population</b>			
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt 01/2019)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/130 (10,0)	18/128 (14,1)	
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	92,0 [87,2; 96,7]	91,1 [86,1; 96,1]	
Kaplan-Meier- Schätzer des medianen OS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [35,8; NB]	

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,82 [0,39; 1,70] 0,588
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignete Population</b>			
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	18/130 (13,8)	21/128 (16,4)	
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	92,0 [87,2; 96,7]	91,1 [86,1; 96,1]	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen OS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,90 [0,48; 1,70] 0,752
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Für das Gesamtüberleben zum letzten und dem reifsten Datenschnitt 08/2019 zeigten sich nach zwei Jahren vergleichbare Überlebensraten. Der Median wurde weder im Ven-Obi- noch im Clb-Obi-Arm erreicht. Das HR sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,90 [0,48; 1,70]; 0,752). Mit dem Datenschnitt 08/2019 werden die reifsten Daten dargestellt. Bei der medianen Beobachtungsdauer von 39,2 Monaten in der CIT-ungeeigneten Population sind in der Erstlinie der CLL keine aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben zu erwarten. Die Ergebnisse der Analysen der Datenschnitte 08/2018 und 01/2019 wurden ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-G). Die vergleichbaren Überlebensraten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi zeigten sich auch in den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.2.), was die Aussagen für die Teilpopulation III stützt.

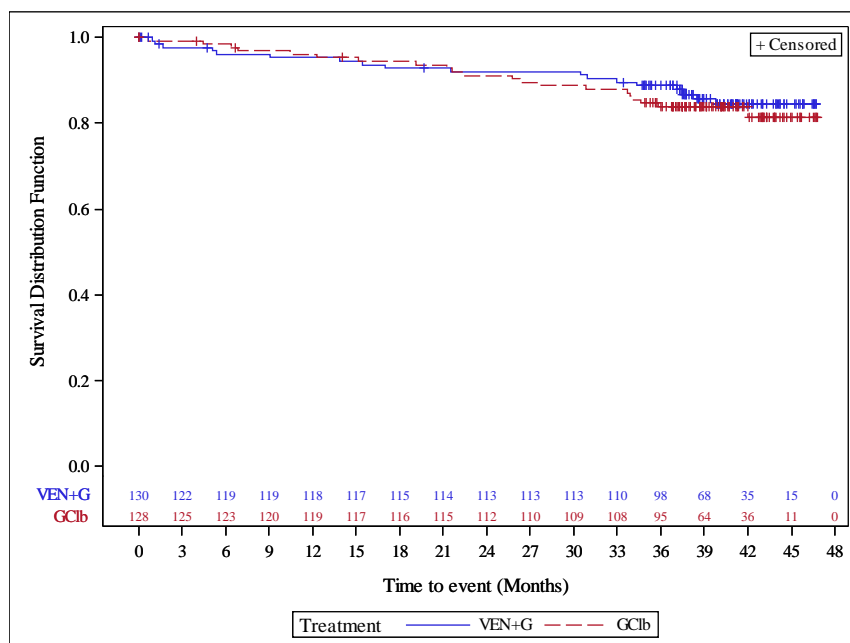


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
CLL14	<p><b>Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das vom Prüfarzt erhobene PFS war präspezifizierter, primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie und wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Progression bzw. eines Rezidivs (beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien) oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde mittels HR ausgewertet, wobei ein HR kleiner als 1 einen Vorteil zugunsten von Ven-Obi darstellte. Die Daten von Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse keines der genannten Ereignisse eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Falls nach Baseline keine Bestimmung des Krankheitsstatus durchgeführt wurde, wurde das PFS zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten, die vor der dokumentierten Krankheitsprogression eine neue Anti-Leukämie-Behandlung begonnen hatten, wurden nicht zum Datum der neuen Anti-Leukämie-Behandlung zensiert, sondern weiter beobachtet, bis eines der oben genannten Ereignisse eintrat.</p> <p>Zusätzlich zum vom Prüfarzt erhobenen PFS wurde ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) eingesetzt, welches verblindet das Vorliegen und den Zeitpunkt der Progression mittels bildgebender Verfahren beurteilte. Diese Ergebnisse wurden nur zum Datenschnitt 08/2018 erhoben und daher ergänzend als Sensitivitätsanalysen im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunkts minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <p>Die Analyse des PFS basierte auf der ITT-Population. Der Endpunkt wird für den Datenschnitt 08/2019 und ergänzend für den Datenschnitt 08/2018 (Anhang 4-G) dargestellt.</p>
<p>HR: Hazard-Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; PFS: progressionsfreies Überleben; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL14 (PFS nach Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### *Progressionsfreies Überleben*

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der CLL14-Studie nicht verblindet. Jedoch fand für das PFS ebenfalls eine Bewertung durch ein unabhängiges Review Komitee statt (IRC). Die Ergebnisse des PFS nach IRC und nach Prüfarzt zeigten zum 1. Datenschnitt eine große Übereinstimmung, nach dem 1. Datenschnitt wurde das PFS nach IRC nicht mehr erhoben. Dies deutet darauf hin, dass trotz des offenen Studiendesigns der Einfluss der potenziell subjektiven Bewertung des Progresses sehr unwahrscheinlich ist, da für die Auswertung die standardisierten iwCLL-Richtlinien angewandt wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß Randomisierung ausgewertet wurde. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt PFS nicht identifiziert werden.

Zusammenfassend wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS nach Prüfarzt als niedrig eingestuft.



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

### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-50: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>PFS (nach Prüfarzt)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/71 (12,7)	25/77 (32,5)	
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	89,8 [82,6; 97,0]	87,3 [79,6; 95,1]	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	42,9 [40,7; NB]	
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,40 [0,18; 0,87] 0,017
Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population wurde das mediane PFS nach Prüfarzt im Datenschnitt 08/2019 im Ven-Obi-Arm nicht erreicht. Im Clb-Obi-Arm lag der Median bei 42,9 Monaten (95 %-KI: [40,7; NB]). Das HR war statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (HR [95 %-KI] p-Wert: 0,40 [0,18; 0,87]; 0,017). Im Datenschnitt 08/2018 war ein signifikanter Unterschied im PFS nach Prüfarztbewertung noch nicht erreicht. Die Aussagen zum Zusatznutzen werden durch die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation gestützt. Der statistisch signifikante Vorteil von Ven-Obi zeigte sich auch in den Ergebnissen der gesamten

Studienpopulation (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.2.), was die Aussagen für die Teilpopulation II stützt.

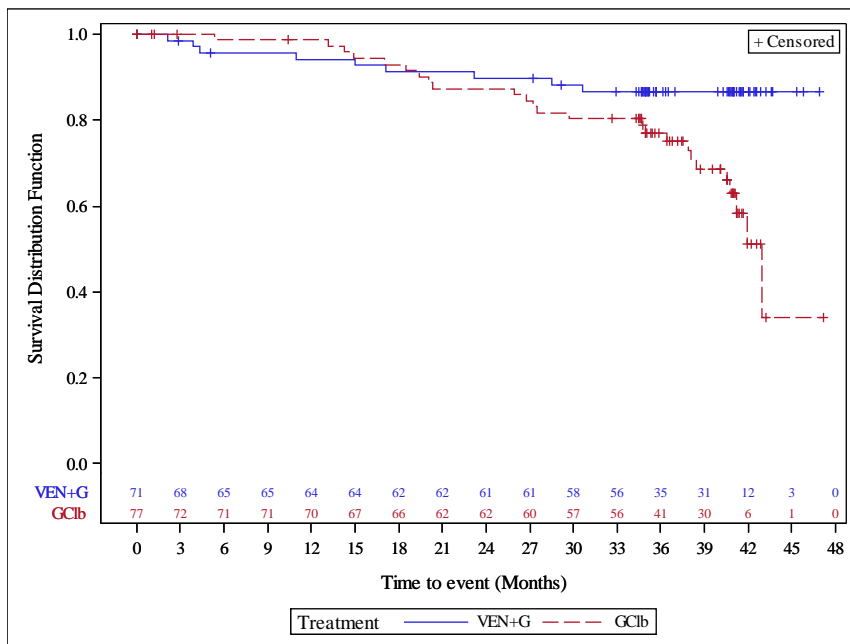


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für PFS nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

### CIT-ungeeignete Population

Tabelle 4-51: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignete Population</b>			
<b>PFS (nach Prüfarzt)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	30/130 (23,1)	81/128 (63,3)	
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	88,5 [82,8; 94,2]	51,8 [42,8; 60,8]	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	26,3 [21,8; 34,3]	

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,25 [0,16; 0,38] < 0,001
Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) CIT: Chemoimmuntherapie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell gingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Das mediane PFS nach Prüfarzt im Datenschnitt 08/2019, wurde nur im Clb-Obi-Arm erreicht (Median [95 %-KI]: 26,3 [21,8; 34,3]). Das HR war statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,25 [0,16; 0,38]; < 0,001). Die Analyse zum Datenschnitt 08/2018 war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (siehe Anhang 4-G).

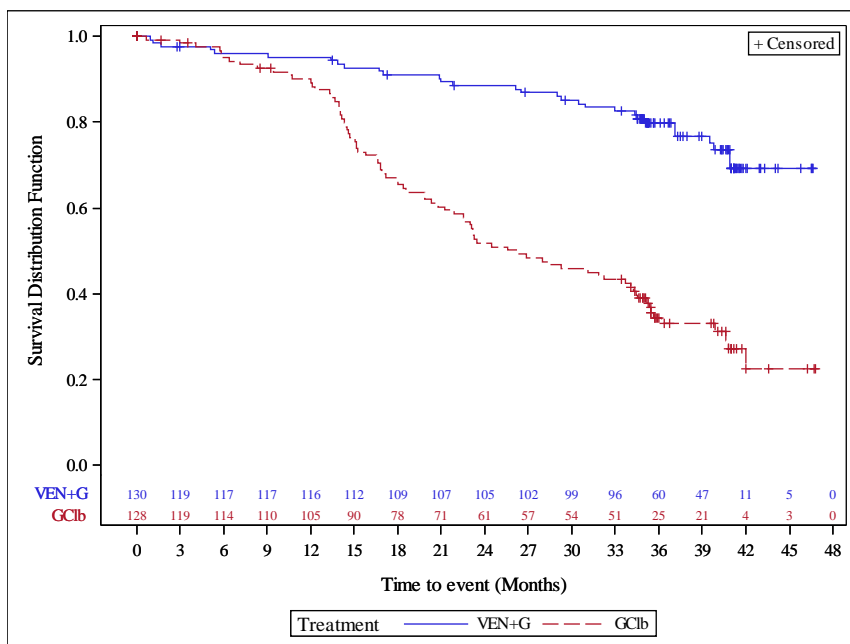


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für PFS nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### **4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung – RCT**

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
CLL14	<p><b>Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung</b></p> <p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung war präspezifiziert und definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Start einer nicht im Protokoll spezifizierten Anti-Leukämie-Behandlung oder Tod durch jegliche Ursache. Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde mittels HR ausgewertet, wobei ein HR kleiner als 1 einen Vorteil zugunsten von Ven-Obi darstellte. Patienten, bei denen keines der genannten Ereignisse eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung basierte auf der ITT-Population. Der Endpunkt wird für den Datenschnitt 08/2019 und ergänzend für den Datenschnitt 08/2018 (Anhang 4-G) dargestellt.</p>
HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL14	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Start einer nicht im Protokoll spezifizierten Anti-Leukämie-Behandlung oder Tod durch jegliche Ursache.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der CLL14-Studie nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß Randomisierung ausgewertet wurde. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung nicht identifiziert werden.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>TTNT</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/71 (14,1)	10/77 (13,0)	

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	88,6 [81,1; 96,0]	92,0 [85,8; 98,1]	
Kaplan-Meier- Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log- Rank-Test)			1,19 [0,49; 2,89] 0,709
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)</p> <p>FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung</p>			

Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung wurde im Datenschnitt 08/2019 in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Das HR war nicht statistisch signifikant. Auf Basis der Gesamtpopulation war die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie Behandlung signifikant zugunsten von Ven-Obi (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.2) Es wurde davon ausgegangen, dass die Daten zum Zeitpunkt des Datenschnittes 08/2019 noch zu unreif waren, um einen Vorteil von Ven-Obi zu zeigen. Die Analyse zum Datenschnitt 08/2018 zeigte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Anhang 4-G).

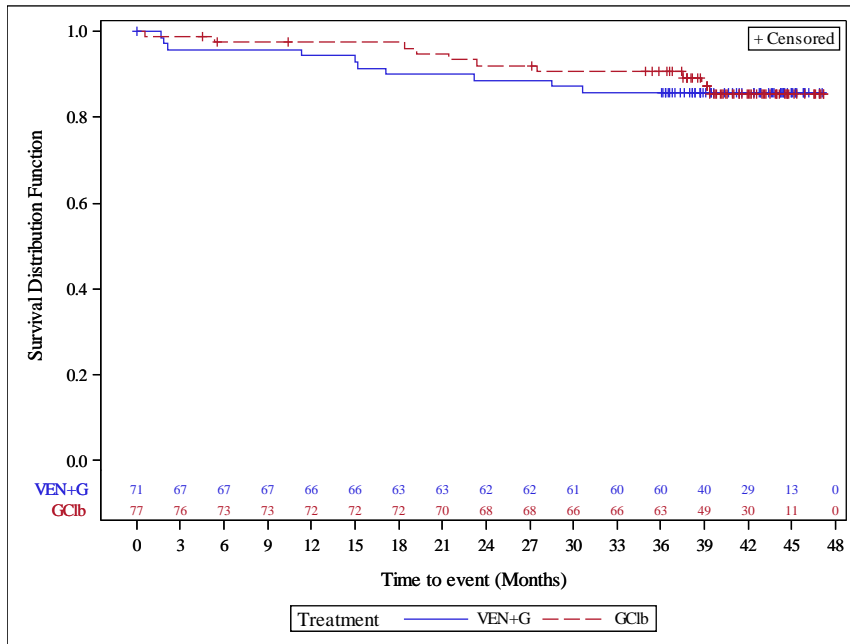


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der Folgetherapien in der FCR-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab n (%) N = 71	Chlorambucil+Obinutuzumab n (%) N = 77
<b>FCR-ungeeignet</b>		
<b>Erste Folgetherapie</b>		
R-CHOP	1 (1,4)	1 (1,3)
Rituximab, Cyclophosphamid, Dexamethason	1 (1,4)	0
Bendamustin, Rituximab	2 (2,8)	1 (1,3)
Ibrutinib	1 (1,4)	4 (5,2)
Venetoclax	0	1 (1,3)
<b>Zweite Folgetherapie</b>		
Ibrutinib	1 (1,4)	1 (1,3)
FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Patienten der FCR-ungeeigneten Population erhielten als erste Folgetherapie nach einer Ven-Obi-Behandlung überwiegend Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie. Von 7 Patienten aus dem Clb-Obi-Arm, für die eine Folgetherapie dokumentiert war, erhielten 4 Patienten Ibrutinib als erste Folgetherapie. Ein Patient erhielt zudem Venetoclax als Folgetherapie.

### CIT-ungeeignete Population

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignete Population</b>			
<b>TTNT</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	22/130 (16,9)	52/128 (40,6)	
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	89,5 [84,2; 94,9]	74,1 [66,3; 81,8]	
Kaplan-Meier- Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	44,9 [40,6; NB]	
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log- Rank-Test)			0,37 [0,23; 0,62] < 0,001
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung</p>			

Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung im Datenschnitt 08/2019 wurde nur im Clb-Obi-Arm erreicht (Median [95 %-KI]:44,9 [40,6; NB]). Das HR war statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,23; 0,62]; < 0,001). Die Analyse zum Datenschnitt 08/2018 war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (siehe Anhang 4-G).



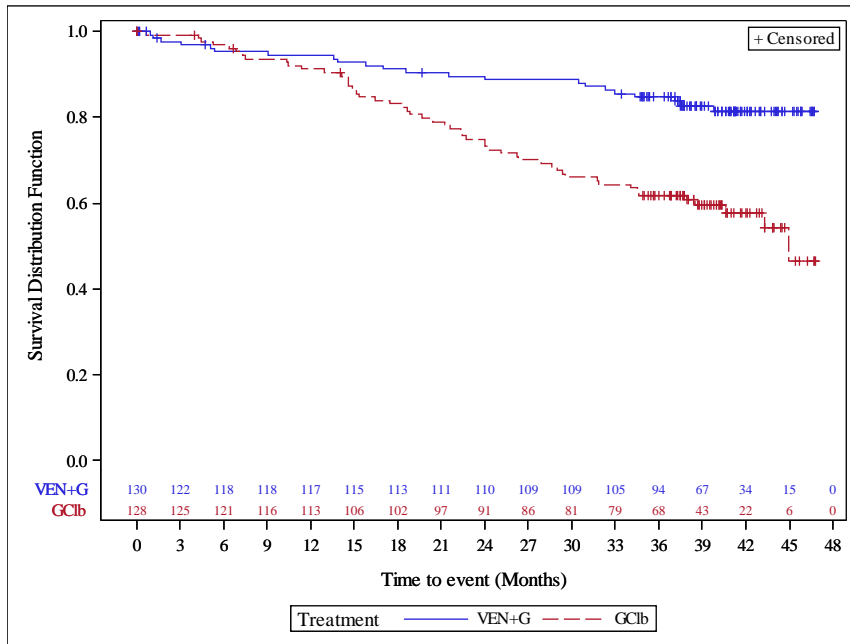


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Folgetherapien in der CIT-ungeeigneten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie, ITT-Analyse-Set; Datenschnitt 08/2019)

Gruppe	Venetoclax+Obinutuzumab n (%) N = 130	Chlorambucil+Obinutuzumab n (%) N = 128
<b>CIT-ungeeignet</b>		
<b>Erste Folgetherapie</b>		
Bendamustin	0	2 (1,6)
Bendamustin, Rituximab	2 (1,5)	6 (4,7)
Chlorambucil	0	1 (0,8)
Chlorambucil, Rituximab (abweichend zum Protokoll)	0	1 (0,8)
Durvalumab, Ibrutinib	0	1 (0,8)
FCR	0	1 (0,8)
Ibrutinib	4 (3,1)	21 (16,4)
R-CHOP	0	1 (0,8)
Rituximab	0	1 (0,8)
Zanubrutinib	1 (0,8)	1 (0,8)
Ibrutinib, Venetoclax	0	1 (0,8)

Venetoclax	0	3 (2,3)
<b>Zweite Folgetherapie</b>		
Cyclophosphamid, Prednison	0	1 (0,8)
FCR-Lite <sup>a</sup>	0	1 (0,8)
Ibrutinib	0	4 (3,1)
Idelalisib	0	1 (0,8)
Idelalisib, Rituximab	0	1 (0,8)
Venetoclax	0	1 (0,8)
<b>Dritte Folgetherapie</b>		
Ibrutinib	0	1 (0,8)
R-CHOP	0	1 (0,8)
Rituximab	0	1 (0,8)
a: dosisreduzierte FCR-Therapie CIT: Chemoimmuntherapie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Im Ven-Obi-Arm der CIT-ungeeigneten Population erhielten 4 von 7 Patienten mit dokumentierter Folgetherapie Ibrutinib als erste Folgetherapie. Im Clb-Obi-Arm wurde überwiegend Ibrutinib als erste Folgetherapie verabreicht. Danach folgten Bendamustin in Kombination mit Rituximab (4,7 %) und Venetoclax (2,3 %).

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

**4.3.1.3.1.4 MRD-Negativität – RCT**

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von minimale Resterkrankung

Studie	Operationalisierung
CLL14	<p><b>MRD-Negativität</b></p> <p>Die MRD-Negativität im peripheren Blut war ein sekundärer, präspezifizierter Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als der Anteil der Patienten, bei denen 3 Monate nach Ende der Behandlung eine MRD-Negativität festgestellt wurde, gemessen durch ein zentrales Labor in peripheren Blutproben (beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien).</p> <p>Die MRD-Negativität im Knochenmark war ebenfalls ein sekundärer, präspezifizierter Wirksamkeitsendpunkt, mit derselben Definition wie die MRD im peripheren Blut. Sie wurde nur bei Patienten mit kompletter oder partieller Remission bestimmt, um Patienten mit Progress oder stabiler Erkrankung die schmerzhafteste Knochenmarksbiopsie zu ersparen. Medizinisch betrachtet ist es auszuschließen, dass Patienten mit einer nachweisbaren aktiven Erkrankung eine MRD-Negativität im Knochenmark erreichen können. Patienten ohne Knochenmarksbiopsie wurden für die Analyse der MRD-Negativität im Knochenmark konservativ als MRD-positiv imputiert. Gemessen wurde sie durch ein zentrales Labor im Knochenmark (beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien).</p> <p>MRD-Negativität war gegeben, wenn weniger als eine CLL-Zelle unter 10.000 Leukozyten vorlag (&lt; 1/10.000).</p> <p>Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde mittels RR ausgewertet, wobei ein RR größer als 1 einen Vorteil zugunsten von Ven-Obi darstellte.</p> <p>Patienten, für die nach Baseline keine MRD-Untersuchung dokumentiert war, wurden in der Analyse als MRD-positiv gewertet. Eine Ausnahme bilden Patienten, die nicht lange genug nachverfolgt wurden, um zu diesem Zeitpunkt eine MRD-Untersuchung dokumentiert zu haben. Diese Patienten wurden mit fehlenden Werten dokumentiert.</p> <p>Die Analyse der MRD basierte auf der ITT-Population. Der Endpunkt wird für den Datenschnitt 08/2019 und ergänzend für den Datenschnitt 08/2018 (Anhang 4-G) dargestellt.</p>
<p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; ITT: Intention-to-Treat; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; MRD: minimale Resterkrankung; RR: relatives Risiko; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>	

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für minimale Resterkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial. Endpunkt
CLL14	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der CLL14-Studie nicht verblindet. Für den Endpunkt MRD-Negativität wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, da es sich um einen objektiv gemessenen Parameter handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß Randomisierung ausgewertet wurde. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt MRD-Negativität nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt MRD-Negativität als niedrig eingestuft.

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

### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-60: Ergebnisse für MRD-Negativität (Datenschnitt 08/2019) im peripheren Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>FCR-ungeeignete Population</b>					
MRD-Negativität im peripheren Blut	71	52 (73,2)	77	35 (45,5)	1,61 [1,22; 2,14]; 0,001 3,39 [1,65; 6,98]; 0,001 27,79 [11,82; 43,75]; 0,001

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>FCR-ungeeignete Population</b>					
Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region OR wurde durch logistische Regression stratifiziert geschätzt. RR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte für OR und RR wurden mittels Normalverteilung geschätzt. 95 %-KI und p-Werte für RD wurden mittels Anderson-Hauck Methode berechnet. FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Die MRD-Negativität im peripheren Blut, d. h. der Anteil der Patienten, bei denen eine MRD-Negativität im peripheren Blut festgestellt wurde, war zum Datenschnitt 08/2019 statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,61 [1,22; 2,14]; 0,001). Die Analyse zum Datenschnitt 08/2018 war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (siehe Anhang 4-G).

### CIT-ungeeignete Population

Tabelle 4-61: Ergebnisse für MRD-Negativität (Datenschnitt 08/2019) im peripheren Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>CIT-ungeeignete Population</b>					
MRD-Negativität im peripheren Blut	130	102 (78,5)	128	35 (27,3)	2,87 [2,13; 3,86]; < 0,001 8,52 [4,88; 14,86]; < 0,001 51,12 [40,22; 62,02]; < 0,001

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>CIT-ungeeignete Population</b>					
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region  OR wurde durch logistische Regression stratifiziert geschätzt.  RR und RD wurden unadjustiert berechnet.  95 %-KI und p-Werte für OR und RR wurden mittels Normalverteilung geschätzt.  95 %-KI und p-Werte für RD wurden mittels Anderson-Hauck Methode berechnet.  CIT: Chemoimmuntherapie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					

Die MRD-Negativität im peripheren Blut, d. h. der Anteil der Patienten, bei denen eine MRD-Negativität im peripheren Blut festgestellt wurde, war im Datenschnitt 08/2019 statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,87 [2,13; 3,86]; < 0,001). Die Analyse zum Datenschnitt 08/2018 war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi.

### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-62: Ergebnisse für MRD-Negativität im Knochenmark (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>FCR-ungeeignete Population</b>					
MRD-Negativität im Knochenmark	71	37 (52,1)	77	19 (24,7)	2,11 [1,35; 3,31]; 0,001 3,34 [1,62; 6,89]; 0,001 27,44 [11,54; 43,34]; 0,001
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region  OR wurde durch logistische Regression stratifiziert geschätzt.  RR und RD wurden unadjustiert berechnet.  95 %-KI und p-Werte für OR und RR wurden mittels Normalverteilung geschätzt.  95 %-KI und p-Werte für RD wurden mittels Anderson-Hauck Methode berechnet.  FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					

Die MRD-Negativität im Knochenmark, d. h. der Anteil der Patienten bei denen eine MRD-Negativität im Knochenmark festgestellt wurde, war im Datenschnitt 08/2019 statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,11 [1,35; 3,31]; 0,001). Die Analyse zum Datenschnitt 08/2018 war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (siehe Anhang 4-G).

### CIT-ungeeignete Population

Tabelle 4-63: Ergebnisse für MRD-Negativität im Knochenmark (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>CIT-ungeeignete Population</b>					
MRD-Negativität im Knochenmark	130	79 (60,8)	128	15 (11,7)	5,19 [3,16; 8,51]; < 0,001 11,73 [6,02; 22,87]; < 0,001 49,05 [38,55; 59,56]; < 0,001
Analysepopulation: ITT-Patienten; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium und geografische Region OR wurde durch logistische Regression stratifiziert geschätzt. RR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte für OR und RR wurden mittels Normalverteilung geschätzt. 95 %-KI und p-Werte für RD wurden mittels Anderson-Hauck Methode berechnet. CIT: Chemotherapie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Die MRD-Negativität im Knochenmark, d. h. der Anteil der Patienten, bei denen eine MRD-Negativität im Knochenmark festgestellt wurde, war im Datenschnitt 08/2019 statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (RR [95 %-KI]; p-Wert: 5,19 [3,16; 8,51]; < 0,001). Die Analyse zum Datenschnitt 08/2018 war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi.

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.5 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI

Studie	Operationalisierung
CLL14	<p><b>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich sind Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität enthalten. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erschöpfung</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerzen</li> </ul> <p>Einzelsymptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atemlosigkeit</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Verstopfung</li> <li>• Diarrhö</li> </ul> <p>Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zur Verschlechterung:</b> Zunahme der Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert.</li> <li>• <b>Zeit bis zur Verbesserung:</b> Abnahme der Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverbesserung</li> </ul>



Studie	Operationalisierung
	<p>aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert.</p> <p>Ergänzend wurden als Sensitivitätsanalysen folgende Analysen in Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mittlere Änderung der Symptomskalen und Einzelsymptome</b> von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: Es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt.</li> </ul> <p><b>EQ-5D-VAS</b></p> <p>Der EQ-5D-3L ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten.</p> <p>Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtester Gesundheitsstatus) bis 100 (bester Gesundheitsstatus) bewerten.</p> <p>Für die EQ-5D-VAS wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte):</b> Abnahme des Scores um <math>\geq 7</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von <math>\geq 7</math> Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert.</li> <li>• <b>Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte):</b> Zunahme des Scores um <math>\geq 7</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von <math>\geq 7</math> Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert.</li> </ul> <p>Ergänzend wurden als Sensitivitätsanalysen folgende Analysen in Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mittlere Änderung des Scores</b> von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: Es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt.</li> <li>• <b>Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte):</b> Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von <math>\geq 10</math> Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse).</li> <li>• <b>Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte):</b> Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von <math>\geq 10</math> Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse).</li> </ul> <p><b>Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MDASI)</b></p> <p>Der MDASI ist ein patientenberichtetes Multi-Symptom-Instrument, um die Schwere der Symptome bei Patienten mit Krebs und die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch diese Symptome zu messen.</p> <p>Der Fragebogen beurteilt 13 Kategorien zur Schwere der Symptome (Schmerz, Fatigue, Übelkeit, Schlafstörung, Stress, Kurzatmigkeit, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Niedergeschlagenheit, Erbrechen, Gedächtnisschwächen, Taubheitsgefühl) und 6 Kategorien zur Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens (generelle Aktivität, Gefühlslage, Fähigkeit zu gehen, Arbeit, Beziehungen zu anderen Personen, Lebenslust). Eine Symptomverbesserung wird für den MDASI durch eine negative Veränderung im Wert angezeigt. Die Skalen Symptom-Beeinträchtigung, Symptom-Schweregrad und das Modul Symptom-Schweregrad des MDASI wurden dargestellt.</p> <p>Für den MDASI wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte):</b> Zunahme des Scores um <math>\geq 0,98</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von <math>\geq 0,98</math> Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der MDASI-Messung zensiert.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte):</b> Abnahme des Scores um <math>\geq 0,98</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von <math>\geq 0,98</math> Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der MDASI-Messung zensiert.</li> </ul> <p>Ergänzend wurden als Sensitivitätsanalysen folgende Analysen in Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mittlere Änderung des Scores</b> von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: Es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt.</li> <li>• <b>Zeit bis zur Verschlechterung (1,21 Punkte):</b> Zunahme des Scores um <math>\geq 1,21</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von <math>\geq 1,21</math> Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der MDASI-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse).</li> <li>• <b>Zeit bis zur Verbesserung (1,21 Punkte):</b> Abnahme des Scores um <math>\geq 1,21</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von <math>\geq 1,21</math> Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der MDASI-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse).</li> </ul> <p>Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde für die Ereigniszeitanalysen mittels HR ausgewertet, wobei ein HR größer als 1 einen Vorteil für die Zeit bis zur Verbesserung zugunsten von Ven-Obi darstellte. Für die Zeit bis zur Verschlechterung bedeutete ein HR kleiner als 1 einen Vorteil zugunsten von Ven-Obi.</p> <p>Die Population, auf der die Auswertung der PRO-Daten basiert, schließt alle randomisierten Patienten ein, die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline hatten. Die Endpunkte werden für den Datenschnitt 08/2019 und ergänzend für den Datenschnitt 08/2018 (Anhang 4-G) dargestellt.</p> <p>Die gelisteten Fragebögen waren in der Studie CLL14 präspezifiziert.</p>
	<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-3L: dreistufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL14 (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, MDASI)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Symptomatik wurde durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), EQ-5D-VAS und MDASI operationalisiert.

### **PRO-Analysen anhand der Fragebögen**

Im Rahmen der PRO-Analysen wurde im Interventionsarm Ven-Obi der Tag 1 der Ramp-up-Phase als Baseline-Wert festgelegt, da dies der erste Zeitpunkt war, zu dem den Patienten die Studienbehandlung verabreicht wurde. Für den Vergleichsarm Clb-Obi war der Baseline-Wert der Tag 1 des ersten Zyklus vor Start der Kombinationstherapie.

Werte zum EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS wurden zu den Tagen 1 der Zyklen 1-12 und anschließend zu den Follow-up-Visiten erhoben.

Die PRO-Analysen basierten auf der jeweiligen PRO-Population. Diese war definiert, als alle randomisierten Patienten, die zusätzlich zu einer Baseline-Messung noch mindestens eine Untersuchung für patientenberichtete Endpunkte dokumentiert hatten.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in den folgenden Tabellen dargestellt. Außerdem wurde die Anzahl der Patienten mit vorhandenem Fragebogenwert in Relation zur Anzahl der zur jeweiligen Visite noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Die Rücklaufquote, die auf die Anzahl der zum geplanten Zeitpunkt der jeweiligen Visite noch unter Beobachtung stehenden Patienten bezogen wird, wird als relevanter angesehen als die auf die ITT-Population bezogene Rücklaufquote.

Das Verzerrungspotential wurde für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI als hoch eingestuft.

### ***FCR-ungeeignete Population***

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 08/2019) für die FCR-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 77
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
<b>FCR-ungeeignet</b>		
Baseline	67/71 (94,4)	75/77 (97,4)
Zyklus 2 Tag 1	64/67 (95,5)	69/72 (95,8)
Zyklus 3 Tag 1	62/65 (95,4)	70/72 (97,2)
Zyklus 4 Tag 1	61/64 (95,3)	68/72 (94,4)
Zyklus 5 Tag 1	62/64 (96,9)	71/72 (98,6)
Zyklus 6 Tag 1	60/62 (96,8)	67/70 (95,7)
Zyklus 7 Tag 1	59/62 (95,2)	64/68 (94,1)
Zyklus 8 Tag 1	58/61 (95,1)	62/68 (91,2)
Zyklus 9 Tag 1	61/61 (100,0)	65/68 (95,6)
Zyklus 10 Tag 1	55/60 (91,7)	63/65 (96,9)
Zyklus 11 Tag 1	59/59 (100,0)	62/63 (98,4)
Zyklus 12 Tag 1	56/58 (96,6)	61/63 (69,8)
Follow-up Tag 28	63/68 (92,6)	68/76 (98,5)
Follow-up Monat 3	60/65 (92,3)	68/70 (97,1)
Follow-up Monat 6	59/65 (90,8)	63/68 (92,6)
Follow-up Monat 9	59/62 (95,2)	63/67 (94,0)
Follow-up Monat 12	58/62 (93,5)	57/61 (93,4)
Follow-up Monat 15	58/61 (95,1)	60/61 (98,4)
Follow-up Monat 18	57/58 (98,3)	58/59 (98,3)
Follow-up Monat 24	55/57 (96,5)	53/58 (91,4)
Follow-up Monat 30	27/32 (84,4)	32/35 (91,4)
Follow-up Monat 36	6/7 (85,7)	3/3 (100,0)
Follow-up Monat 42	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 77
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
Rücklaufquote: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt auswertbar waren. Auswertbar waren Patienten mit dokumentierter Visite zum jeweiligen Zeitpunkt.		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

### *CIT-ungeeignete Population*

Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 08/2019) für die CIT-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 130	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 128
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
<b>CIT-ungeeignet</b>		
Baseline	125/130 (96,2)	121/128 (94,5)
Zyklus 2 Tag 1	118/122 (96,7)	114/120 (95,0)
Zyklus 3 Tag 1	114/120 (95,0)	115/118 (97,5)
Zyklus 4 Tag 1	115/118 (97,5)	113/115 (98,3)
Zyklus 5 Tag 1	110/115 (95,7)	109/114 (95,6)
Zyklus 6 Tag 1	107/112 (95,5)	108/111 (97,3)
Zyklus 7 Tag 1	108/111 (97,3)	106/109 (97,2)
Zyklus 8 Tag 1	104/107 (97,2)	98/102 (96,1)
Zyklus 9 Tag 1	103/105 (98,1)	95/101 (94,1)
Zyklus 10 Tag 1	100/104 (96,2)	92/96 (95,8)
Zyklus 11 Tag 1	100/103 (97,1)	83/93 (89,2)
Zyklus 12 Tag 1	100/105 (95,2)	86/91 (94,5)
Follow-up Tag 28	106/116 (91,4)	106/120 (88,3)
Follow-up Monat 3	108/117 (91,4)	105/109 (96,3)
Follow-up Monat 6	103/114 (90,4)	88/93 (94,6)
Follow-up Monat 9	106/109 (97,2)	82/85 (96,1)
Follow-up Monat 12	99/106 (93,4)	74/77 (96,1)
Follow-up Monat 15	97/102 (95,1)	62/64 (96,9)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 130	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 128
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
Follow-up Monat 18	96/101 (95,0)	56/58 (96,6)
Follow-up Monat 24	89/96 (92,7)	51/54 (94,4)
Follow-up Monat 30	45/52 (86,5)	23/27 (85,2)
Follow-up Monat 36	10/12 (83,3)	6/8 (75,0)
<p>Rücklaufquote: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt auswertbar waren. Auswertbar waren Patienten mit dokumentierter Visite zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### ***FCR-ungeeignete Population***

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS (Datenschnitt 08/2019) für die FCR-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 77
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
<b>FCR-ungeeignet</b>		
Baseline	66/71 (93,0)	75/77 (97,4)
Zyklus 2 Tag 1	66/67 (98,5)	69/72 (95,8)
Zyklus 3 Tag 1	62/65 (95,4)	68/72 (94,4)
Zyklus 4 Tag 1	62/64 (96,9)	68/72 (94,4)
Zyklus 5 Tag 1	62/64 (96,9)	70/72 (97,2)
Zyklus 6 Tag 1	59/62 (95,2)	67/70 (95,7)
Zyklus 7 Tag 1	59/62 (95,2)	64/68 (94,1)
Zyklus 8 Tag 1	58/61 (95,1)	62/68 (91,2)
Zyklus 9 Tag 1	61/61 (100,0)	64/68 (94,1)
Zyklus 10 Tag 1	55/60 (91,7)	64/65 (98,5)
Zyklus 11 Tag 1	59/59 (100,0)	63/63 (100,0)
Zyklus 12 Tag 1	56/58 (96,6)	61/63 (96,8)
Follow-up Tag 28	63/68 (92,6)	67/76 (88,2)
Follow-up Monat 3	59/65 (90,8)	68/70 (97,1)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 77
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
Follow-up Monat 6	59/65 (90,8)	63/68 (92,6)
Follow-up Monat 9	59/62 (95,2)	63/67 (94,0)
Follow-up Monat 12	58/62 (93,5)	57/61 (93,4)
Follow-up Monat 15	58/61 (95,1)	60/61 (98,4)
Follow-up Monat 18	55/58 (94,8)	57/59 (96,6)
Follow-up Monat 24	54/57 (94,7)	53/58 (91,4)
Follow-up Monat 30	28/32 (87,5)	32/35 (91,4)
Follow-up Monat 36	5/7 (71,4)	3/3 (100,0)
Follow-up Monat 42	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
<p>Rücklaufquote: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt auswertbar waren. Auswertbar waren Patienten mit dokumentierter Visite zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### ***CIT-ungeeignete Population***

Tabelle 4-69: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS (Datenschnitt 08/2019) für die CIT-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 130	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 128
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
<b>CIT-ungeeignet</b>		
Baseline	125/130 (96,2)	120/128 (93,8)
Zyklus 2 Tag 1	116/122 (95,1)	115/120 (95,8)
Zyklus 3 Tag 1	114/120 (95,0)	113/118 (95,8)
Zyklus 4 Tag 1	115/118 (97,5)	114/115 (99,1)
Zyklus 5 Tag 1	108/115 (93,9)	109/114 (95,6)
Zyklus 6 Tag 1	106/112 (94,6)	108/111 (97,3)
Zyklus 7 Tag 1	108/111 (97,3)	107/109 (98,2)
Zyklus 8 Tag 1	104/107 (97,2)	98/102 (96,1)
Zyklus 9 Tag 1	102/105 (97,1)	95/101 (94,1)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 130	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 128
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
Zyklus 10 Tag 1	99/104 (95,2)	92/96 (95,8)
Zyklus 11 Tag 1	100/103 (97,1)	84/93 (90,3)
Zyklus 12 Tag 1	99/105 (94,3)	87/91 (95,6)
Follow-up Tag 28	107/116 (92,2)	107/120 (89,2)
Follow-up Monat 3	109/117 (93,2)	103/109 (94,5)
Follow-up Monat 6	105/114 (92,1)	88/93 (94,6)
Follow-up Monat 9	106/109 (97,2)	82/85 (96,5)
Follow-up Monat 12	97/106 (91,5)	74/77 (96,1)
Follow-up Monat 15	97/102 (95,1)	62/64 (96,9)
Follow-up Monat 18	93/101 (92,1)	56/58 (96,6)
Follow-up Monat 24	88/96 (91,7)	51/54 (94,4)
Follow-up Monat 30	43/52 (82,7)	23/27 (85,2)
Follow-up Monat 36	10/12 (83,3)	6/8 (75,0)
<p>Rücklaufquote: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt auswertbar waren. Auswertbar waren Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Visite keines der folgenden Ereignisse aufgetreten war: Tod, Progression oder Abbruch/Beendigung der Studie. Bei einer Progression war der Patient bis zum Start einer neuen Anti-Leukämie-Behandlung auswertbar.</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### ***FCR-ungeeignete Population***

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des MDASI (Datenschnitt 08/2019) für die FCR-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 77
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
<b>FCR-ungeeignet</b>		
Baseline	68/71 (95,8)	74/77 (96,1)
Zyklus 2 Tag 1	64/67 (95,5)	69/72 (95,8)
Zyklus 3 Tag 1	61/65 (93,8)	69/72 (95,8)
Zyklus 4 Tag 1	61/64 (95,3)	67/72 (93,1)
Zyklus 5 Tag 1	61/64 (95,3)	70/72 (97,2)



Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 77
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
Zyklus 6 Tag 1	60/62 (96,8)	67/70 (95,7)
Zyklus 7 Tag 1	60/62 (96,8)	64/68 (94,1)
Zyklus 8 Tag 1	58/61 (95,1)	62/68 (91,2)
Zyklus 9 Tag 1	61/61 (100,0)	64/68 (94,1)
Zyklus 10 Tag 1	55/60 (91,7)	64/65 (98,5)
Zyklus 11 Tag 1	59/59 (100,0)	61/63 (96,8)
Zyklus 12 Tag 1	56/58 (96,6)	61/63 (96,8)
Follow-up Tag 28	62/68 (91,2)	68/76 (89,5)
Follow-up Monat 3	60/65 (92,3)	68/70 (97,1)
Follow-up Monat 6	59/65 (90,8)	63/68 (92,6)
Follow-up Monat 9	59/62 (95,2)	62/67 (92,5)
Follow-up Monat 12	58/62 (93,5)	57/61 (93,4)
Follow-up Monat 15	58/61 (95,1)	59/61 (96,7)
Follow-up Monat 18	55/58 (94,8)	58/59 (98,3)
Follow-up Monat 24	55/57 (96,5)	53/58 (91,4)
Follow-up Monat 30	27/32 (84,4)	32/35 (91,4)
Follow-up Monat 36	6/7 (85,7)	3/3 (100,0)
Follow-up Monat 42	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
<p>Rücklaufquote: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt auswertbar waren. Auswertbar waren Patienten mit dokumentierter Visite zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des MDASI (Datenschnitt 08/2019) für die CIT-ungeeignete aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab N = 130	Chlorambucil+ Obinutuzumab N = 128
	Rücklaufquote	Rücklaufquote
<b>CIT-ungeeignet</b>		
Baseline	124/130 (95,4)	123/128 (96,1)
Zyklus 2 Tag 1	118/122 (96,7)	115/120 (95,8)
Zyklus 3 Tag 1	115/120 (95,8)	114/118 (96,6)
Zyklus 4 Tag 1	114/118 (96,6)	114/115 (99,1)
Zyklus 5 Tag 1	108/115 (93,9)	109/114 (95,6)
Zyklus 6 Tag 1	106/112 (94,6)	108/111 (97,3)
Zyklus 7 Tag 1	108/111 (97,3)	106/109 (97,2)
Zyklus 8 Tag 1	103/107 (96,3)	98/102 (96,1)
Zyklus 9 Tag 1	103/105 (98,1)	94/101 (93,1)
Zyklus 10 Tag 1	100/104 (96,2)	91/96 (94,8)
Zyklus 11 Tag 1	99/103 (96,1)	85/93 (91,4)
Zyklus 12 Tag 1	99/105 (94,3)	87/91 (95,6)
Follow-up Tag 28	107/116 (92,2)	106/120 (88,3)
Follow-up Monat 3	108/117 (92,3)	105/109 (96,3)
Follow-up Monat 6	103/114 (90,4)	88/93 (94,6)
Follow-up Monat 9	105/109 (96,3)	81/85 (95,3)
Follow-up Monat 12	100/106 (94,3)	73/77 (94,8)
Follow-up Monat 15	96/102 (94,1)	61/64 (95,3)
Follow-up Monat 18	95/101 (94,1)	56/58 (96,6)
Follow-up Monat 24	89/96 (92,7)	51/54 (94,4)
Follow-up Monat 30	44/52 (84,6)	23/27 (85,2)
Follow-up Monat 36	10/12 (83,3)	8/7 (87,5)
Rücklaufquote: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt auswertbar waren. Auswertbar waren Patienten mit dokumentierter Visite zum jeweiligen Zeitpunkt.		
CIT: Chemoimmuntherapie; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

*Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**4.3.1.3.1.5.1 EORTC QLQ-C30****FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	55/67 (82,1)	52/73 (71,2)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	2,1 [1,5; 2,9]	2,4 [1,9; 5,8]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,23 [0,81; 1,88] 0,297
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Erschöpfung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

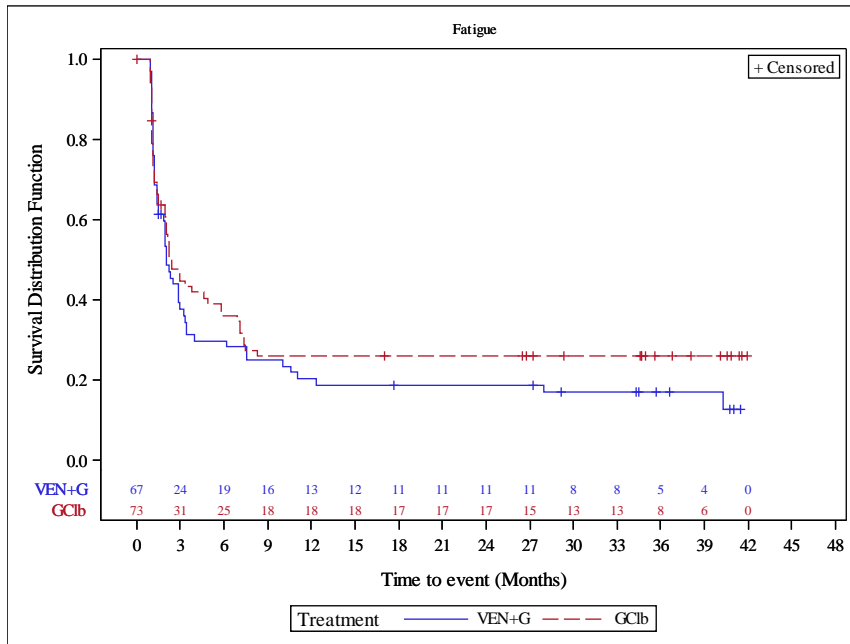


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-73: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	41/67 (61,2)	44/73 (60,3)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	7,4 [3,8; 20,4]	7,5 [3,0; 26,3]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,90 [0,57; 1,43] 0,655

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region</p> <p>KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Erschöpfung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis.

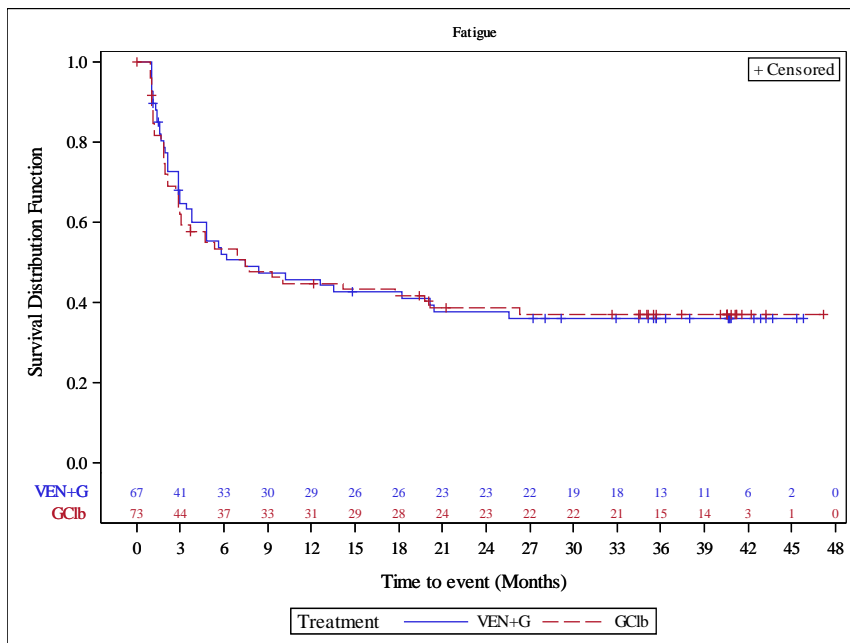


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

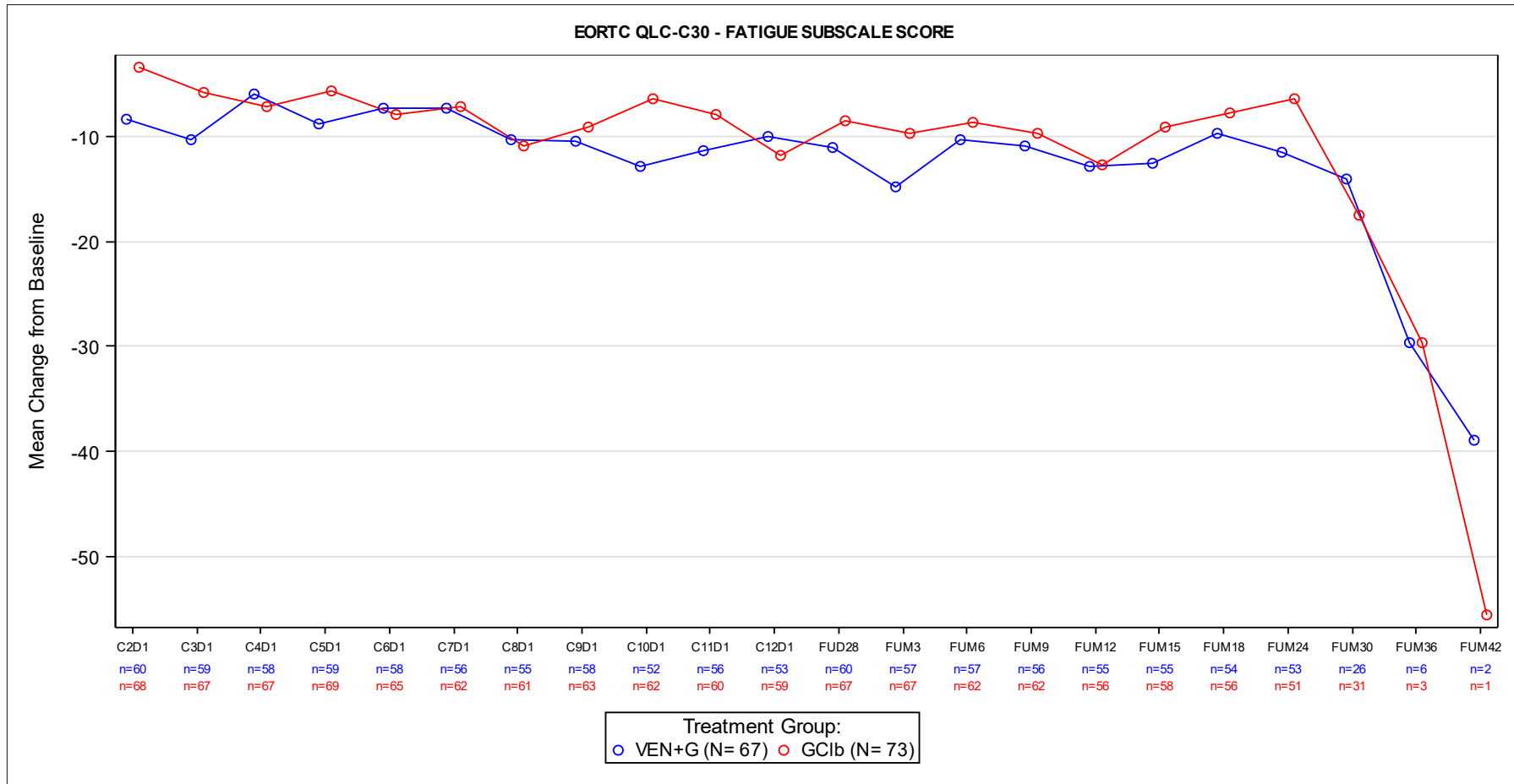


Abbildung 15: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-74: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	99/119 (83,2)	89/115 (77,4)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	1,9 [1,4; 2,1]	1,9 [1,5; 3,0]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,16 [0,86; 1,57] 0,333
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Erschöpfung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



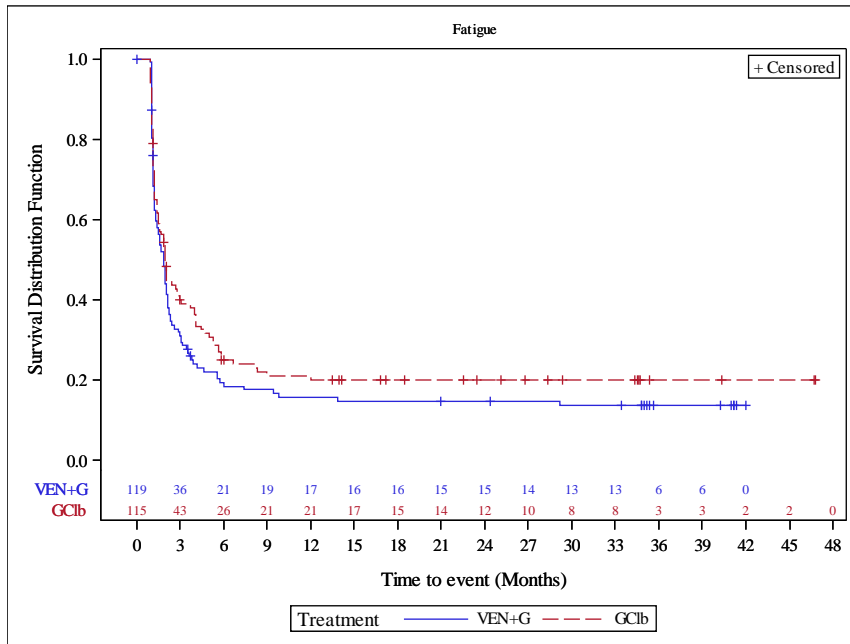


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-75: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	62/119 (52,1)	65/115 (56,5)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	20,5 [9,9; NB]	8,3 [3,1; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,83 [0,58; 1,18] 0,297

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Erschöpfung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

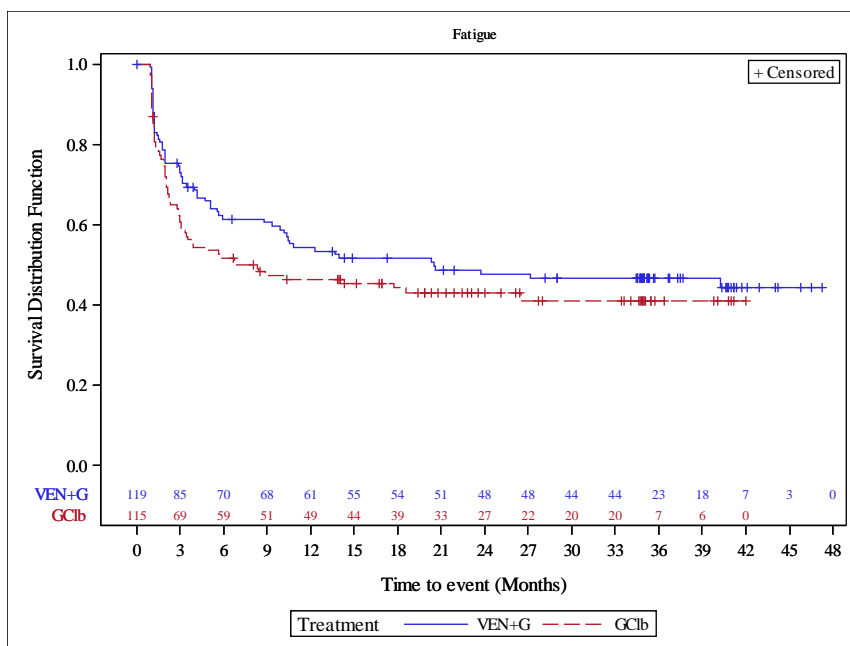


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

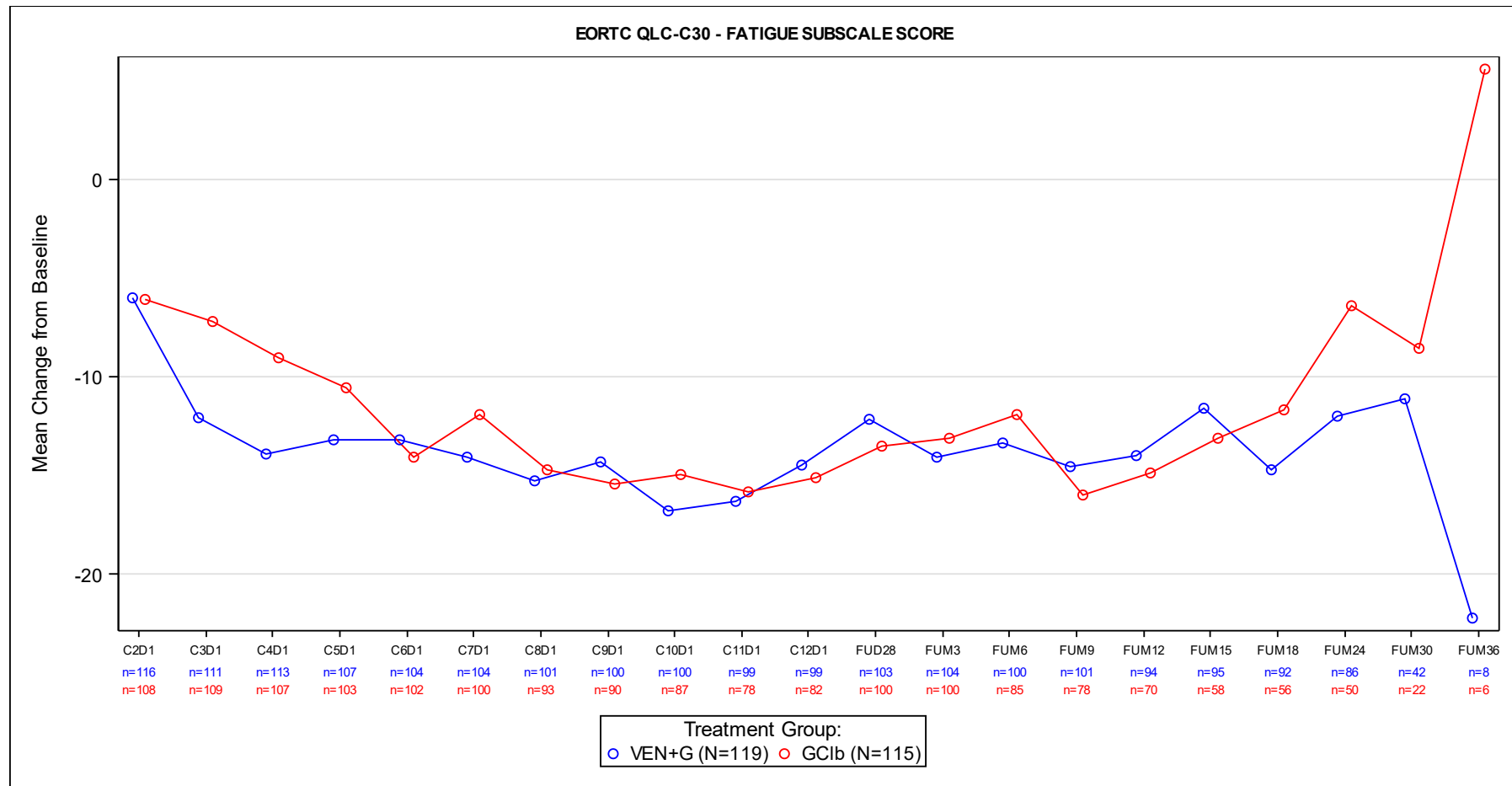


Abbildung 18: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-76: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	12/67 (17,9)	10/73 (13,7)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,19 [0,48; 2,96] 0,686
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Übelkeit und Erbrechen in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

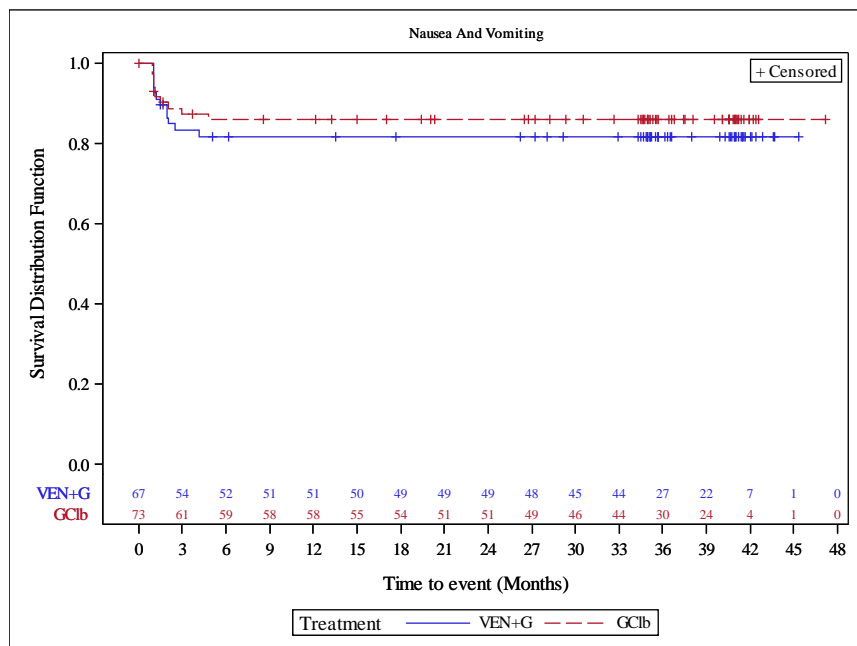


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-77: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	30/67 (44,8)	27/73 (37,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [9,0; NB]	NB [34,9; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,16 [0,67; 2,00] 0,599

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Übelkeit und Erbrechen in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

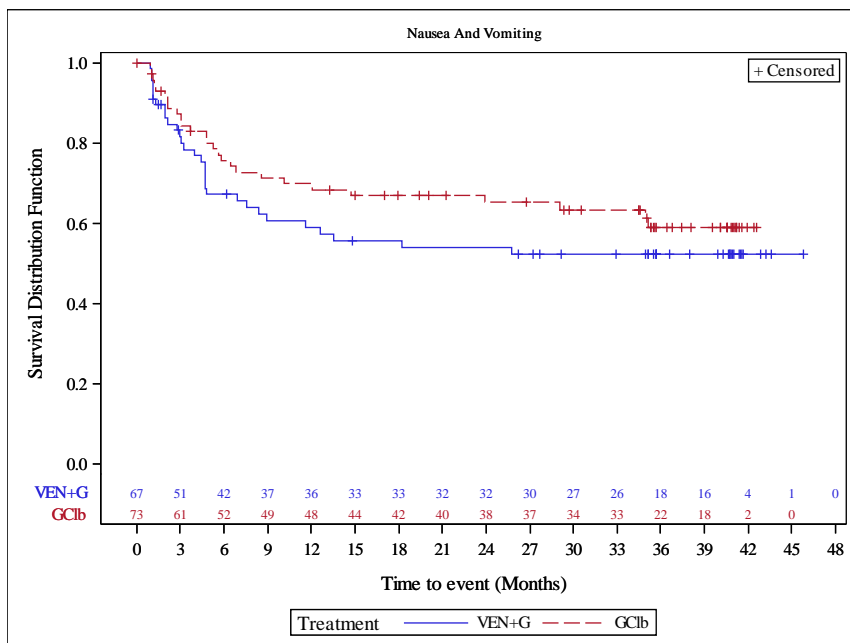


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

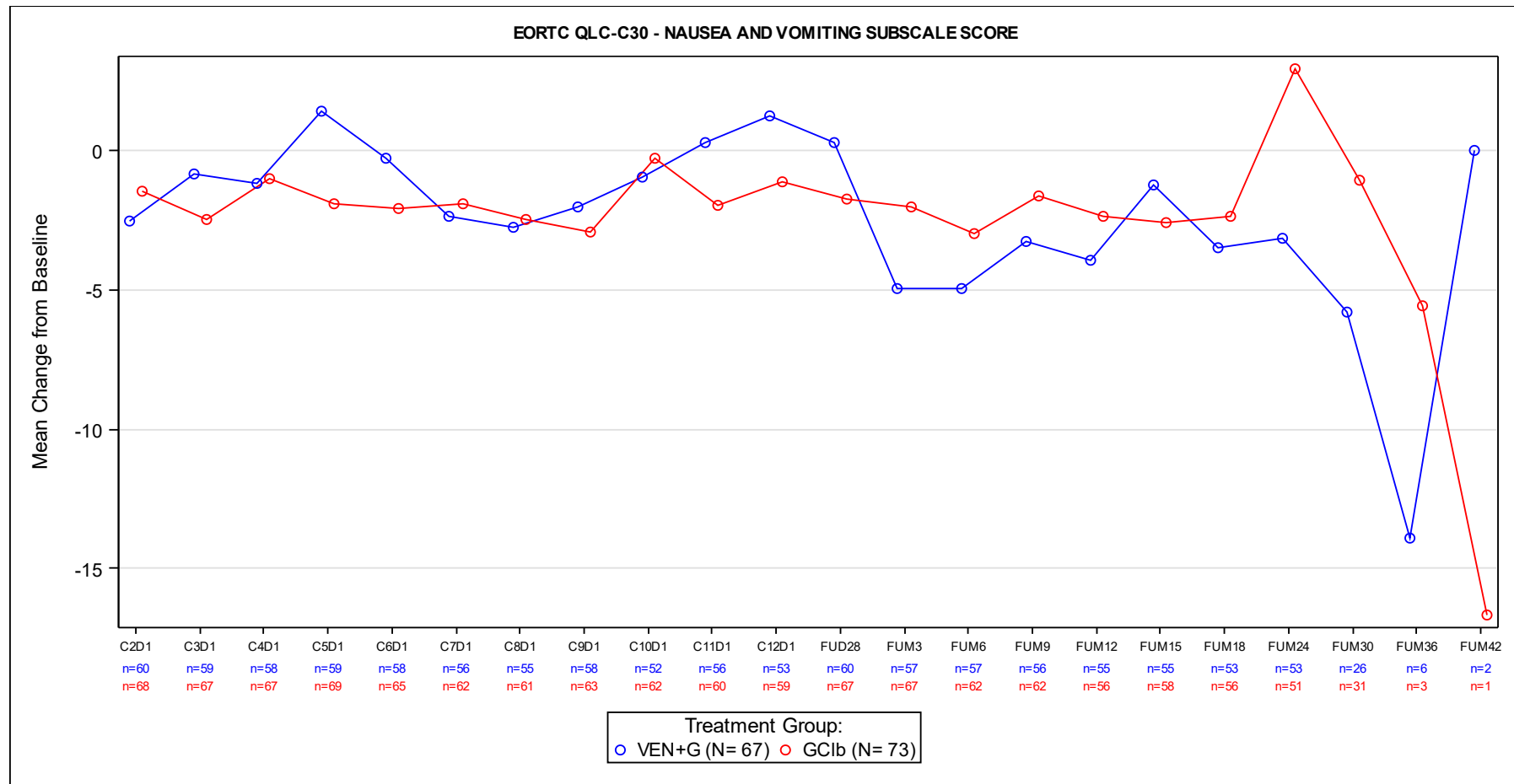


Abbildung 21: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-78: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	21/119 (17,6)	16/115 (13,9)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,37 [0,71; 2,64] 0,344
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Übelkeit und Erbrechen in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



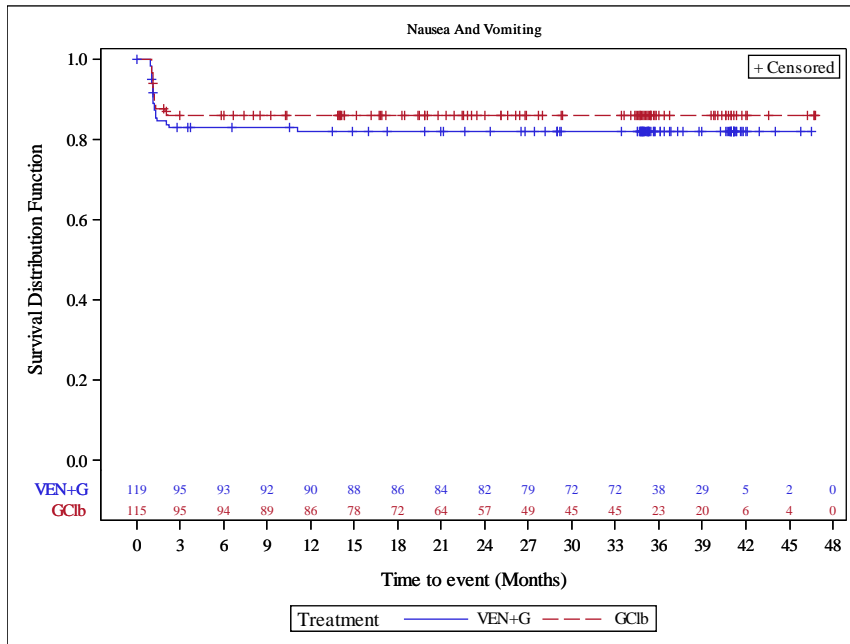


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-79: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	58/119 (48,7)	46/115 (40,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	23,7 [12,3; NB]	NB [16,6; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,15 [0,77; 1,71] 0,503

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Übelkeit und Erbrechen in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

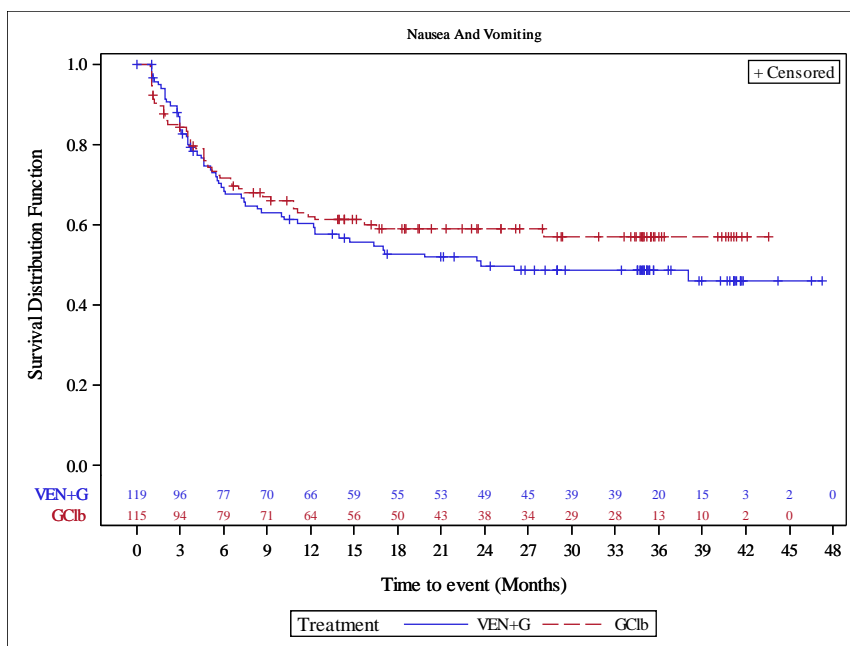


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

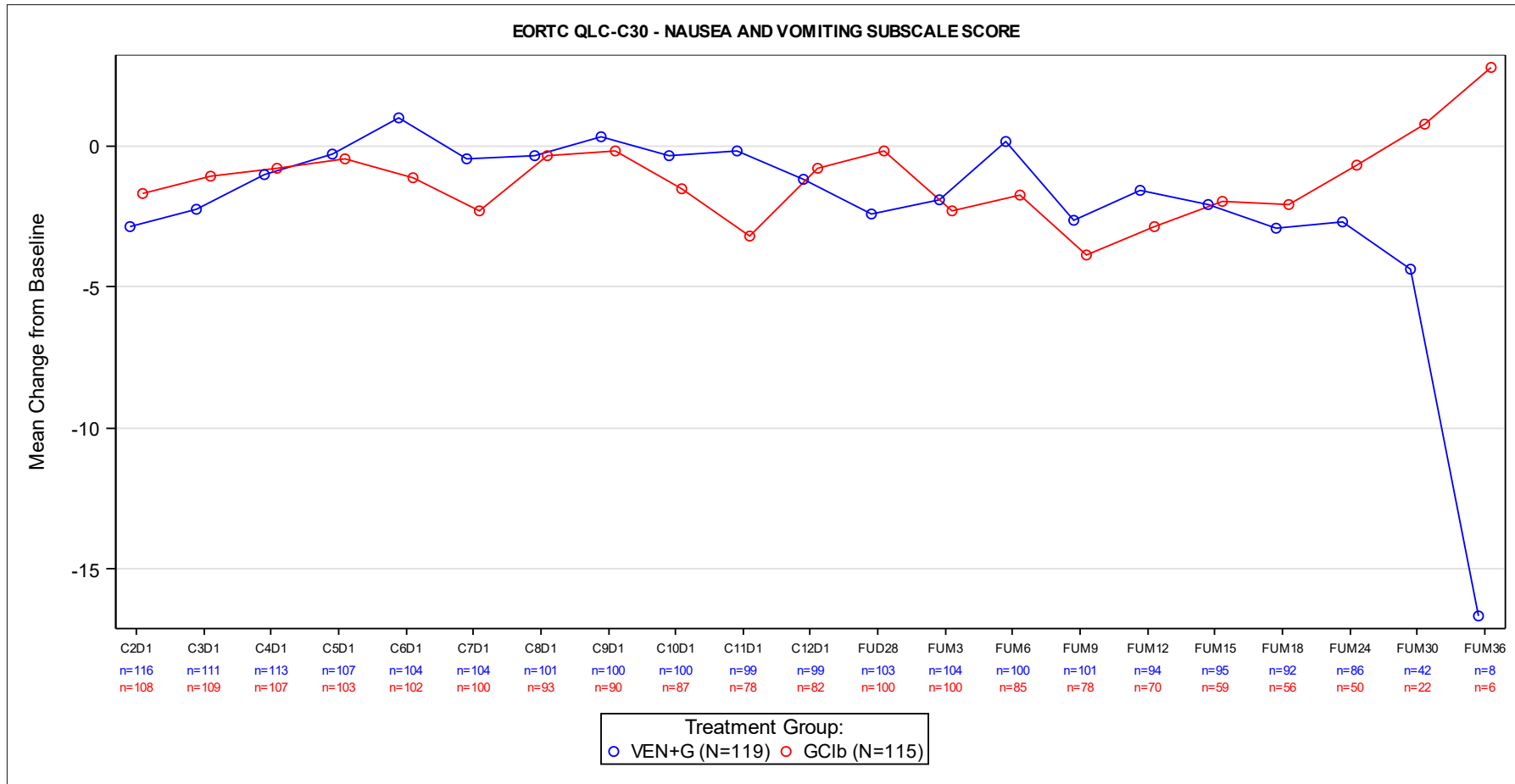


Abbildung 24: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-80: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	29/67 (43,3)	37/73 (50,7)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [5,3; NB]	7,6 [2,1; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,75 [0,45; 1,26] 0,279
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Schmerzen in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

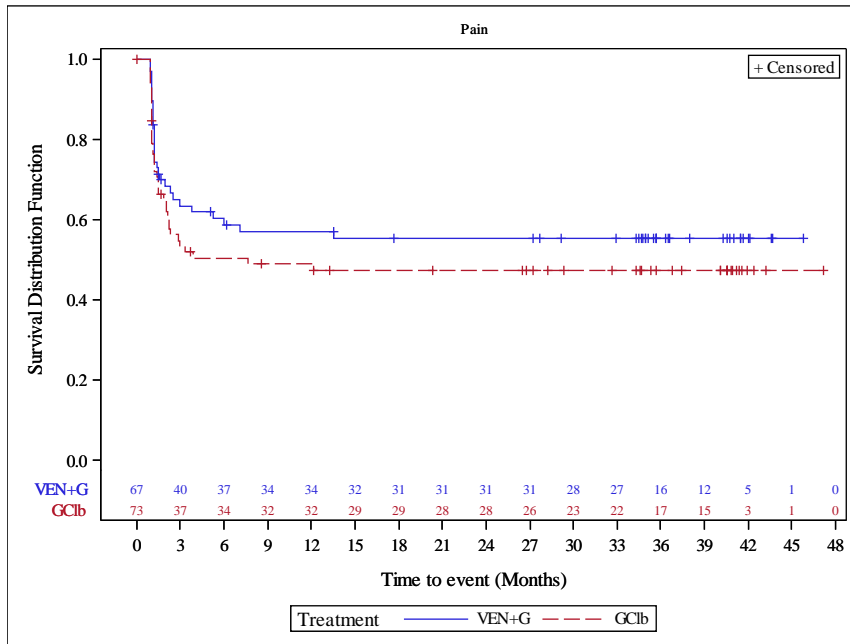


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-81: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	43/67 (64,2)	46/73 (63,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	10,3 [4,8; 17,2]	9,3 [4,7; 23,2]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,09 [0,69; 1,71] 0,717

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Schmerzen in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

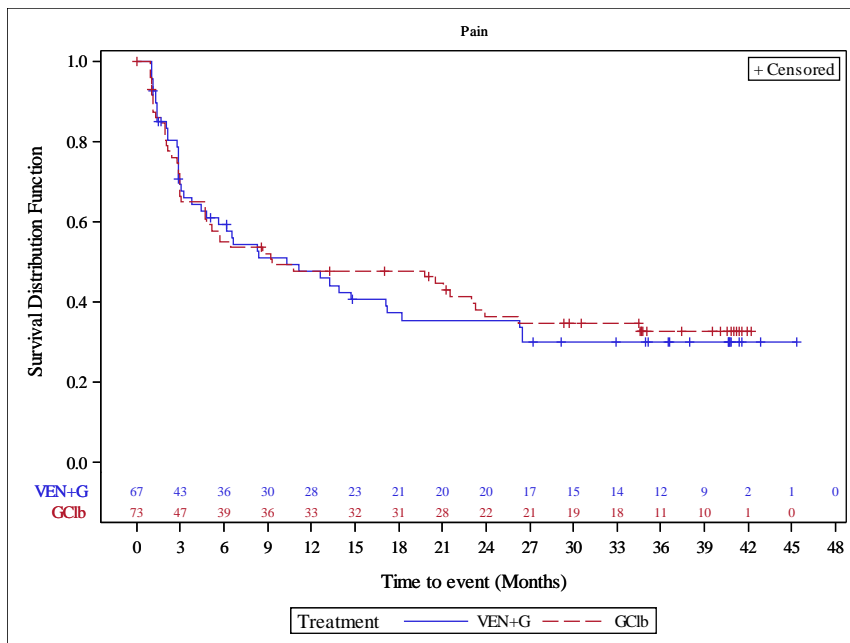


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

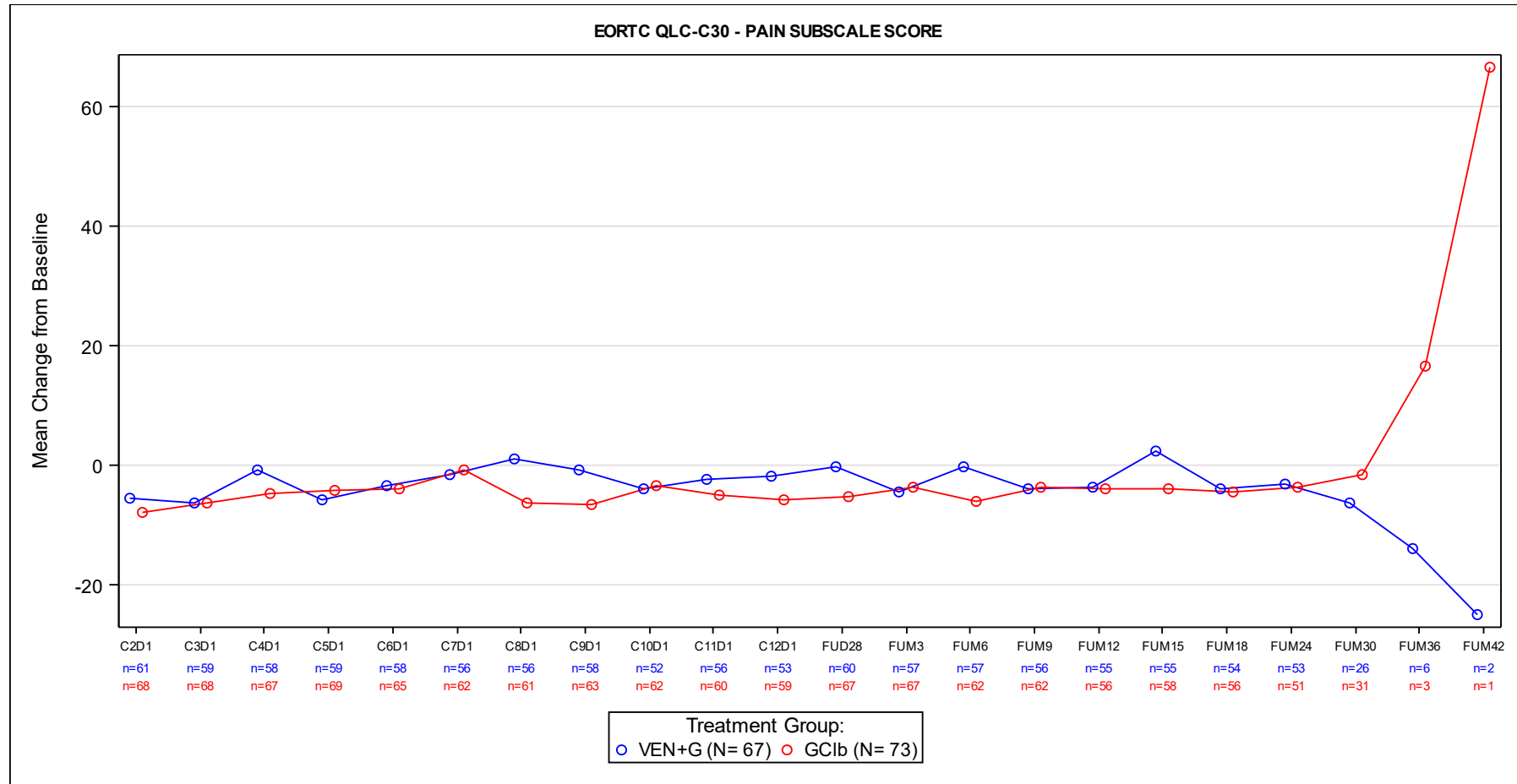


Abbildung 27: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-82: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	54/119 (45,4)	46/115 (40,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [3,3; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,37 [0,91; 2,07] 0,118
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Schmerzen in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



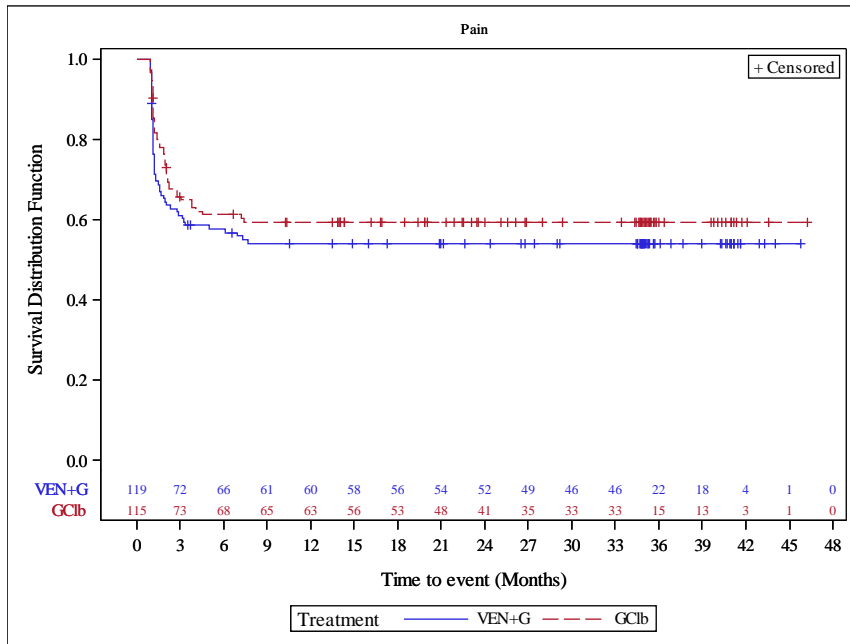


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-83: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	70/119 (58,8)	76/115 (66,1)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	17,7 [8,3; 40,2]	7,3 [4,8; 12,9]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,77 [0,54; 1,08] 0,126

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Schmerzen in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

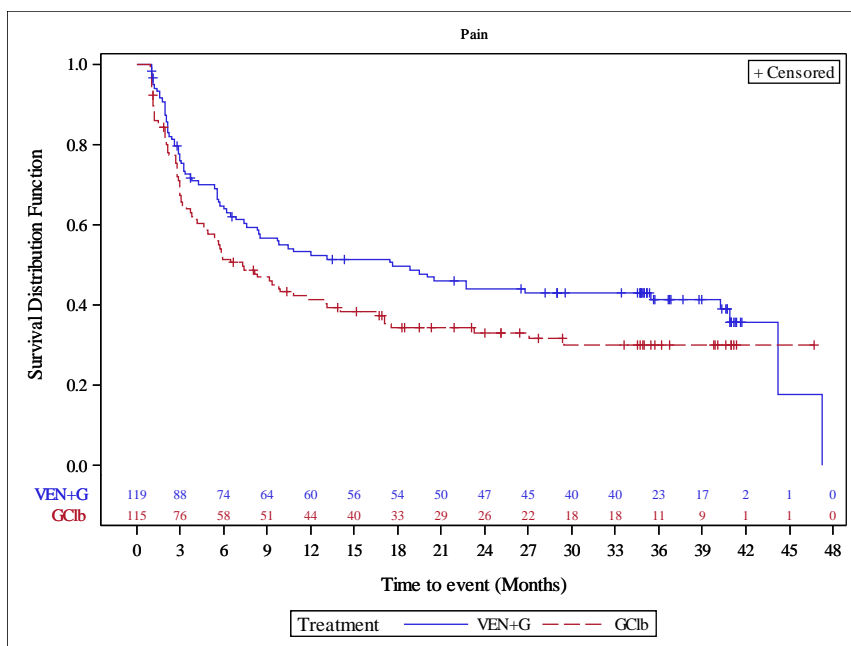


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

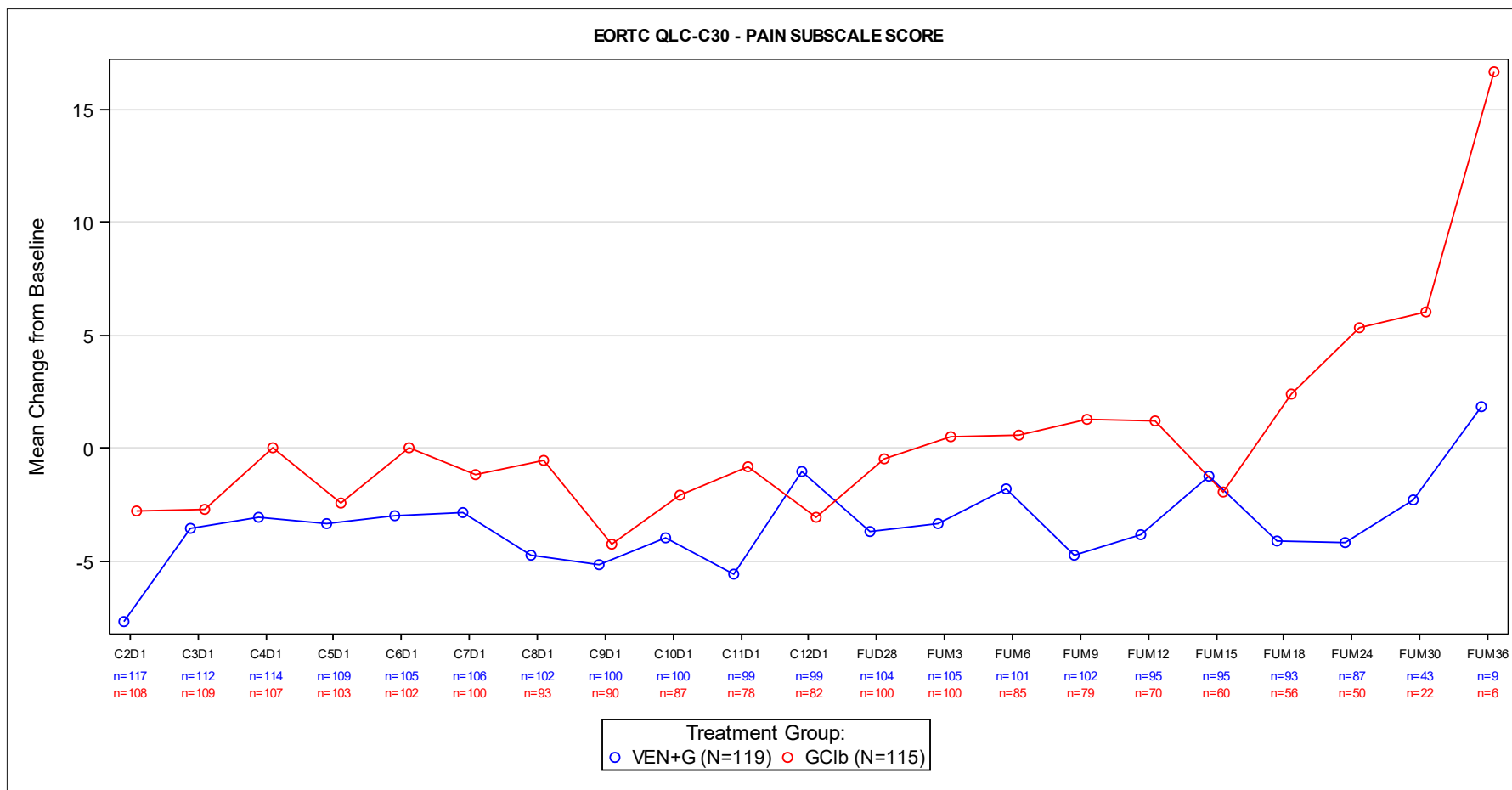


Abbildung 30: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	26/67 (38,8)	29/73 (39,7)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [25,6; NB]	NB [12,0; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,98 [0,56; 1,72] 0,959
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Atemlosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

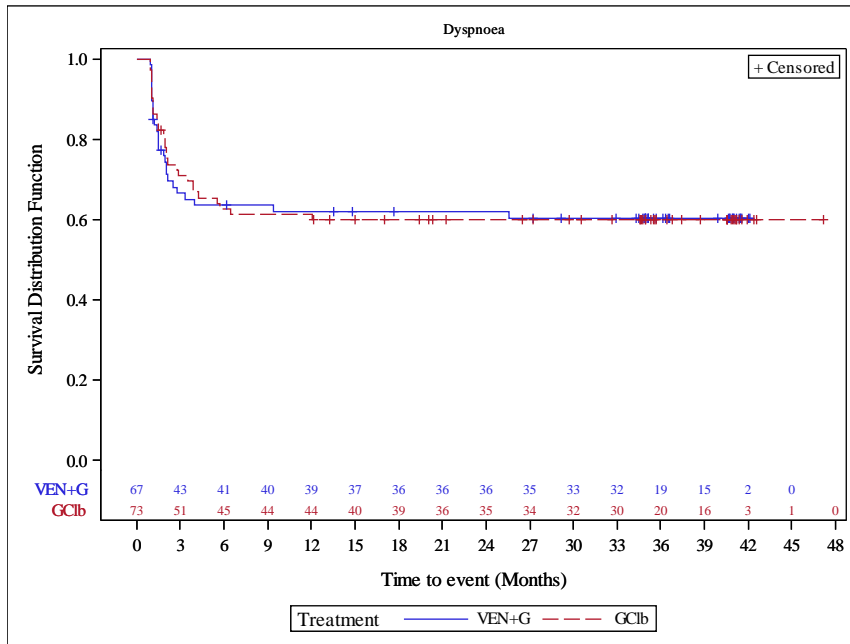


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	28/67 (41,8)	36/73 (49,3)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [25,6; NB]	25,2 [13,1; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,71 [0,42; 1,20] 0,190

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region</p> <p>KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Atemlosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

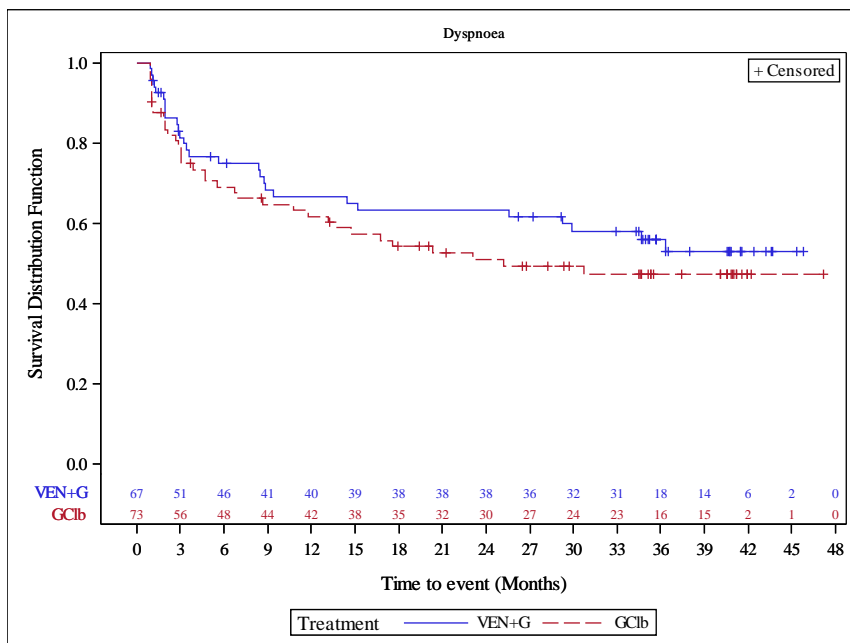


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

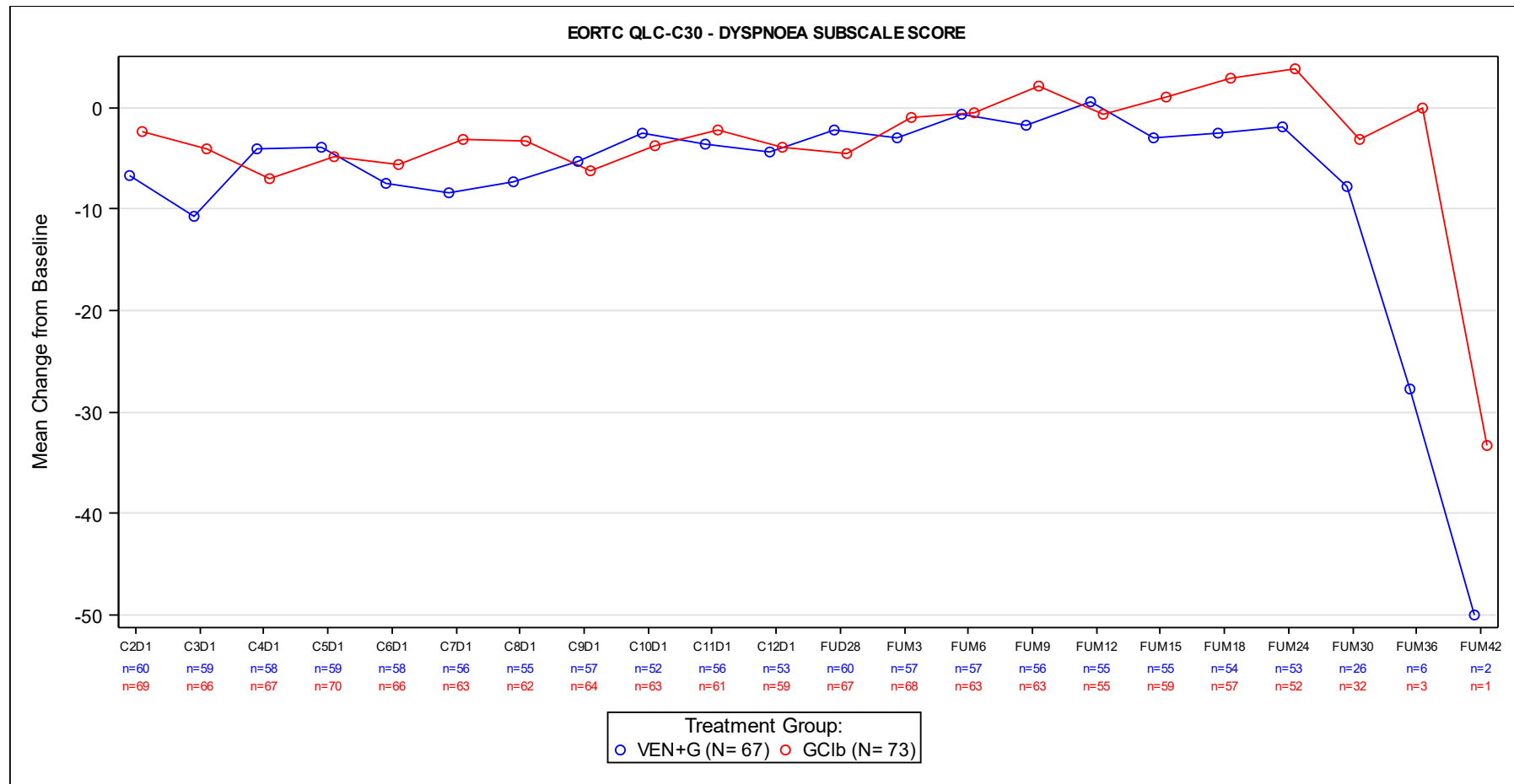


Abbildung 33: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	61/119 (51,3)	55/115 (47,8)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	7,6 [3,0; NB]	NB [3,9; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,15 [0,79; 1,67] 0,475
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Atemlosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



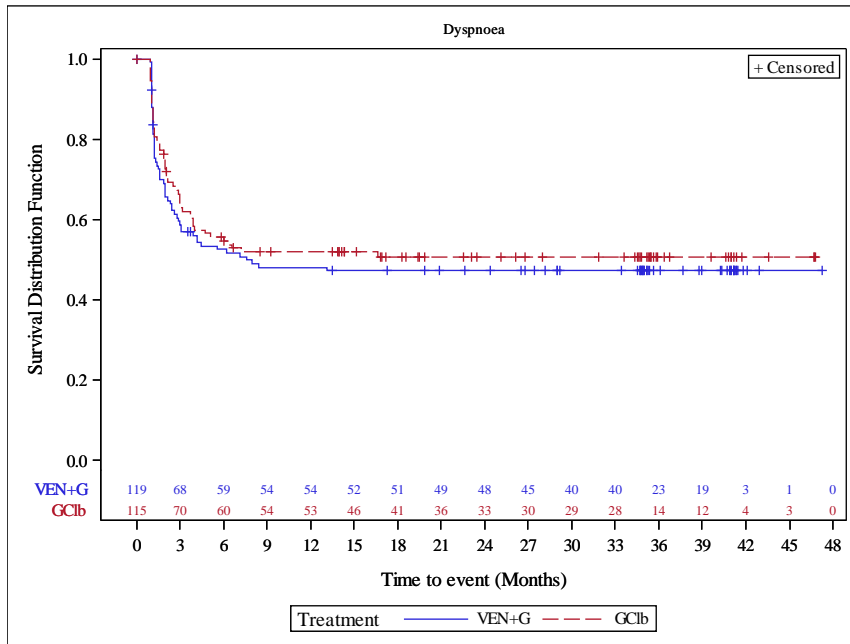


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	49/119 (41,2)	44/115 (38,3)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	41,2 [31,8; NB]	NB [23,0; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,93 [0,61; 1,41] 0,732

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Atemlosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

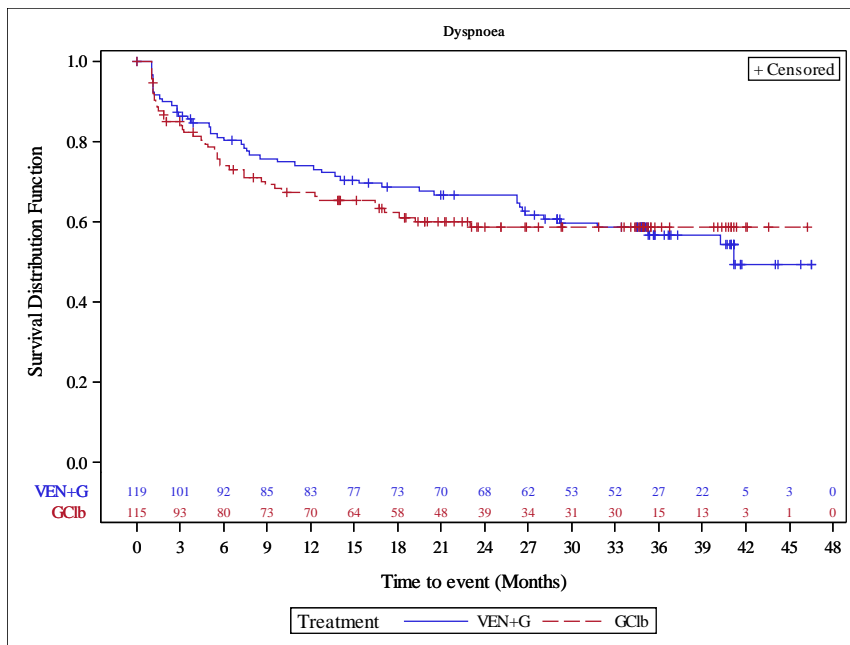


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

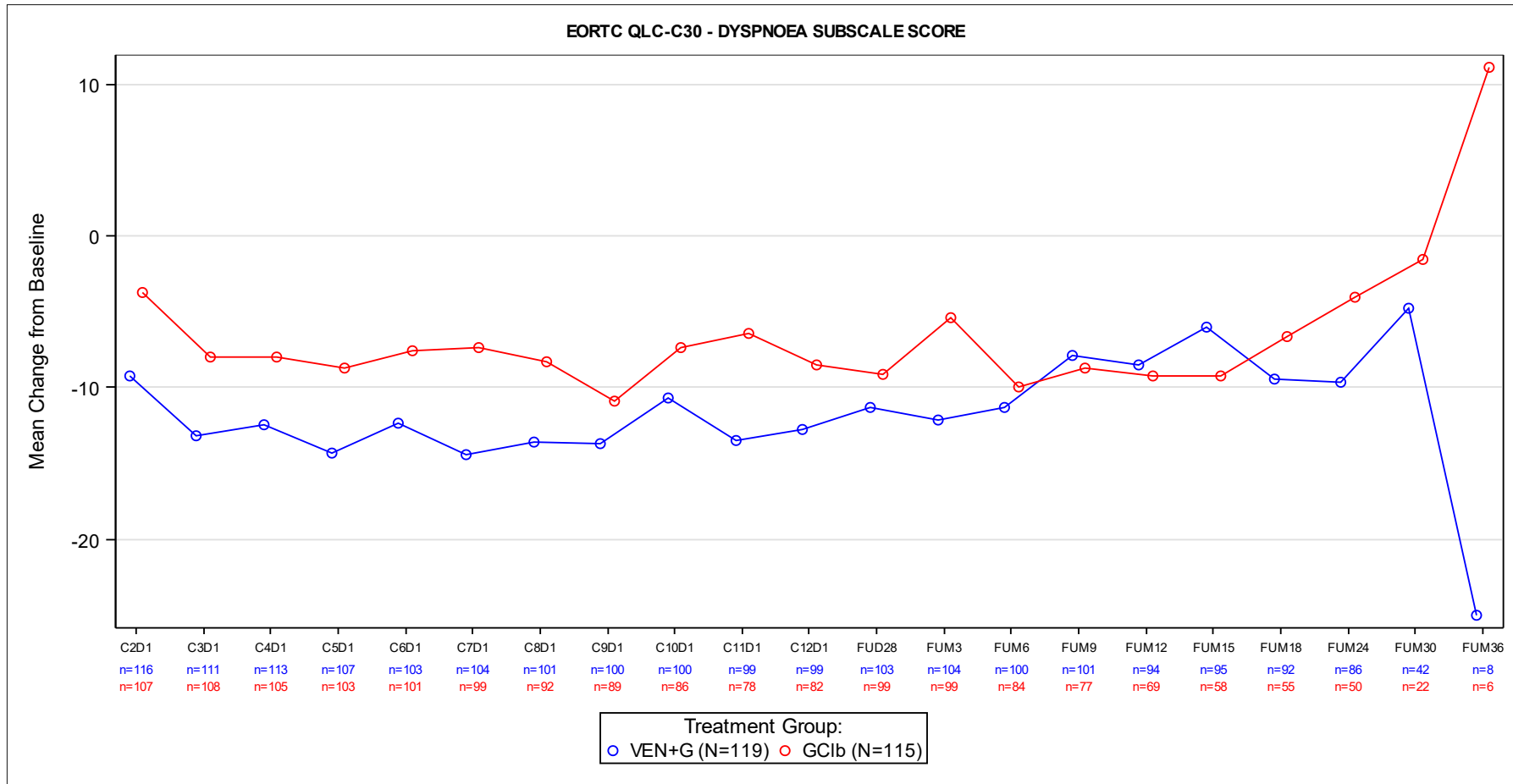


Abbildung 36: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	35/67 (52,2)	36/73 (49,3)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	7,6 [3,9; NB]	7,4 [2,2; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,01 [0,62; 1,66] 0,883
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Schlaflosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

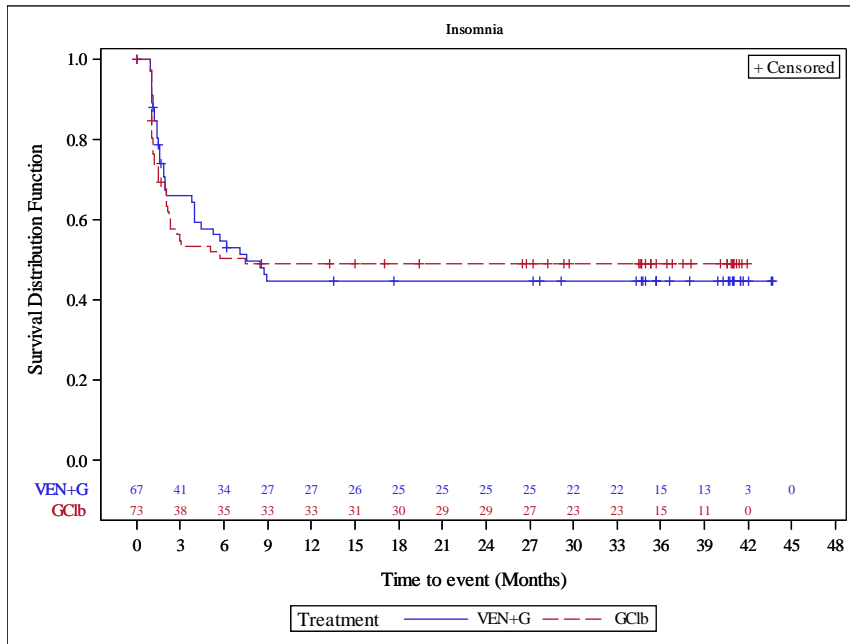


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-89: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	37/67 (55,2)	34/73 (46,6)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	12,6 [4,7; NB]	NB [9,5; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,38 [0,84; 2,26] 0,203

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Schlaflosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

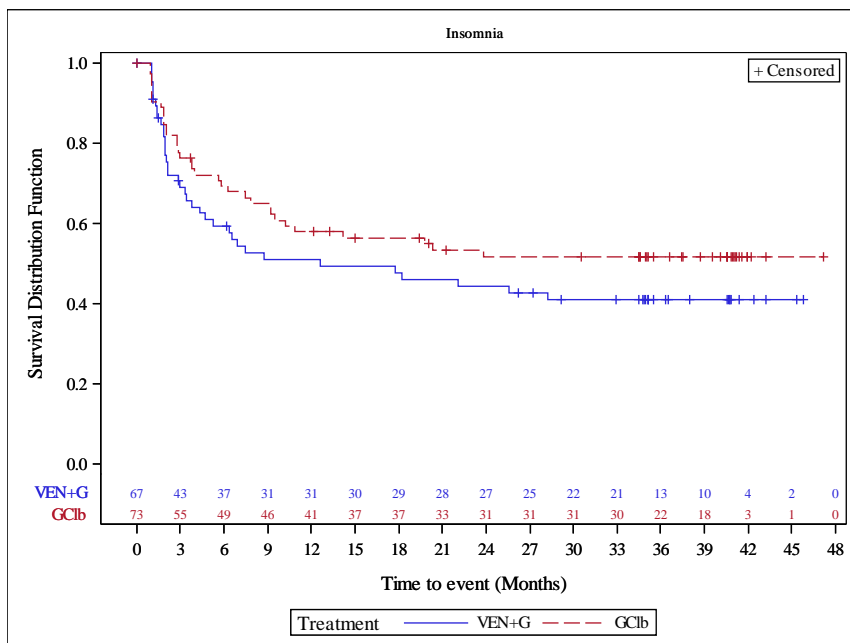


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

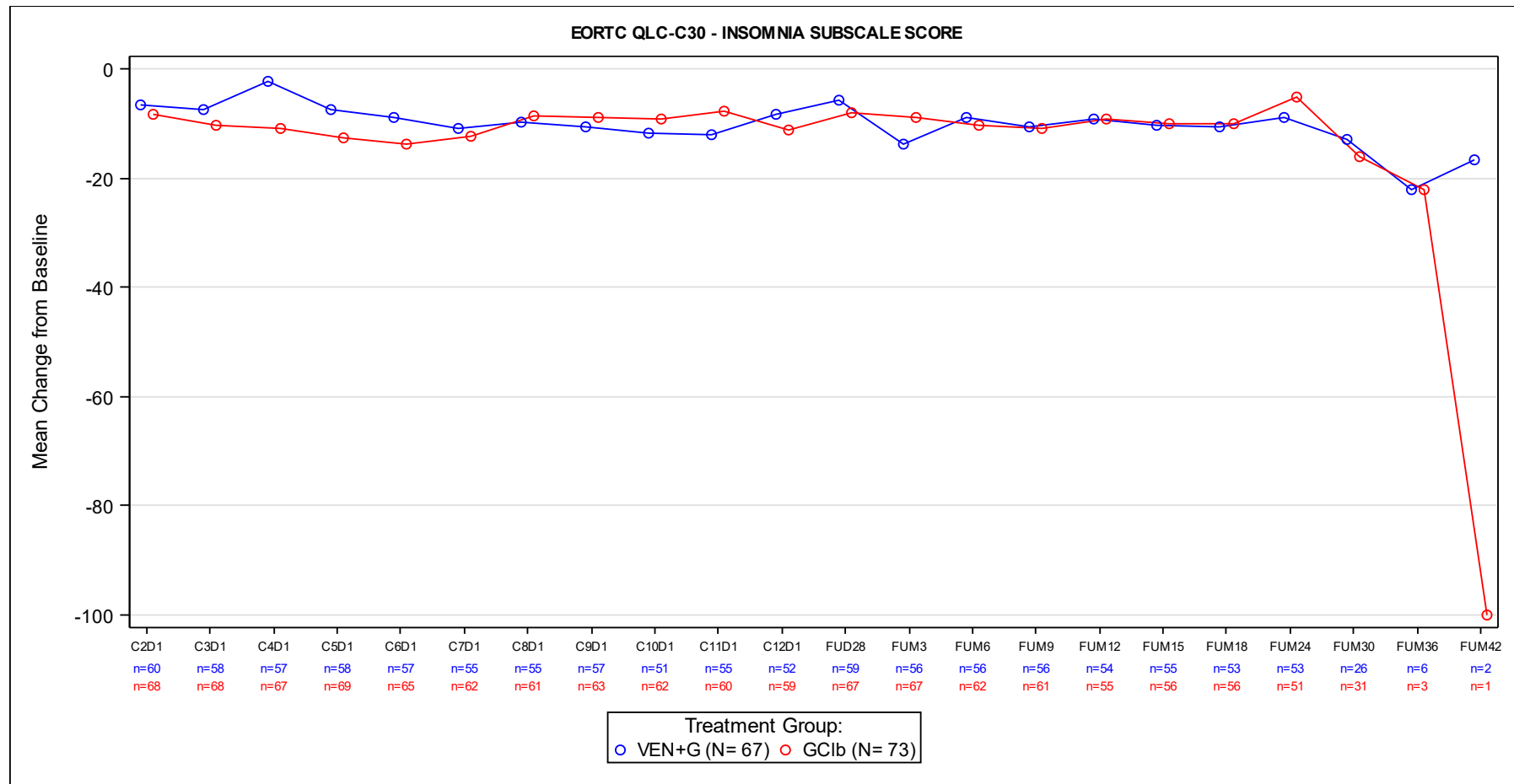


Abbildung 39: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-90: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	70/119 (58,8)	56/115 (48,7)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	3,0 [2,0; 14,0]	21,5 [3,7; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,44 [1,01; 2,06] 0,047
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) im Datenschnitt 08/2019 lag im Ven-Obi-Arm bei 3,0 Monaten, im Clb-Obi-Arm bei 21,5 Monaten. Das HR zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Venetoclax (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,44 [1,01; 2,06]; 0,047). Im Datenschnitt 08/2018 war das Ergebnis ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (siehe Anhang 4-G).



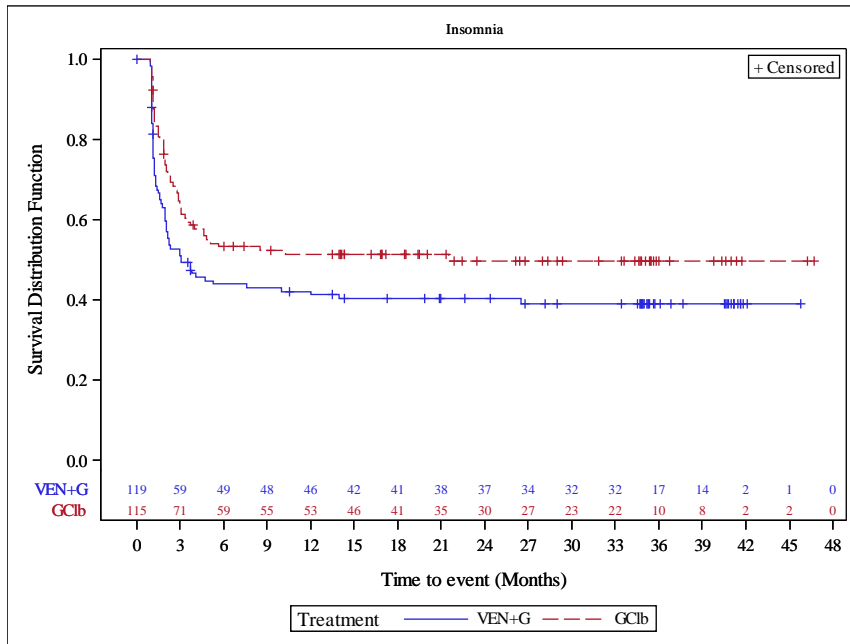


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-91: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	57/119 (47,9)	58/115 (50,4)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	39,6 [17,1; NB]	17,5 [6,6; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,89 [0,61; 1,30] 0,546

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Schlaflosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

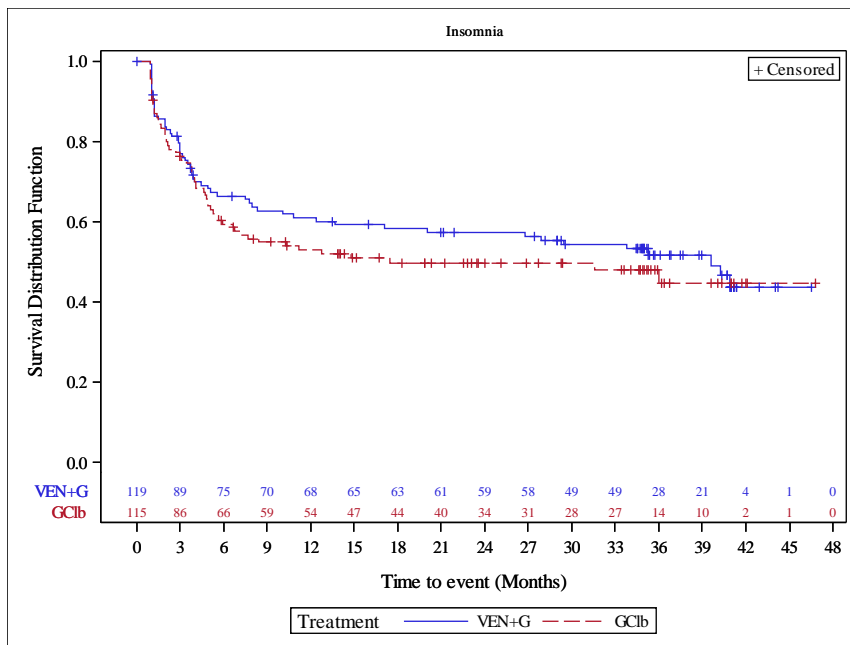


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

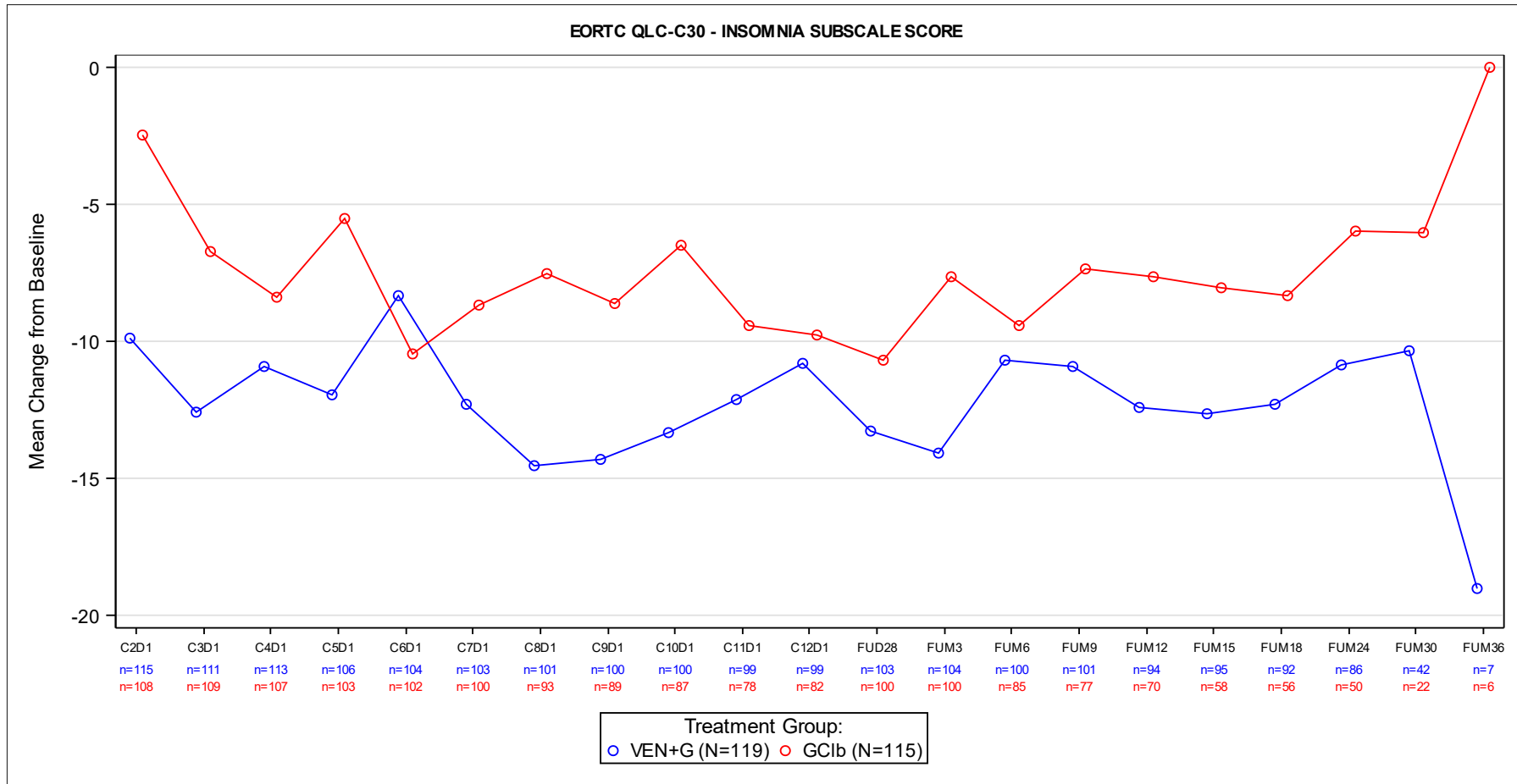


Abbildung 42: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-92: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	17/67 (25,4)	18/73 (24,7)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,01 [0,50; 2,00] 0,929
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Appetitlosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

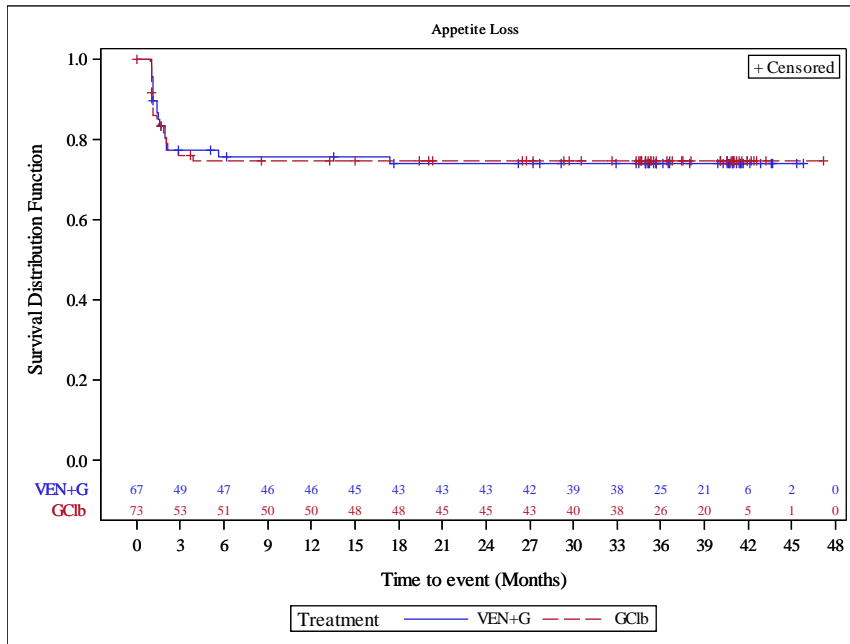


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-93: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	32/67 (47,8)	25/73 (34,2)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	24,3 [10,6; NB]	NB [40,5; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,53 [0,86; 2,70] 0,145

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Appetitlosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

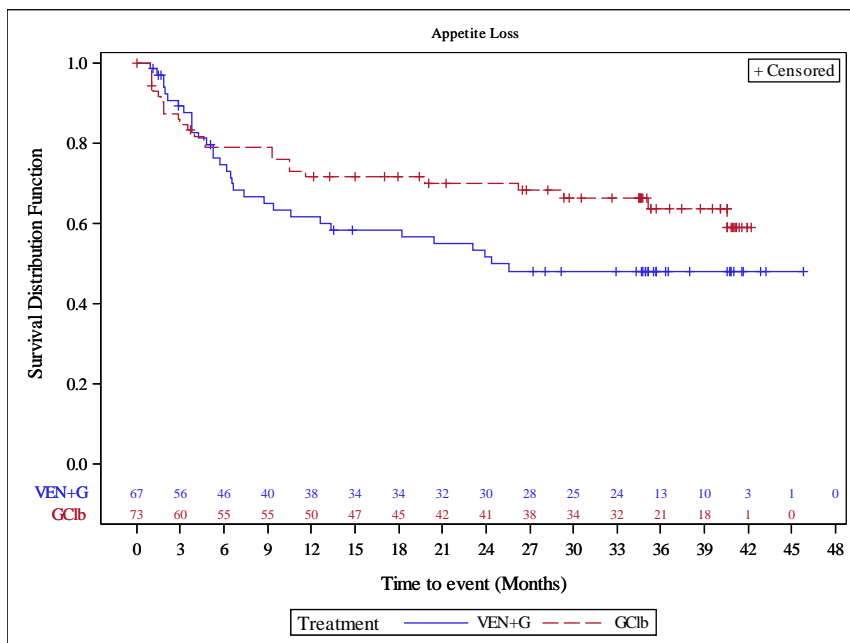


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

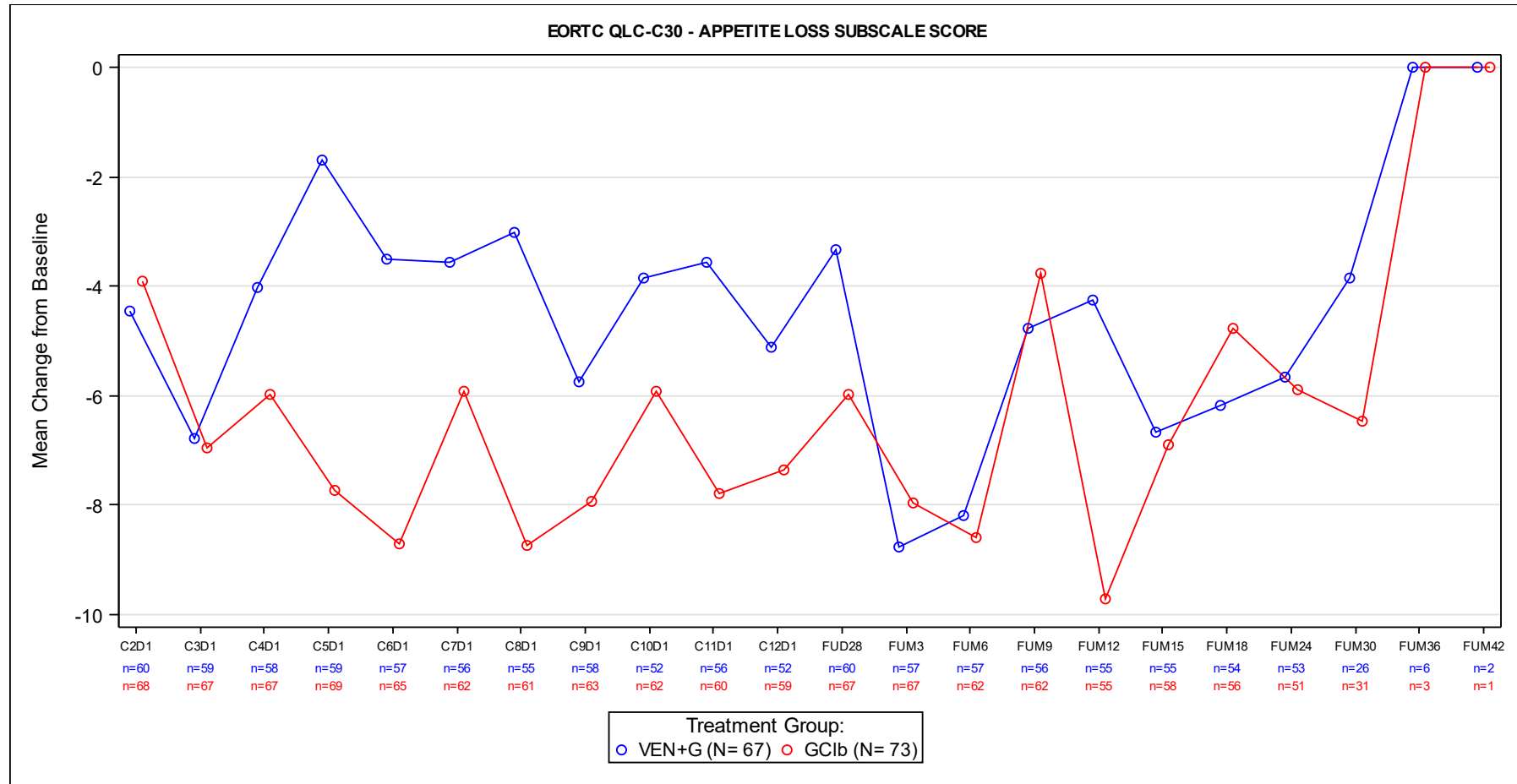


Abbildung 45: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	40/119 (33,6)	40/115 (34,8)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,04 [0,67; 1,64] 0,840
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Appetitlosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



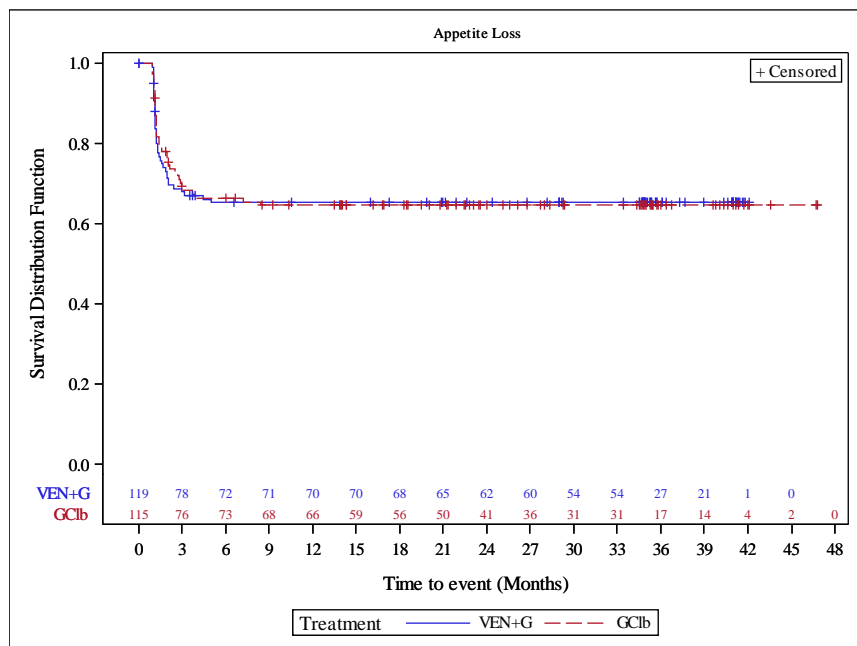


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-95: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	52/119 (43,7)	46/115 (40,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [25,9; NB]	NB [23,6; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,01 [0,67; 1,52] 0,956

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Appetitlosigkeit in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

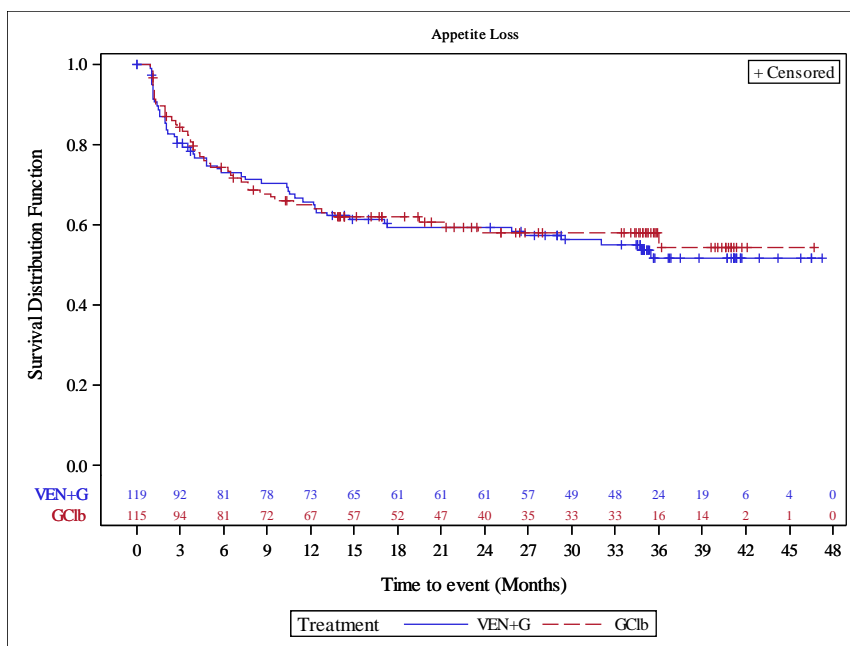


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

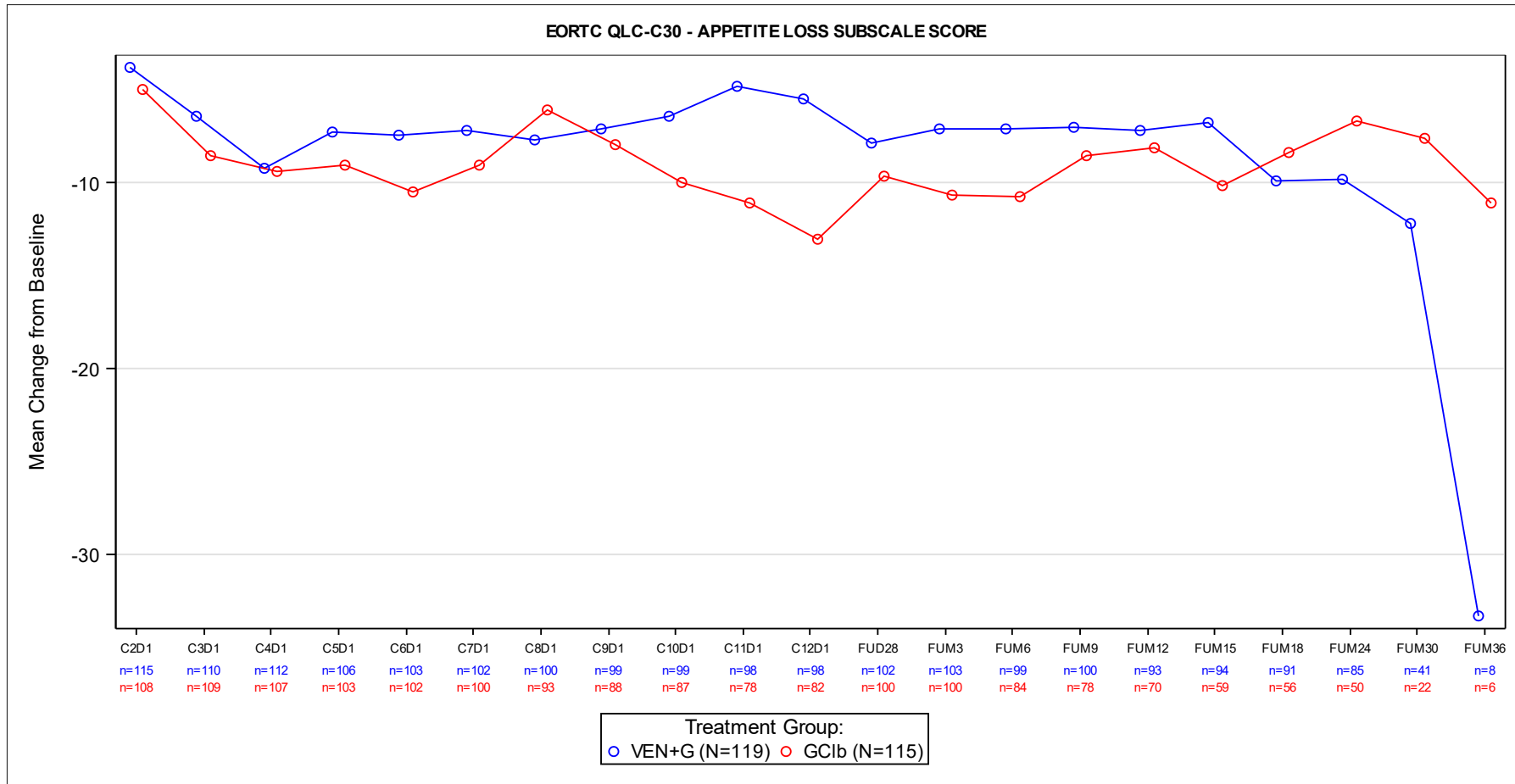


Abbildung 48: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-96: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	19/67 (28,4)	16/73 (21,9)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,38 [0,67; 2,85] 0,376
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Verstopfung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

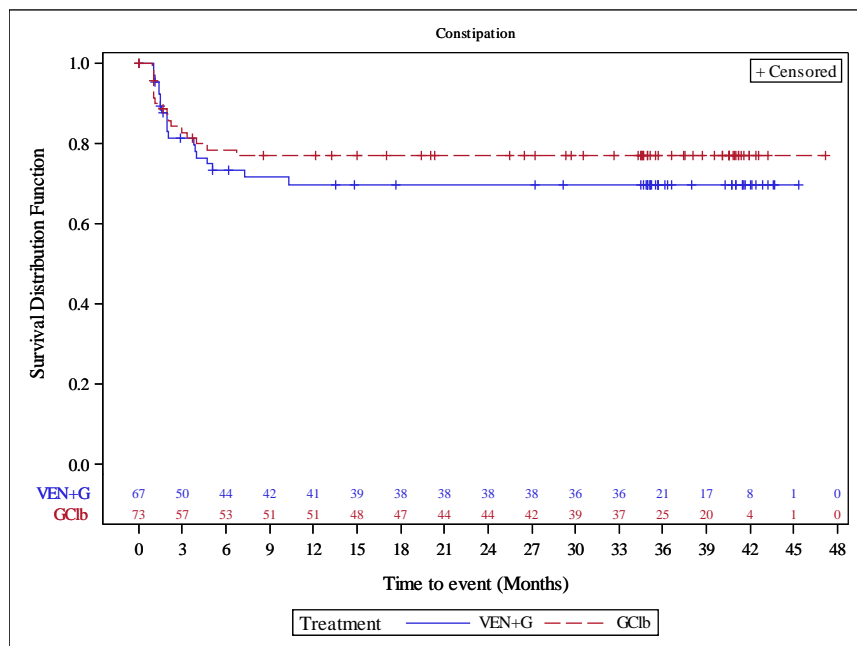


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	36/67 (53,7)	30/73 (41,1)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	22,6 [5,7; NB]	NB [19,8; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,21 [0,73; 2,02] 0,453

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Verstopfung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

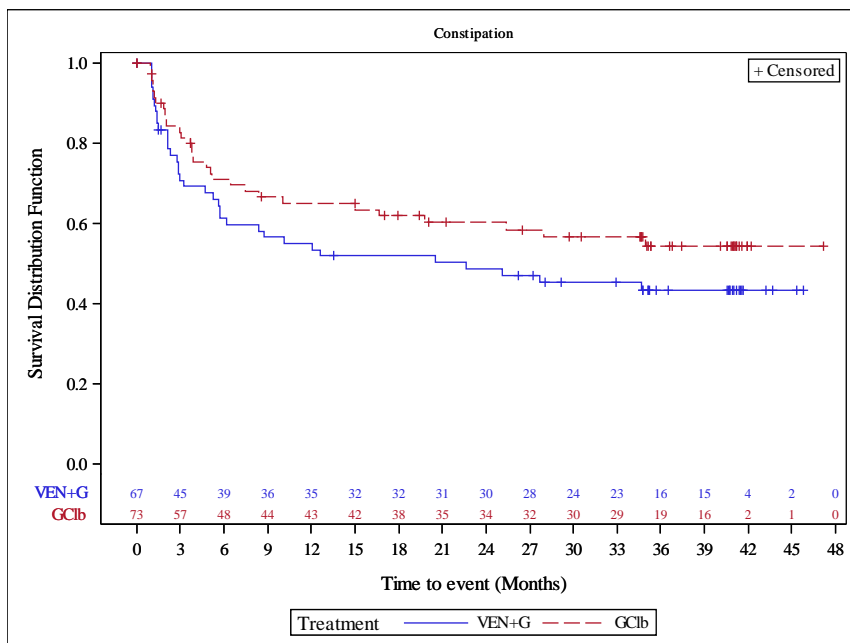


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

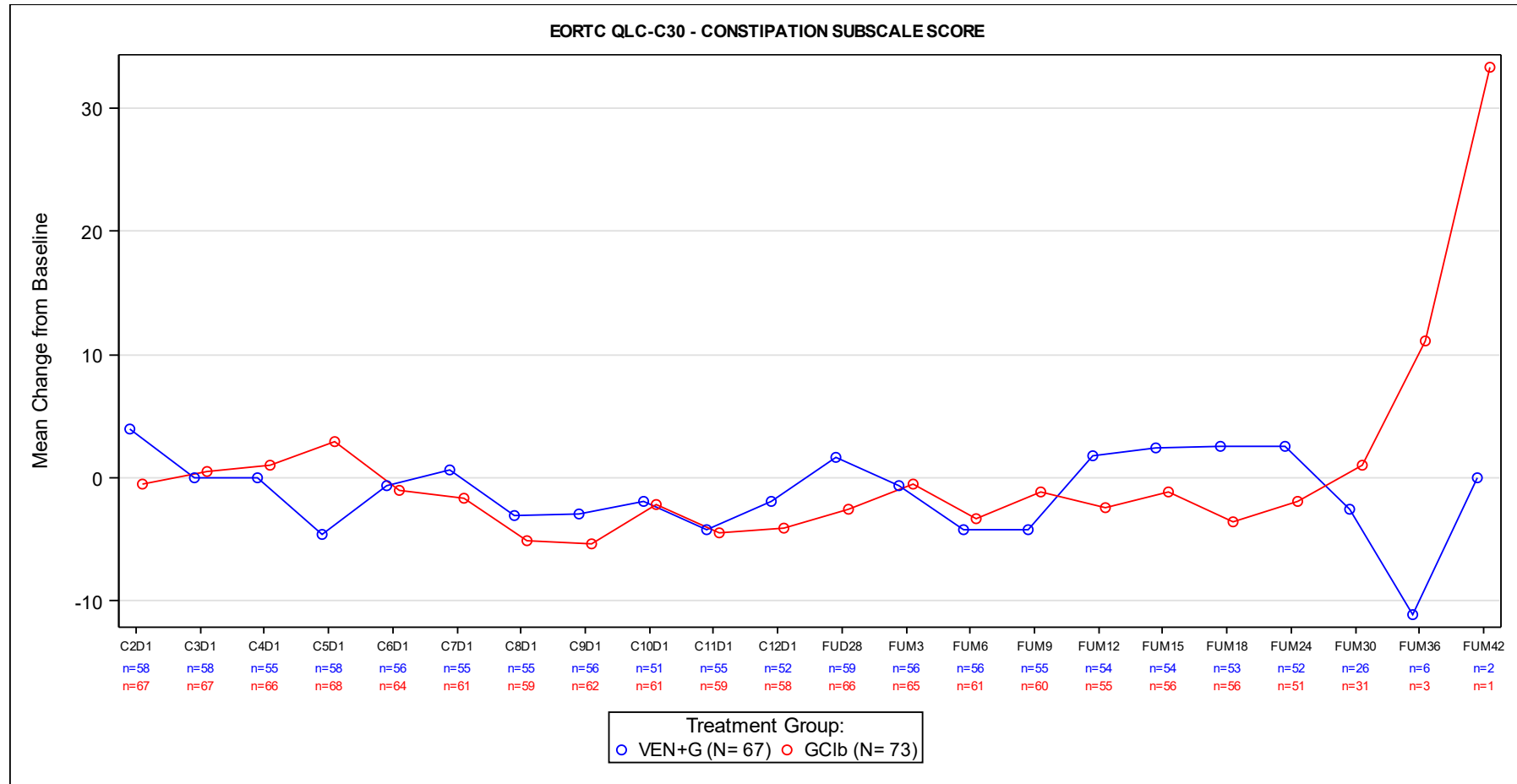


Abbildung 51: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-98: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	29/119 (24,4)	26/115 (22,6)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,03 [0,60; 1,78] 0,902
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Verstopfung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



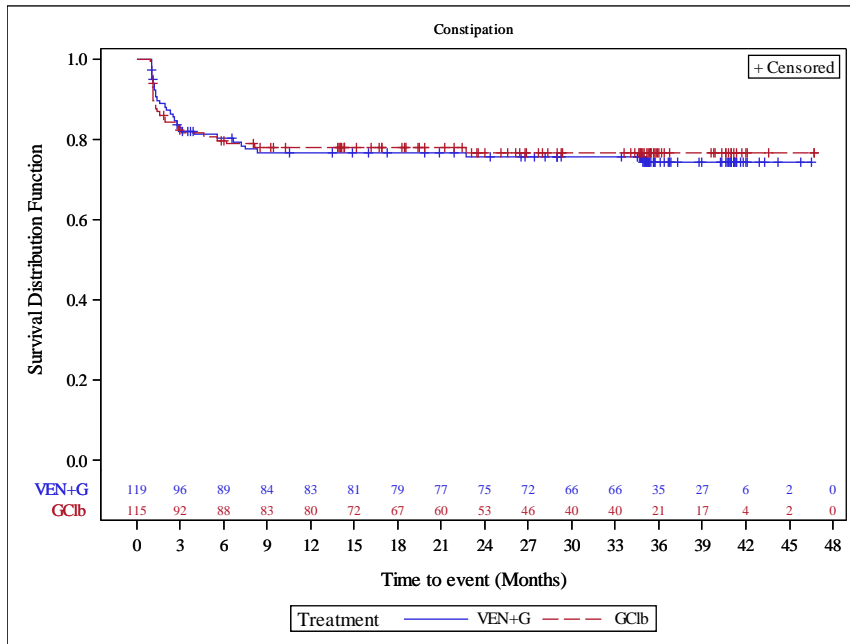


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-99: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	64/119 (53,8)	61/115 (53,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	23,7 [6,4; NB]	14,6 [9,3; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,99 [0,68; 1,43] 0,939

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Verstopfung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

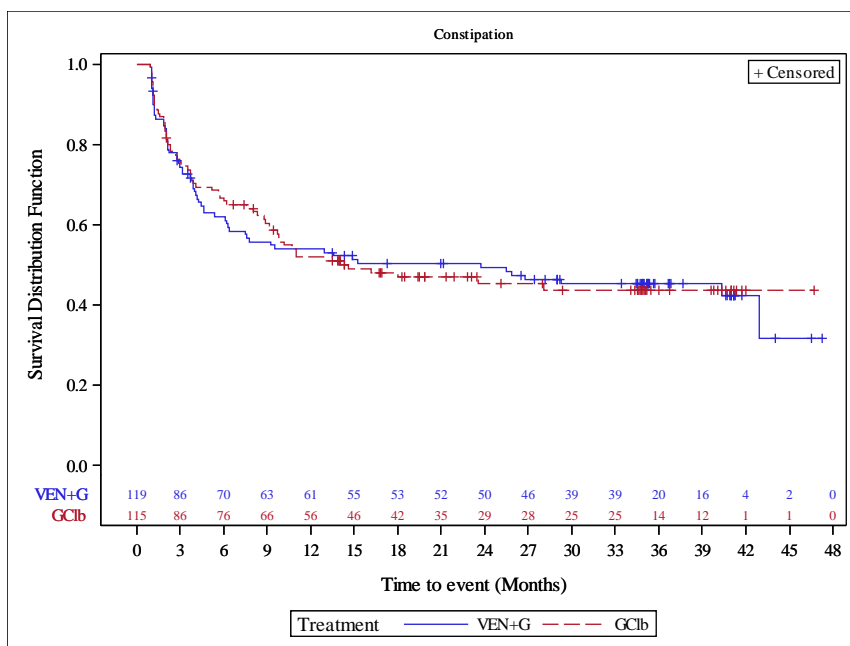


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

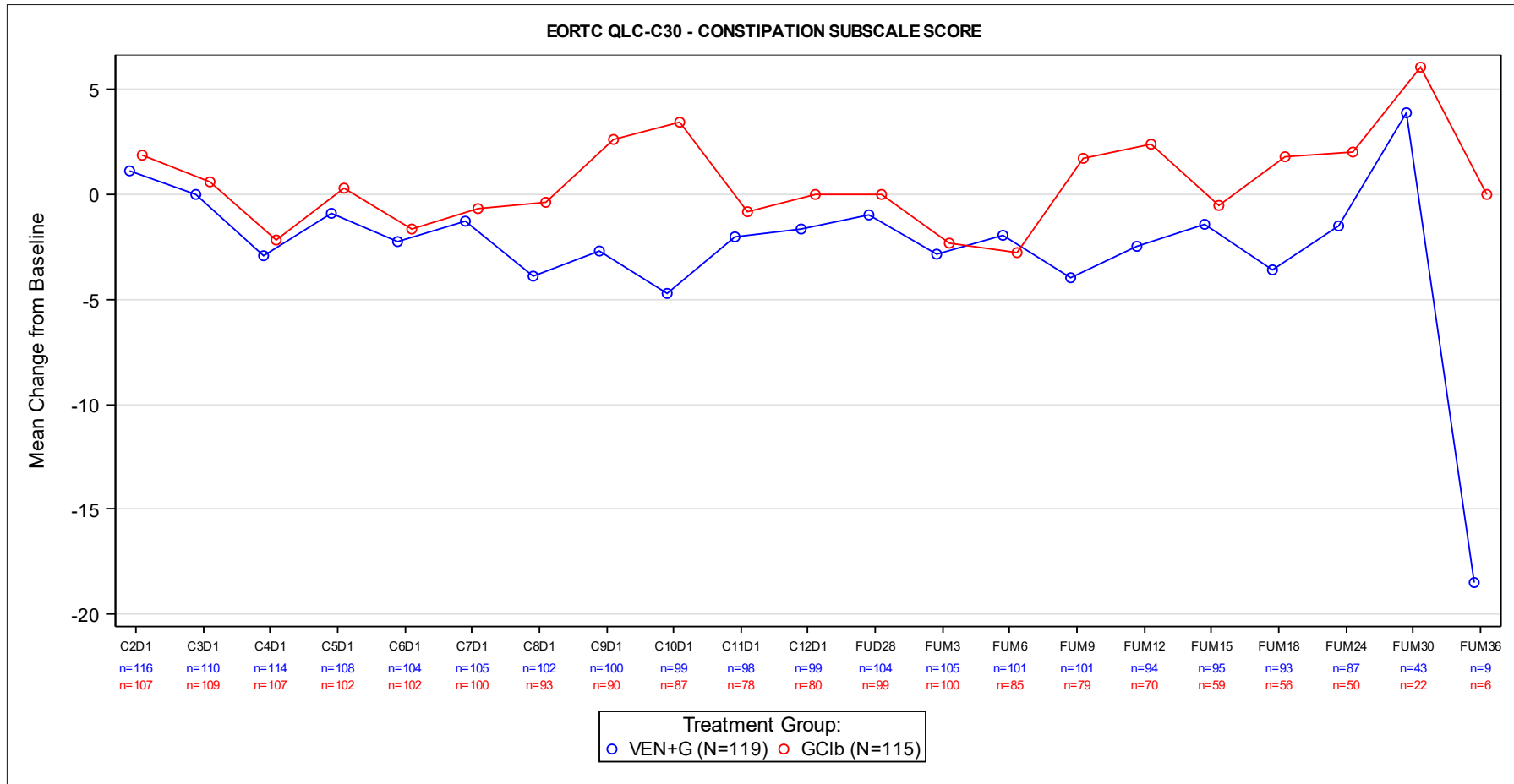


Abbildung 54: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-100: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/67 (14,9)	19/73 (26,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,58 [0,26; 1,28] 0,174
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Diarrhö in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

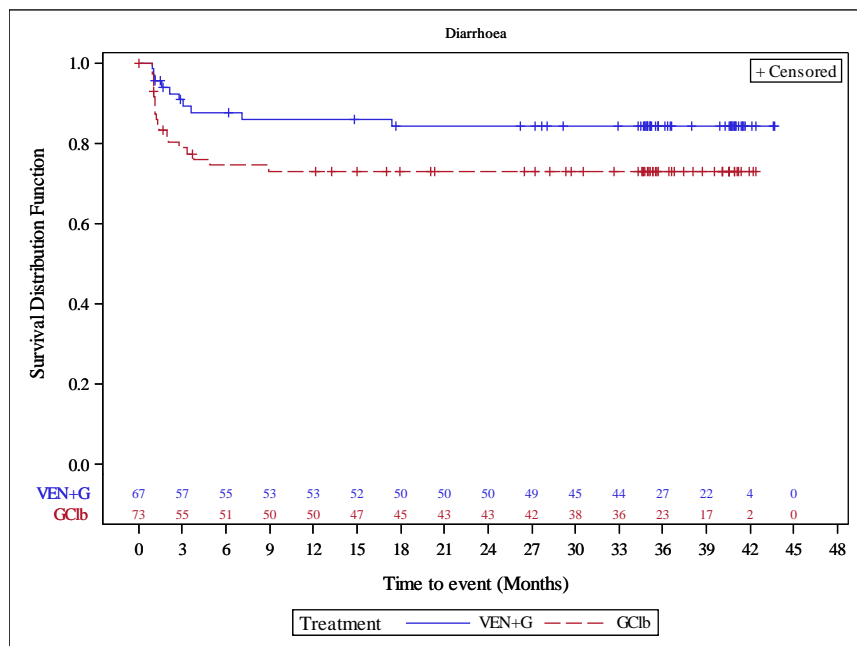


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-101: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	35/67 (52,2)	26/73 (35,6)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	21,2 [7,5; NB]	NB [31,3; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,65 [0,95; 2,86] 0,071

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Diarrhö in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

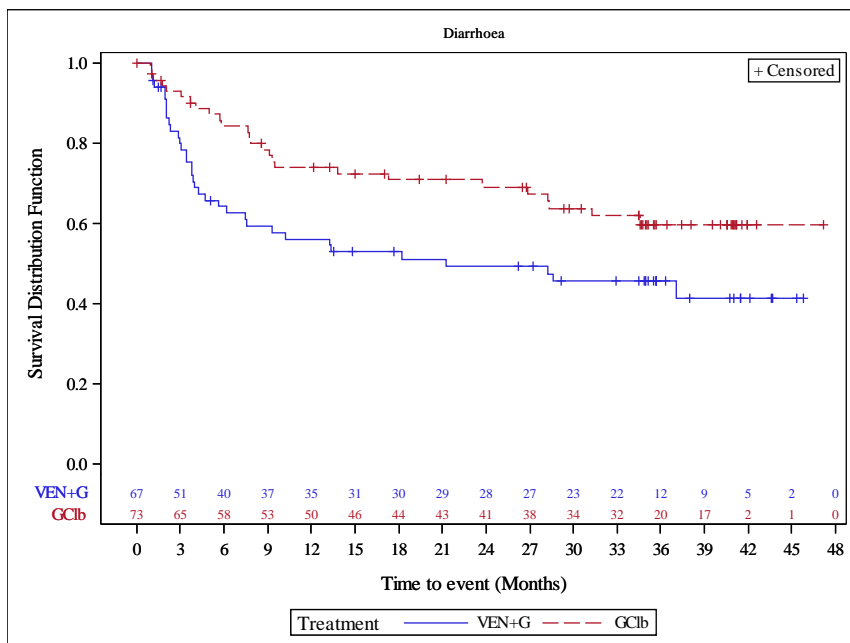


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

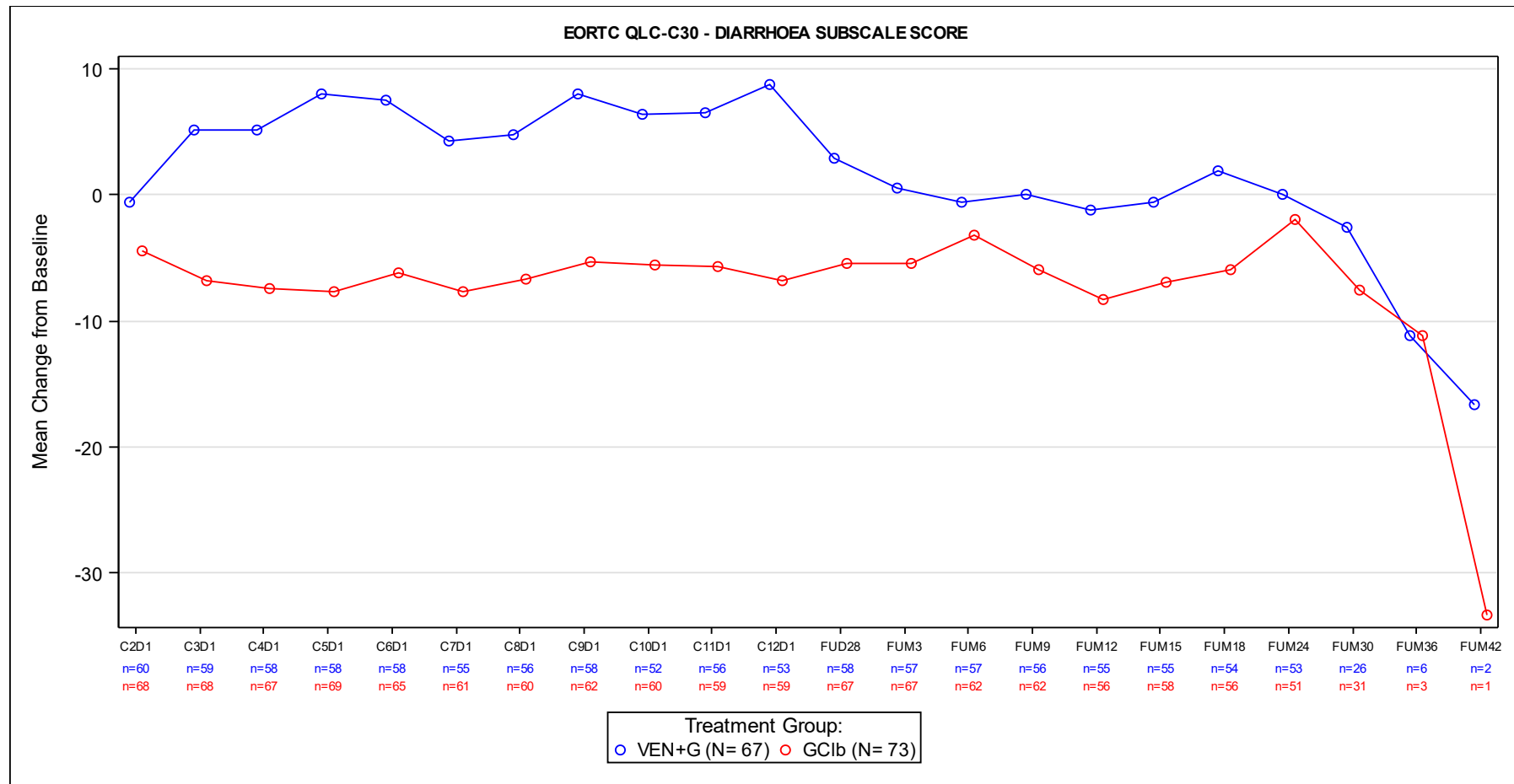


Abbildung 57: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-102: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	20/119 (16,8)	26/115 (22,6)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,77 [0,43; 1,38] 0,375
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Diarrhö in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



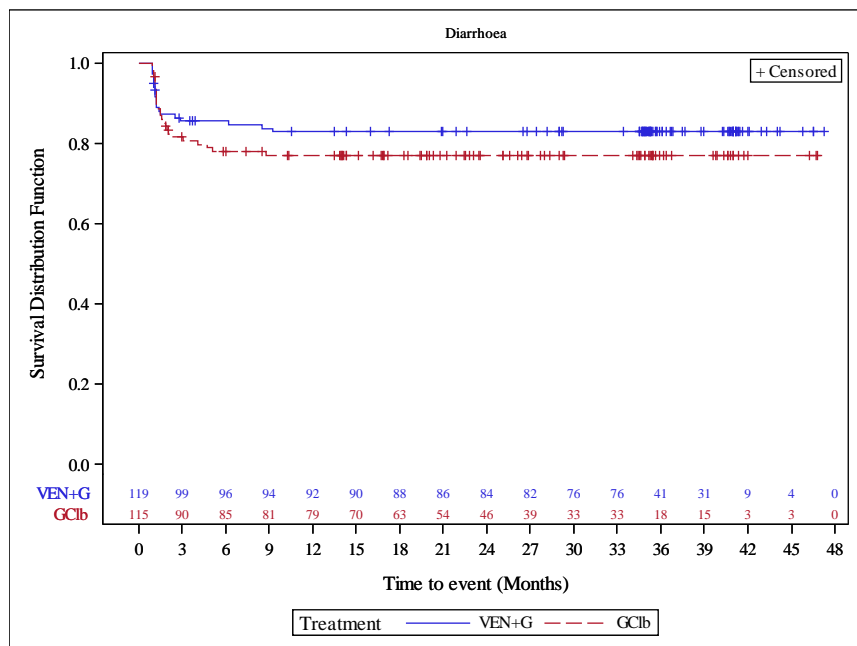


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-103: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLQ-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	76/119 (63,9)	54/115 (47,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	9,0 [6,8; 17,3]	34,6 [14,2; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,38 [0,96; 1,99] 0,076

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Diarrhö in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

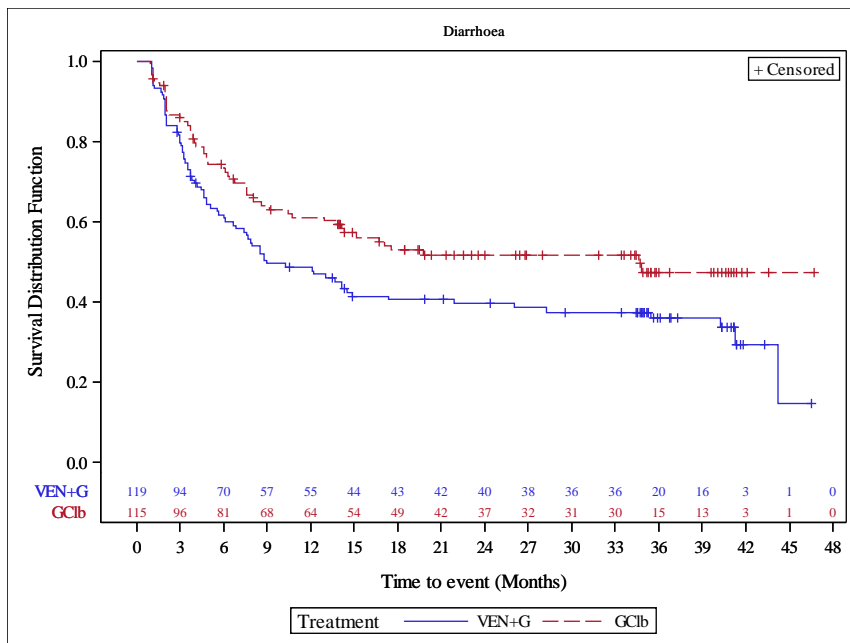


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

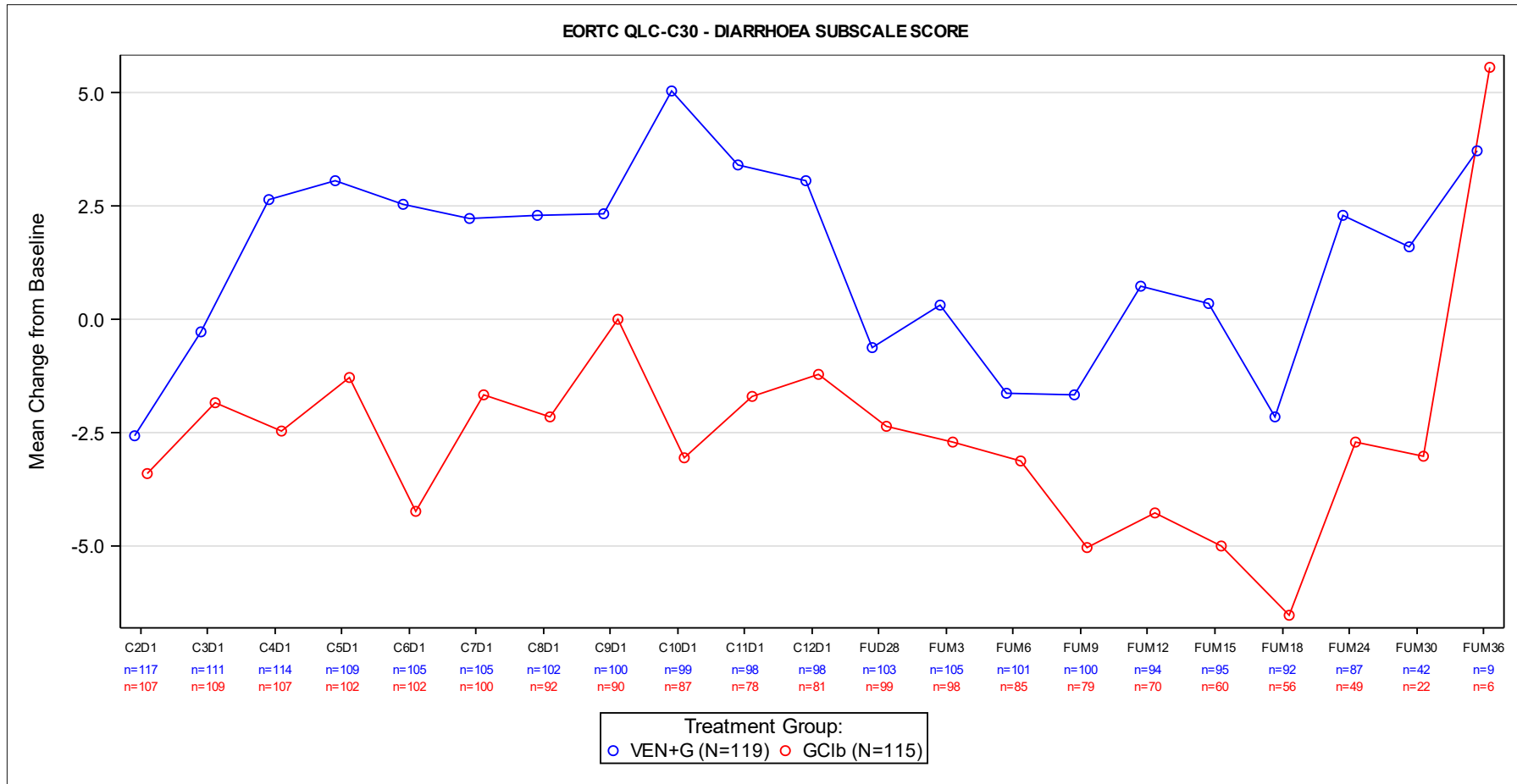


Abbildung 60: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**4.3.1.3.1.5.2 EQ-5D-VAS****FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-104: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)  
(Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population  
(EQ-5D), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	46/66 (69,7)	51/73 (69,9)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	2,5 [1,9; 7,3]	2,1 [1,5; 3,3]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,01 [0,66; 1,55] 0,884
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p- Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich bei der EQ-5D-VAS für die Zeit bis zur Verbesserung um 7 Punkte in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

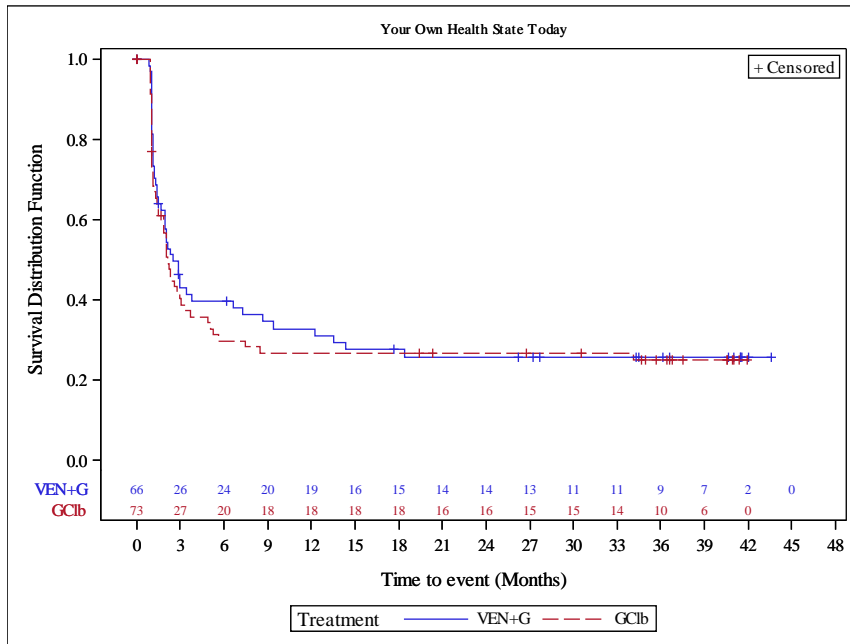


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-105: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	33/66 (50,0)	34/73 (46,6)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	18,2 [5,4; NB]	34,6 [4,9; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,01 [0,61; 1,67] 0,960

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich bei der EQ-5D-VAS für die Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

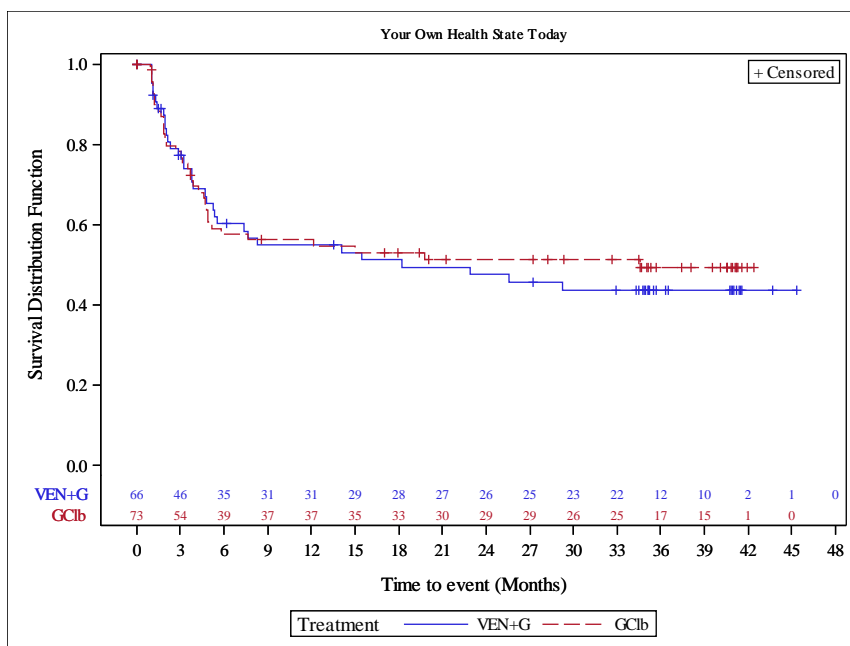


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

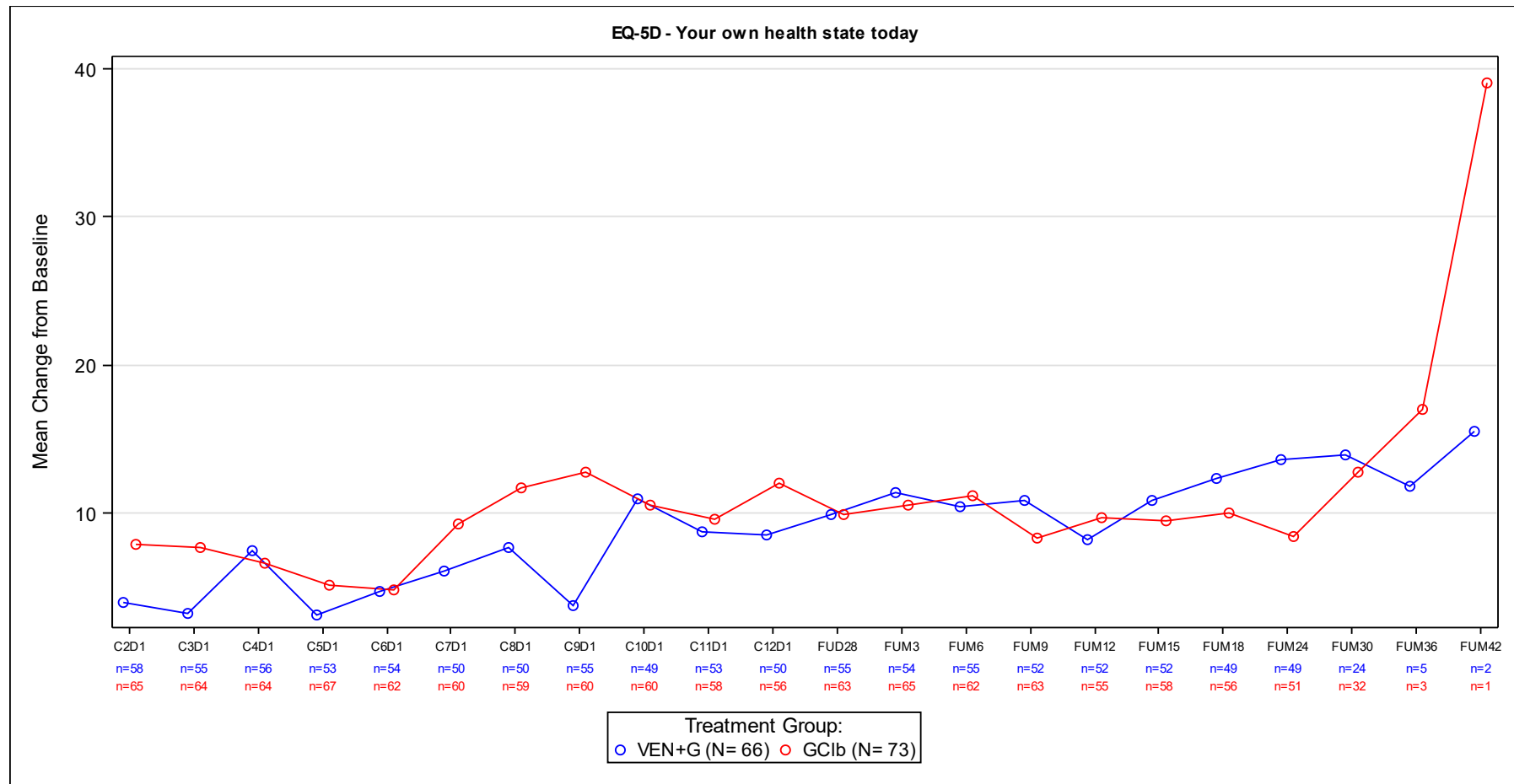


Abbildung 63: Verlauf der EQ-5D-VAS für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-106: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)  
(Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population  
(EQ-5D), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	100/119 (84,0)	81/114 (71,1)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	1,7 [1,2; 2,0]	2,8 [1,9; 4,0]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,48 [1,09; 2,01] 0,011
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p- Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen- Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich bei der EQ-5D-VAS für den Datenschnitt 08/2019 in der Zeit bis zur Verbesserung um 7 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,48 [1,09; 2,01]; 0,011). Die Analyse zum Datenschnitt 08/2018 war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (siehe Anhang 4-G).



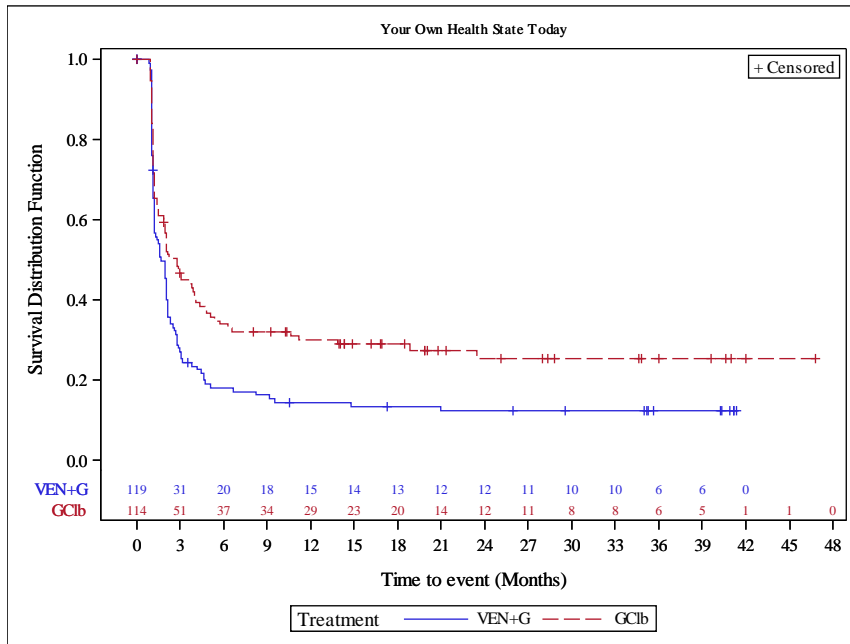


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-107: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	53/119 (44,5)	60/114 (52,6)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [12,6; NB]	16,5 [7,7; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,76 [0,52; 1,10] 0,151

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich bei der EQ-5D-VAS für die Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

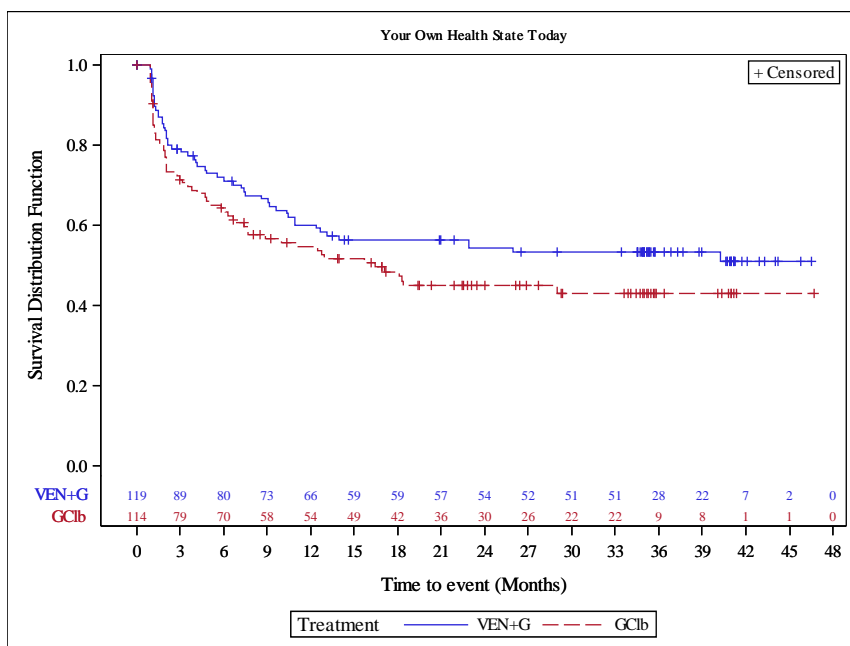


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EQ-5D), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

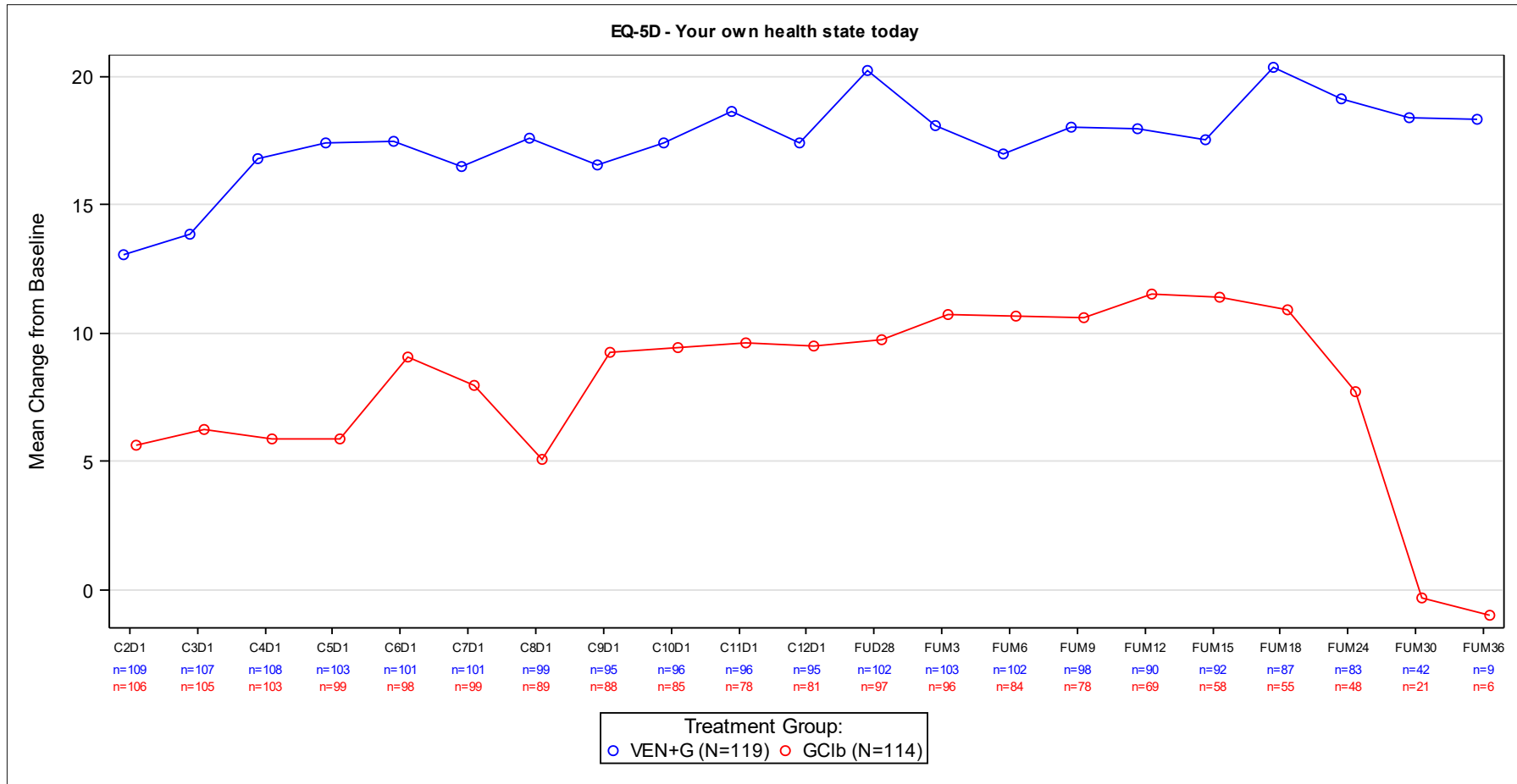


Abbildung 66: Verlauf der EQ-5D-VAS für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**4.3.1.3.1.5.3 MDASI****FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-108: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	32/68 (47,1)	31/72 (43,1)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [2,5; NB]	NB [4,7; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,14 [0,68; 1,91] 0,544
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CLL: chronisch lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung um 0,98 Punkte beim MDASI Symptom-Beeinträchtigung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

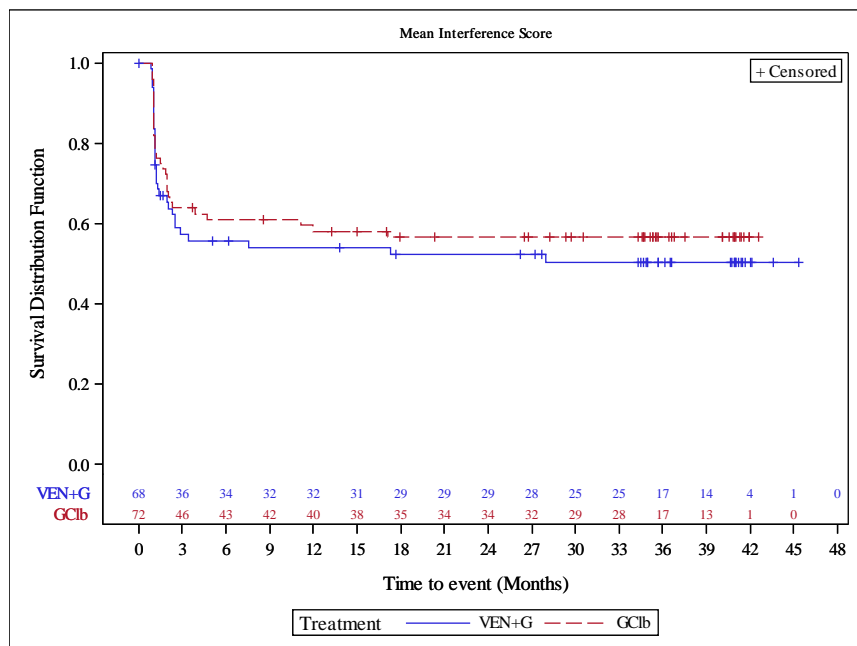


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-109: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	31/68 (45,6)	28/72 (38,9)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	37,1 [19,4; NB]	NB [17,1; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,20 [0,71; 2,04] 0,488

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um 0,98 Punkte beim MDASI Symptom-Beeinträchtigung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

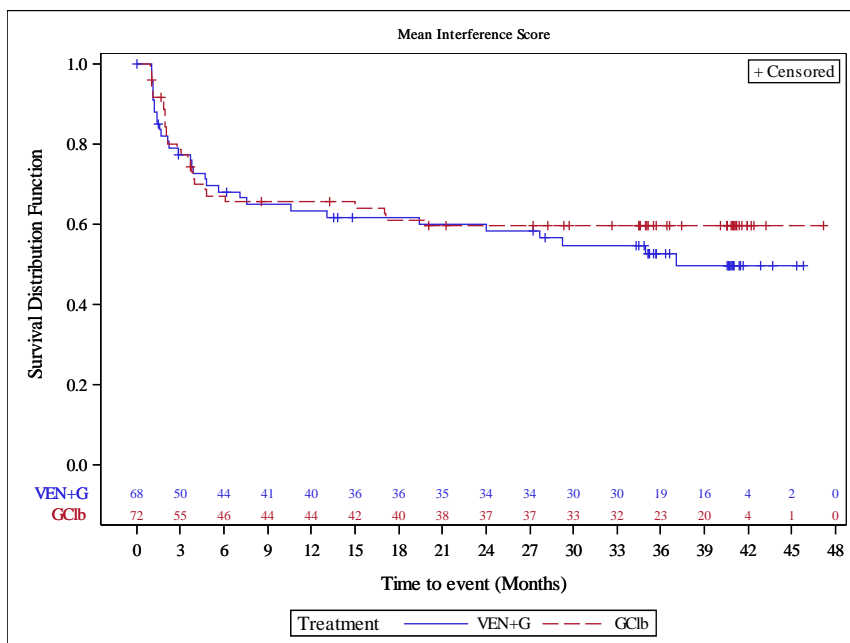


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

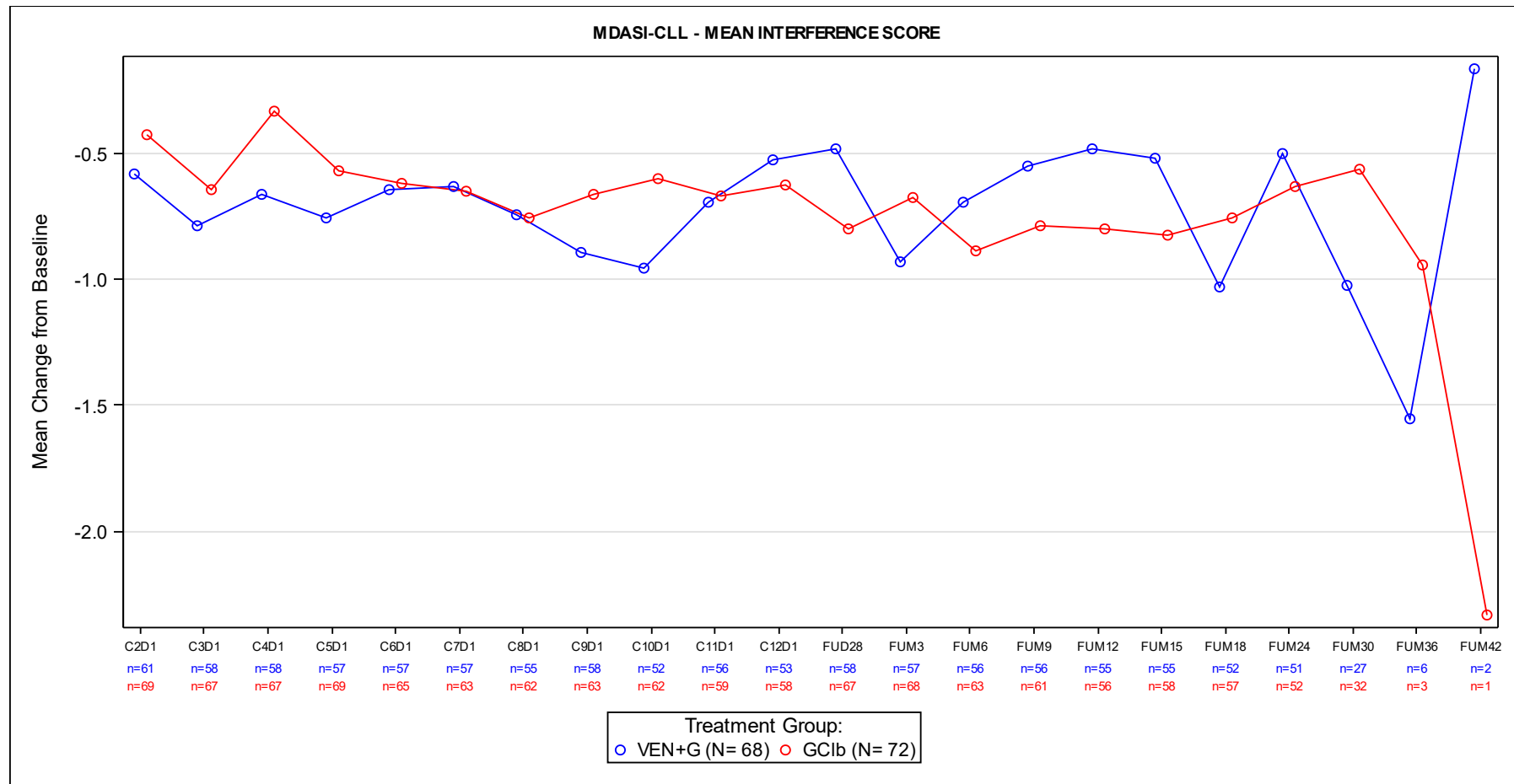


Abbildung 69: Verlauf des Symptoms Beeinträchtigung des MDASI für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-110: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	65/118 (55,1)	64/117 (54,7)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	3,0 [2,2; NB]	6,3 [2,8; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,16 [0,81; 1,66] 0,415
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung um 0,98 Punkte beim MDASI Symptom Beeinträchtigung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



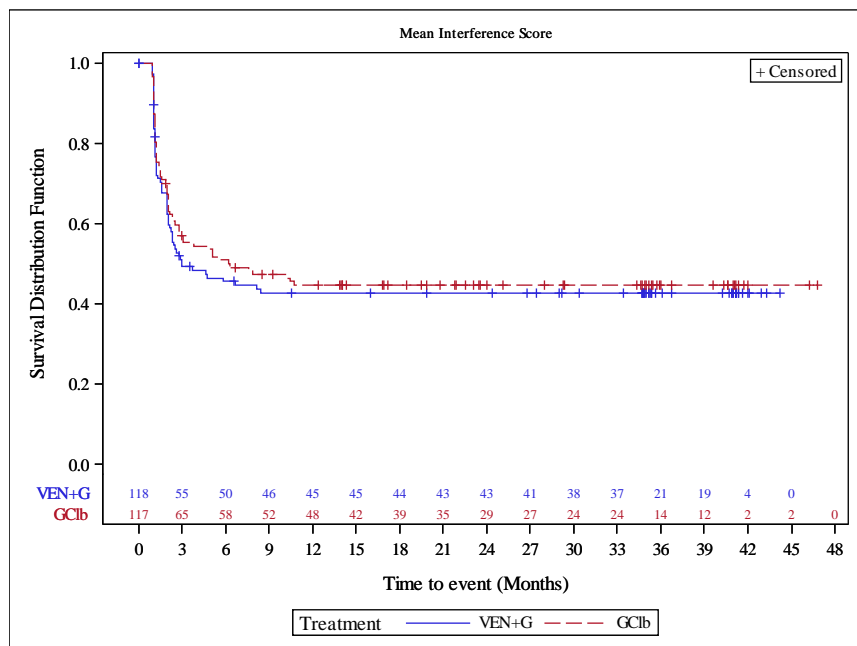


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-111: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	55/118 (46,6)	53/117 (45,3)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	40,2 [16,0; NB]	36,0 [17,5; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,94 [0,64; 1,39] 0,746

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um 0,98 Punkte beim MDASI Symptom Beeinträchtigung in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

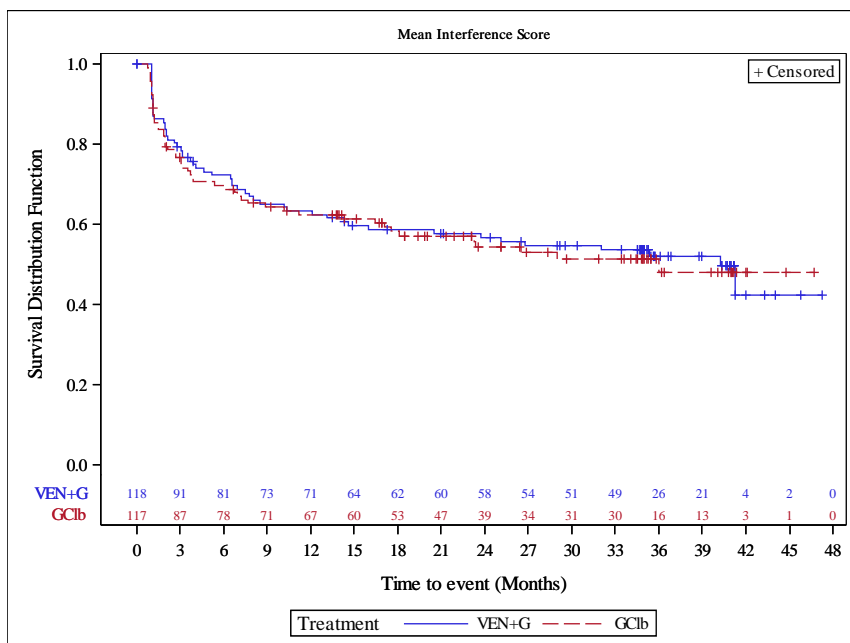


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

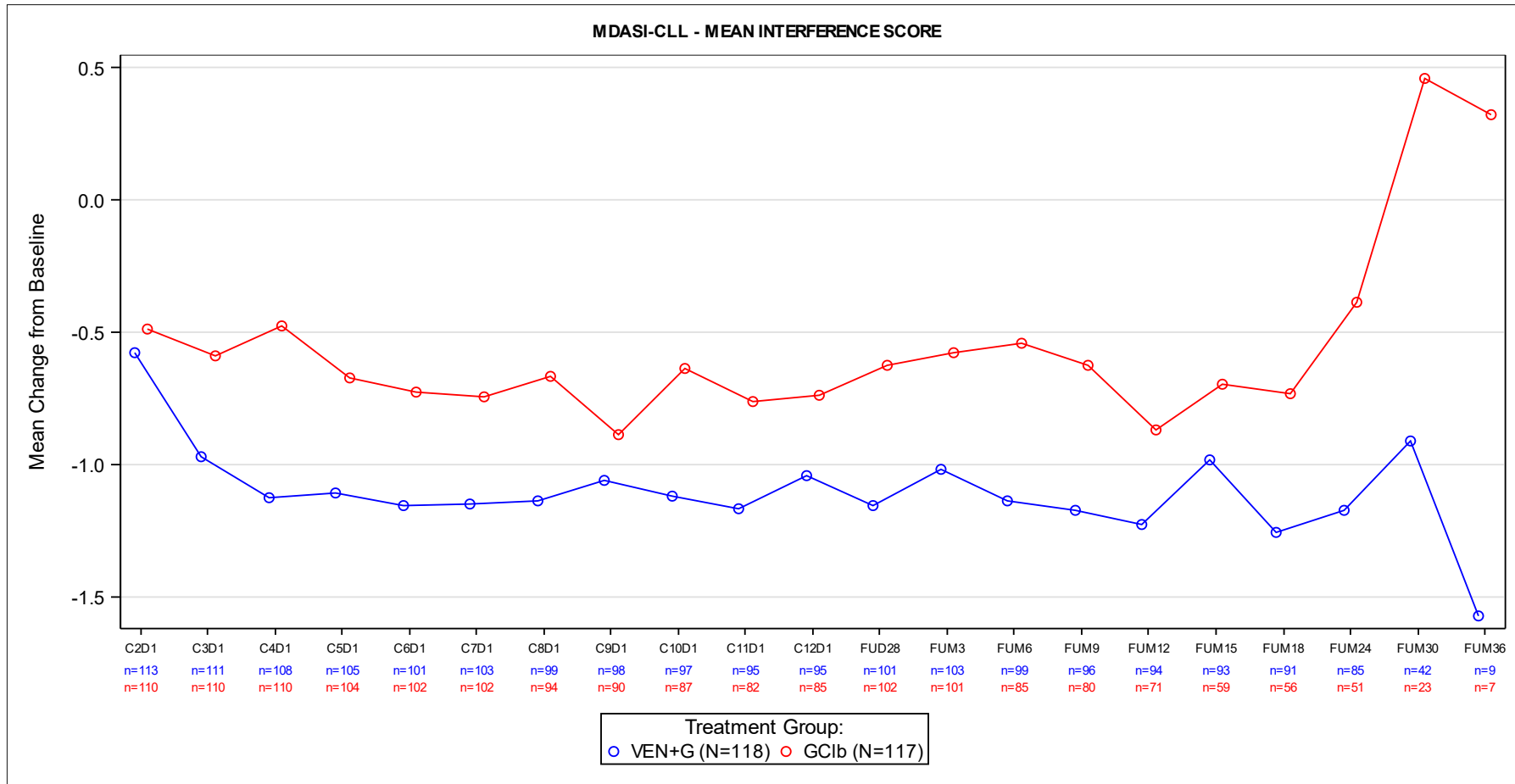


Abbildung 72: Verlauf des Symptoms Beeinträchtigung des MDASI für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-112: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	33/68 (48,5)	32/72 (44,4)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	29,3 [7,5; NB]	NB [3,9; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,07 [0,64; 1,79] 0,750
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CLL: chronisch lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung um 0,98 Punkte beim MDASI Symptom-Schweregrad in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

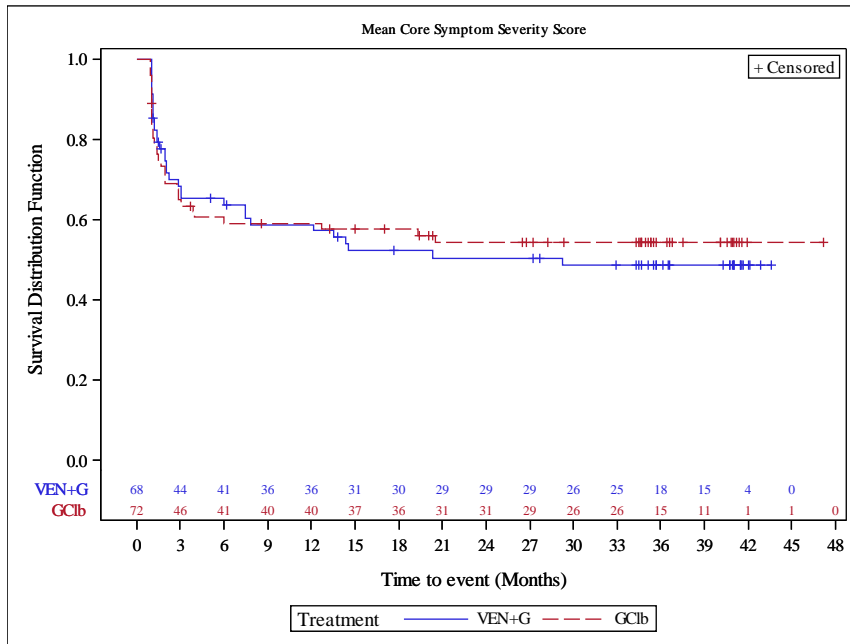


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-113: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	19/68 (27,9)	28/72 (38,9)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [19,8; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,69 [0,37; 1,29] 0,245

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um 0,98 Punkte beim MDASI Symptom-Schweregrad in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

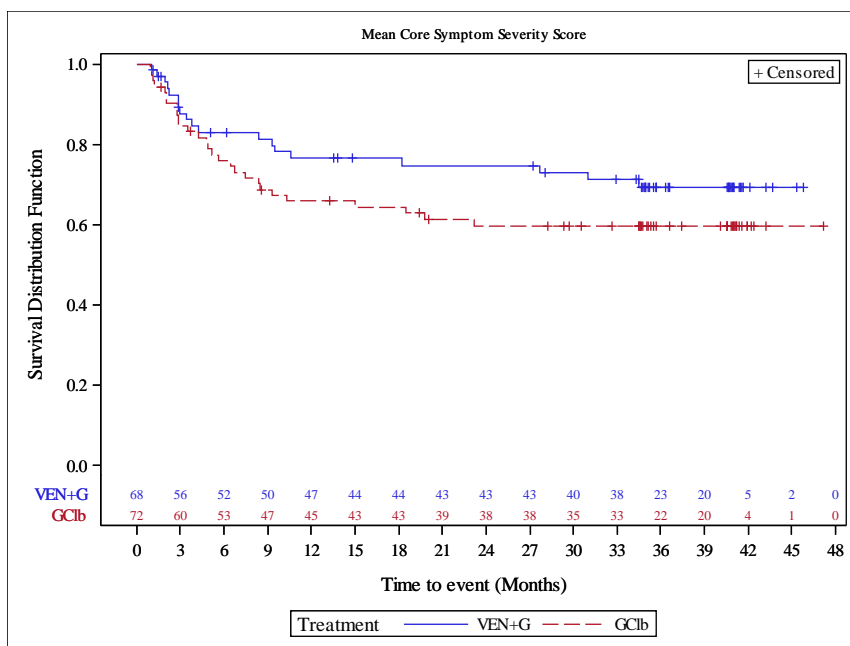


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

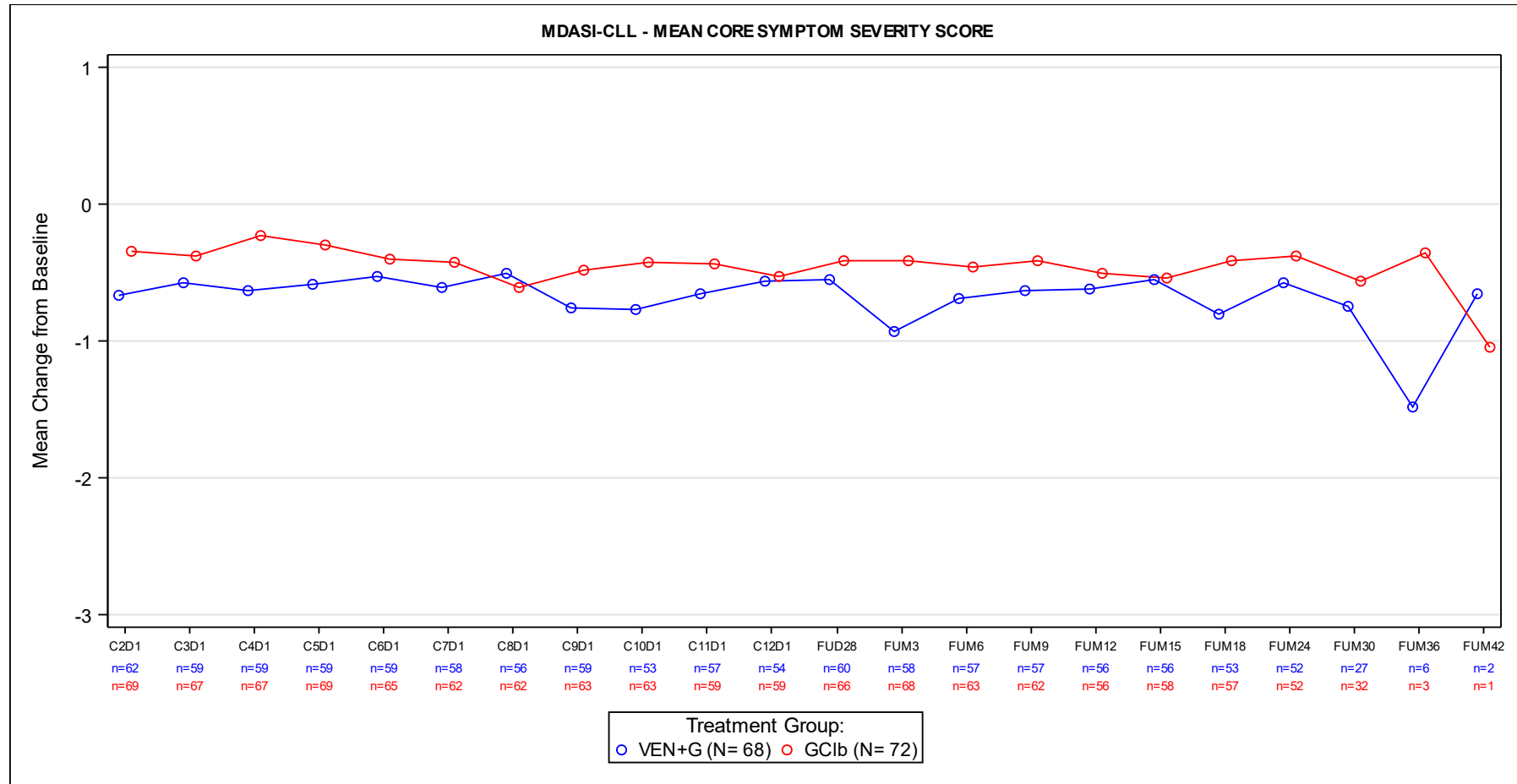


Abbildung 75: Verlauf des Symptoms Schwere des MDASI für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-114: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	59/118 (50,0)	56/117 (47,9)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	9,4 [4,1; NB]	46,7 [5,9; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,16 [0,80; 1,68] 0,453
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung um 0,98 Punkte beim MDASI Symptom-Schweregrad in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



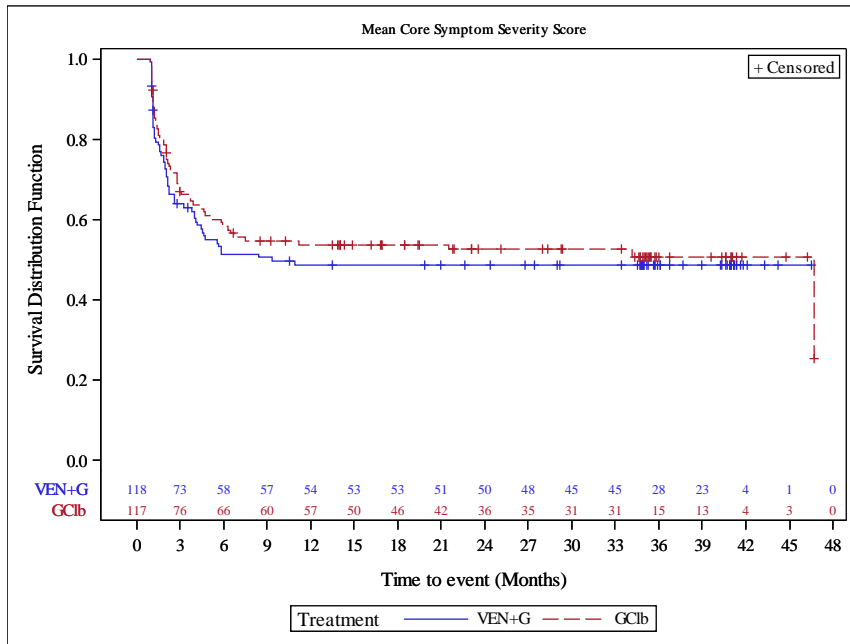


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-115: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	38/118 (32,2)	34/117 (29,1)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	44,2 [44,2; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,10 [0,69; 1,77] 0,689

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um 0,98 Punkte beim MDASI Symptom-Schweregrad in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

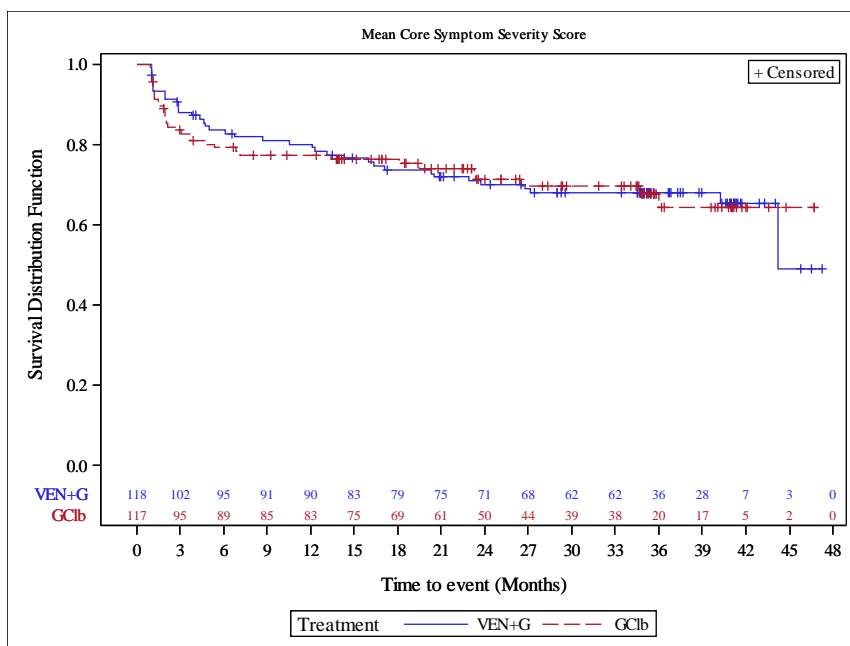


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

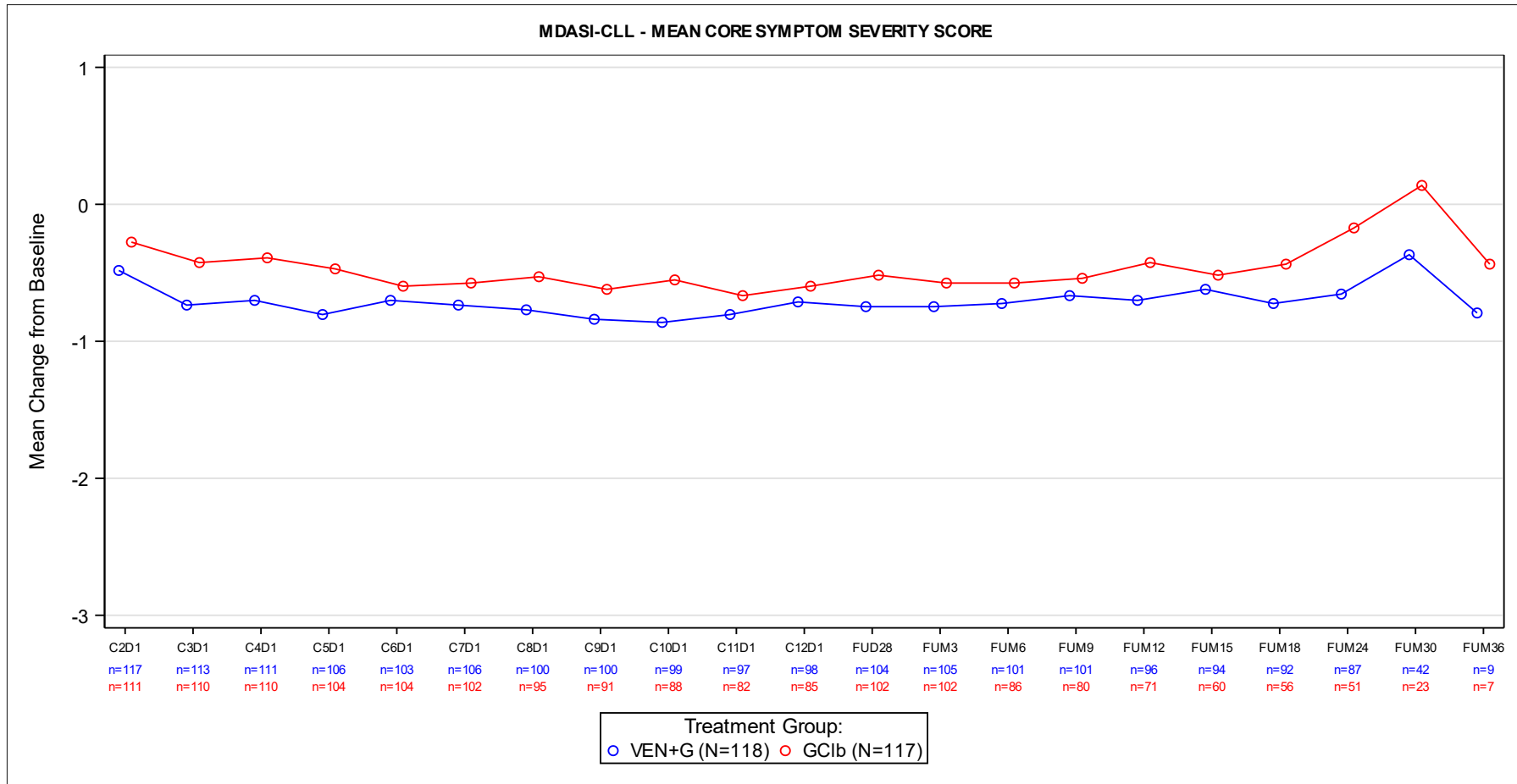


Abbildung 78: Verlauf des Symptoms Schwere des MDASI für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-116: Ergebnisse für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	39/68 (57,4)	32/72 (44,4)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	3,1 [1,9; NB]	NB [4,9; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,65 [1,00; 2,71] 0,046
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CLL: chronisch lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung um 0,98 Punkte beim MDASI Modul-Symptom-Schweregrad zum Datenschnitt 08/2019 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ven-Obi (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,65 [1,00; 2,71]; 0,046). Die Analyse zum Datenschnitt 08/2018 zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ven-Obi (siehe Anhang 4-G).

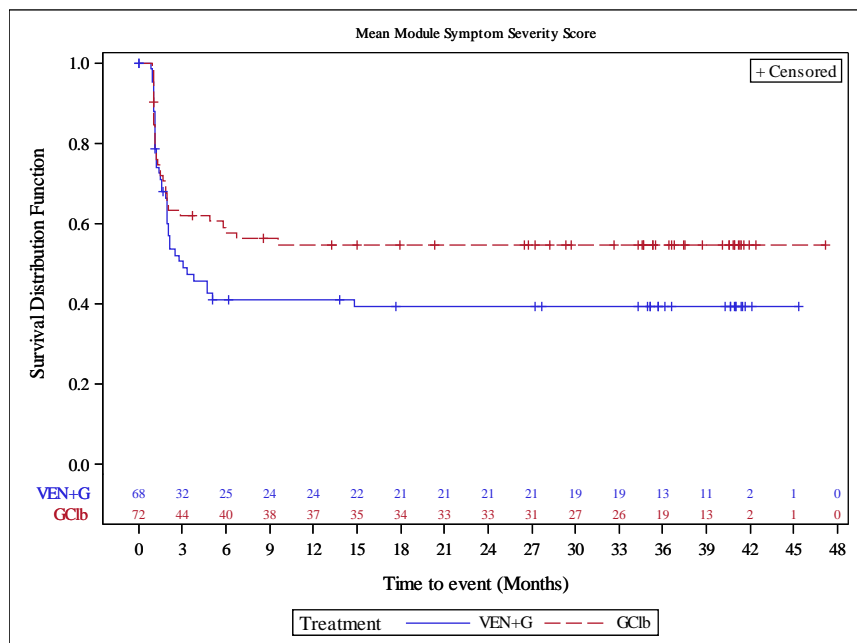


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-117: Ergebnisse für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/68 (20,6)	13/72 (18,1)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,23 [0,57; 2,64] 0,592

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region</p> <p>KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CLL: chronisch lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um 0,98 Punkte beim MDASI Modul-Symptom-Schweregrad in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Anhang 4-G).

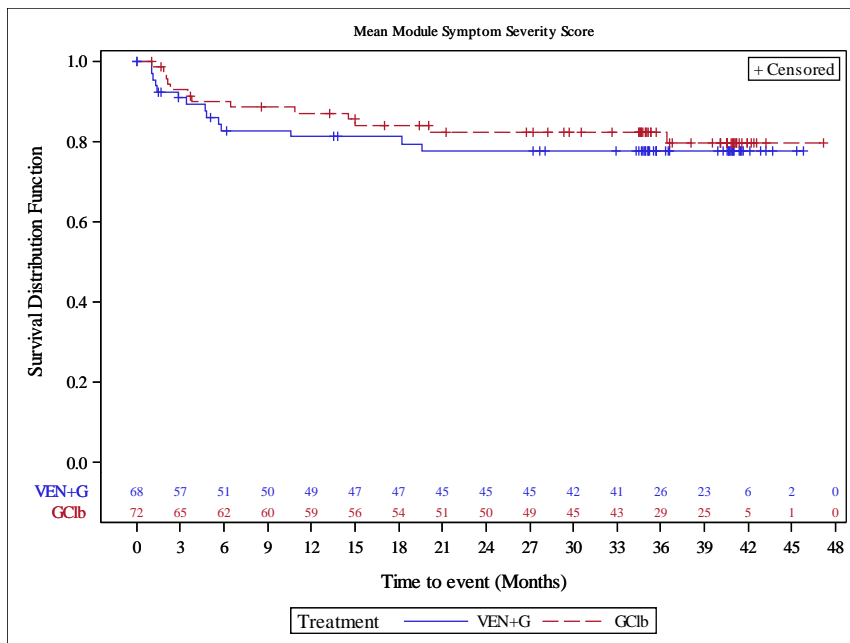


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

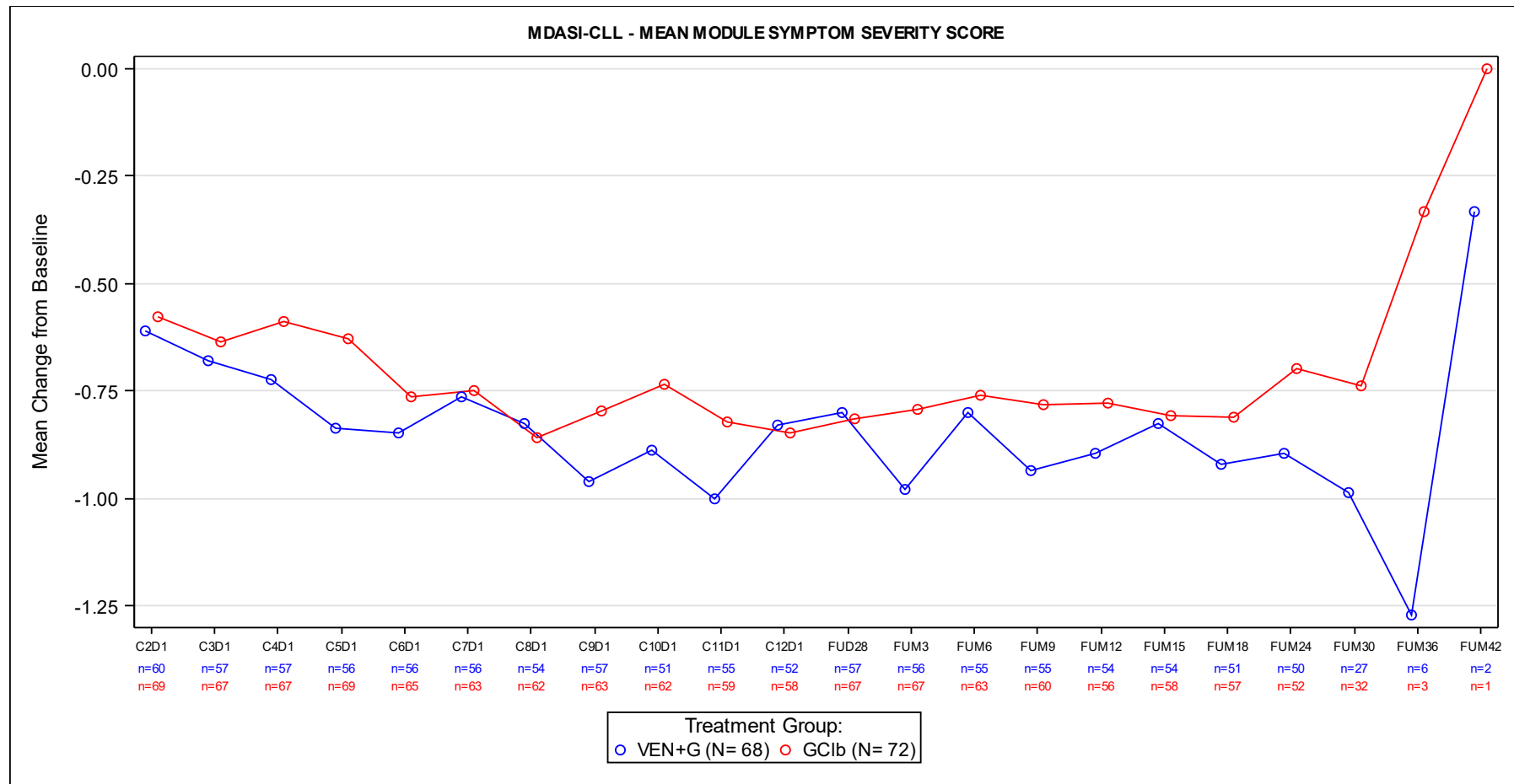


Abbildung 81: Verlauf des Modul Symptoms Schwere des MDASI für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-118: Ergebnisse für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	74/118 (62,7)	73/117 (62,4)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	2,9 [2,1; 5,7]	2,8 [1,9; 4,7]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,96 [0,69; 1,34] 0,797
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung um 0,98 Punkte beim MDASI Modul-Symptom-Schweregrad in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Anhang 4-G).



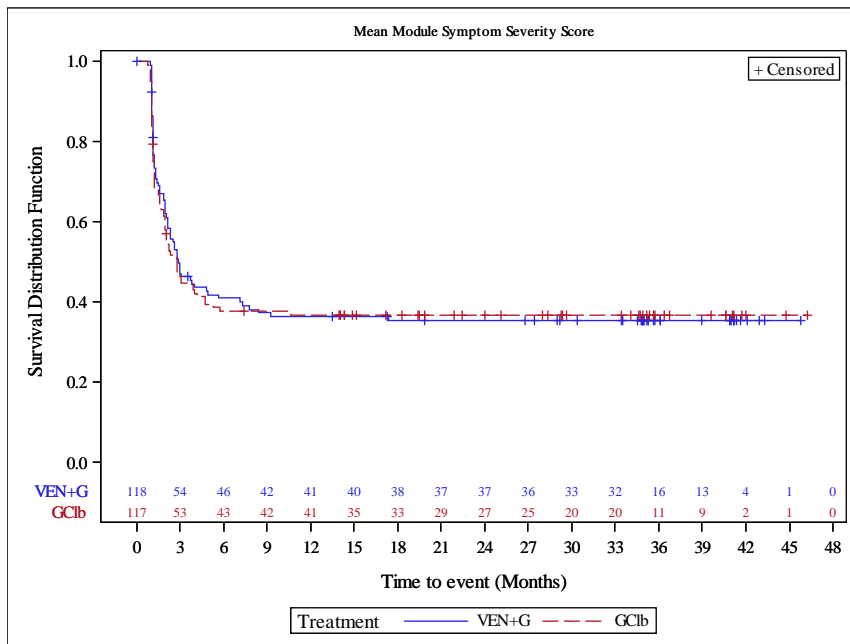


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-119: Ergebnisse für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	24/118 (20,3)	24/117 (20,5)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [44,2; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,92 [0,51; 1,66] 0,793

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um 0,98 Punkte beim MDASI Modul-Symptom-Schweregrad in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Anhang 4-G).

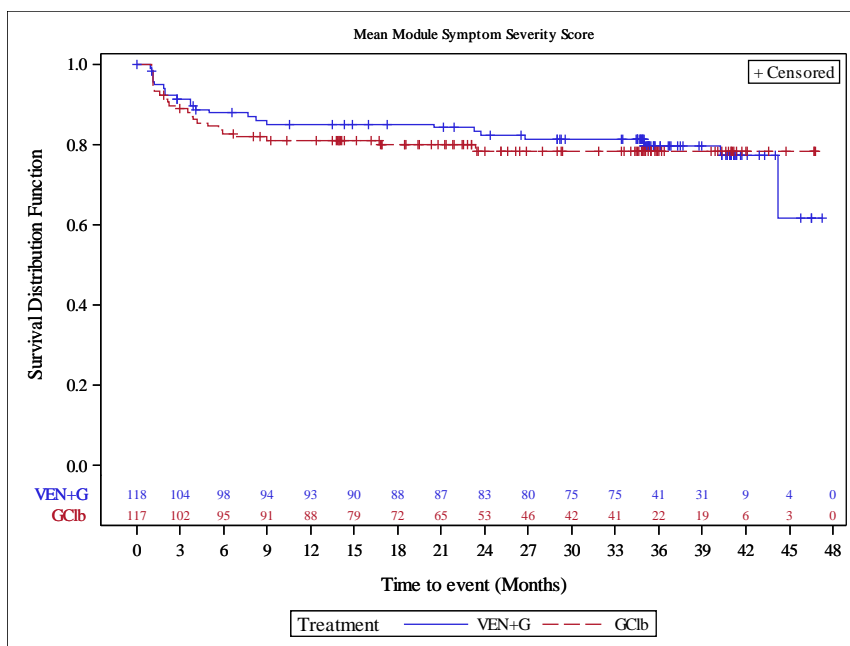


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (MDASI-CLL), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

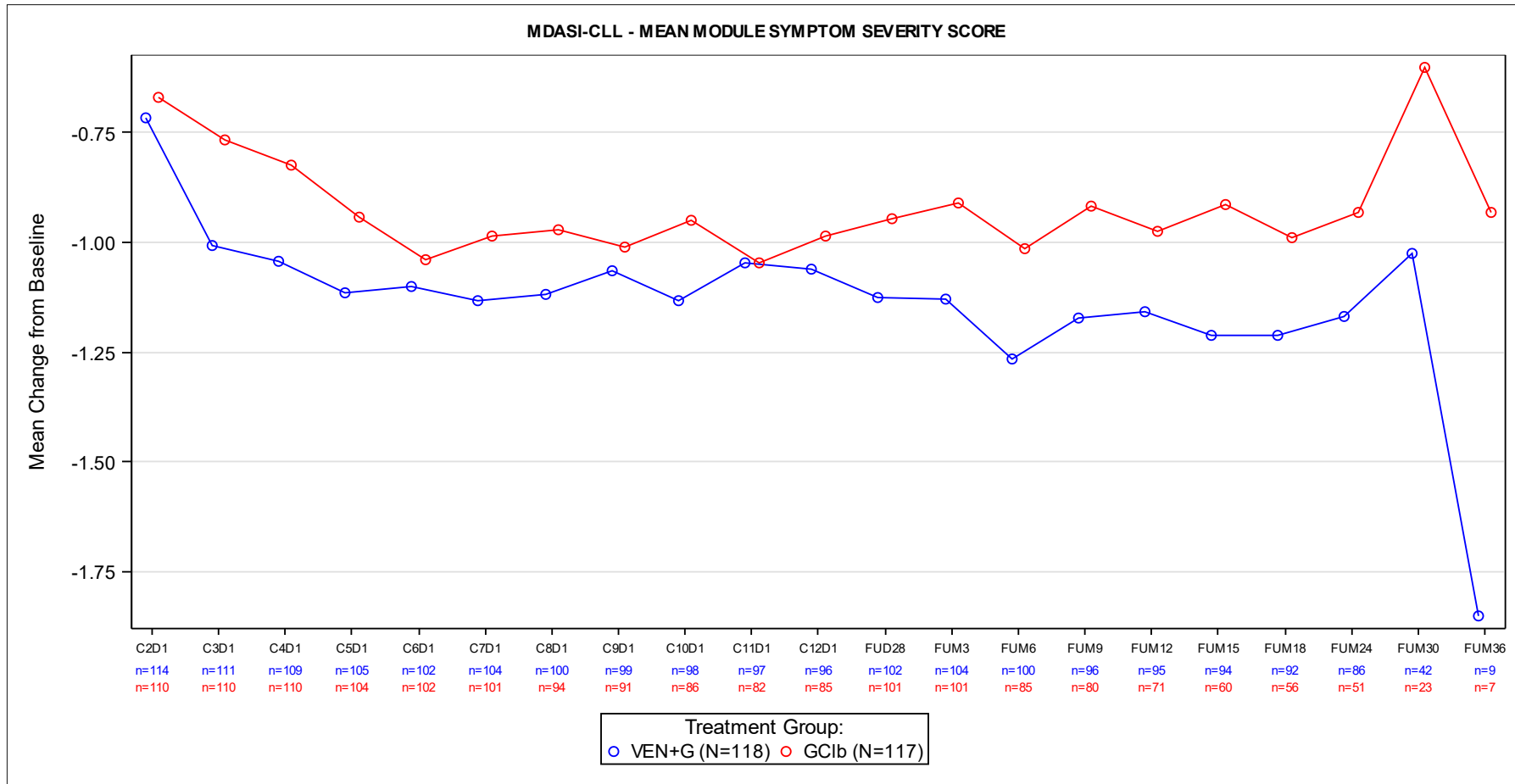


Abbildung 84: Verlauf des Modul Symptoms Schwere des MDASI für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CLL14	<p><b>EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich sind Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität enthalten. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert.</p> <p>Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen folgende Funktionsskalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> <p>Für die oben genannten, präspezifizierten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus werden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zur Verschlechterung:</b> Abnahme der Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Zeit bis zur Verbesserung:</b> Zunahme der Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert.</li> </ul> <p>Ergänzend wurden als Sensitivitätsanalysen folgende Analysen in Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Mittlere Änderung der Scores</b> von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: Es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt.</li> </ul> <p>Der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurde für die Ereigniszeitanalysen mittels HR ausgewertet, wobei ein HR größer als 1 einen Vorteil für die Zeit bis zur Verbesserung zugunsten von Ven-Obi darstellte. Für die Zeit bis zur Verschlechterung bedeutete ein HR kleiner als 1 einen Vorteil zugunsten von Ven-Obi.</p> <p>Die Population, auf der die Auswertung der PRO-Daten basiert (EORTC QLQ-C30-Analysenset), schließt alle randomisierten Patienten ein, die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline hatten. Der Endpunkt wird für den Datenschnitt 08/2019 und ergänzend für den Datenschnitt 08/2018 (Anhang 4-G) dargestellt.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; PRO: patientenberichteter Endpunkt; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>	

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

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

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL14	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) operationalisiert.

Im Rahmen der PRO-Analysen wurde im Interventionsarm Ven-Obi der Tag 1 der Ramp-up-Phase als Baseline-Wert festgelegt, da dies der erste Tag war, an dem den Patienten die Studienbehandlung verabreicht wurde. Für den Vergleichsarm Clb-Obi war der Baseline-Wert der Tag 1 des ersten Zyklus vor Start der Kombinationstherapie.

Werte zum EORTC QLQ-C30 wurden zu den Tagen 1 der Zyklen 1-12 und anschließend zu den Follow-up-Visiten erhoben.

Die PRO-Analysen basierten auf der jeweiligen PRO-Population. Diese war definiert, als alle randomisierten Patienten, die zusätzlich zu einer Baseline-Messung noch mindestens eine Untersuchung für patientenberichtete Endpunkte dokumentiert hatten.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der CLL14-Studie nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß Randomisierung ausgewertet wurde. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 nicht identifiziert werden. Um die Validität des Fragebogens sicherzustellen und die Anforderungen der Behörden zu erfüllen, wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 vom Patienten ausgefüllt, bevor andere studienspezifische Untersuchungen durchgeführt wurden und die Studienmedikation verabreicht wurde.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-122: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	45/67 (67,2)	44/73 (60,3)	

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	3,8 [2,3; 8,8]	5,8 [2,3; 40,9]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,21 [0,78; 1,88] 0,389
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region</p> <p>KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala globaler Gesundheitsstatus in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

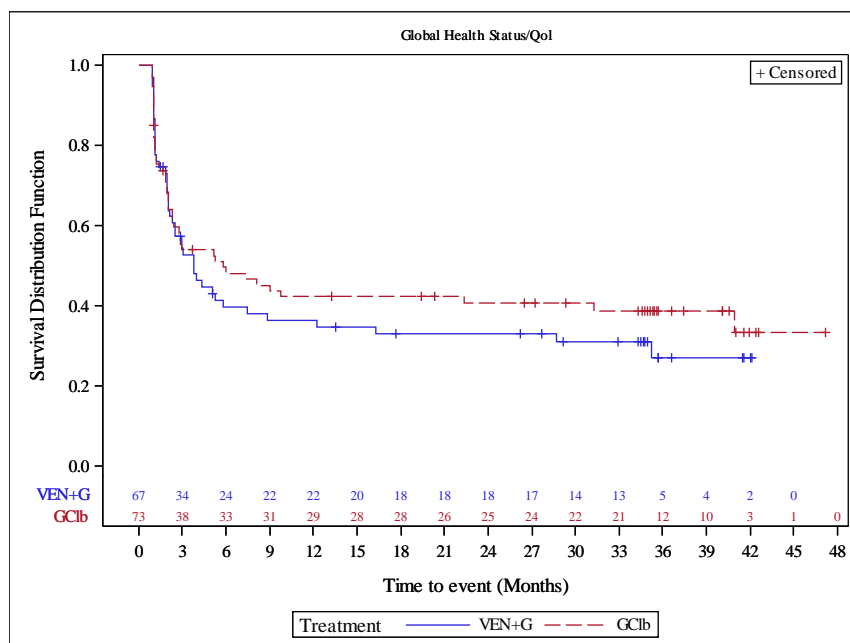


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-123: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	42/67 (62,7)	42/73 (57,5)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	7,1 [4,9; 35,0]	7,8 [4,4; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,99 [0,63; 1,57] 0,987
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala globaler Gesundheitsstatus in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).



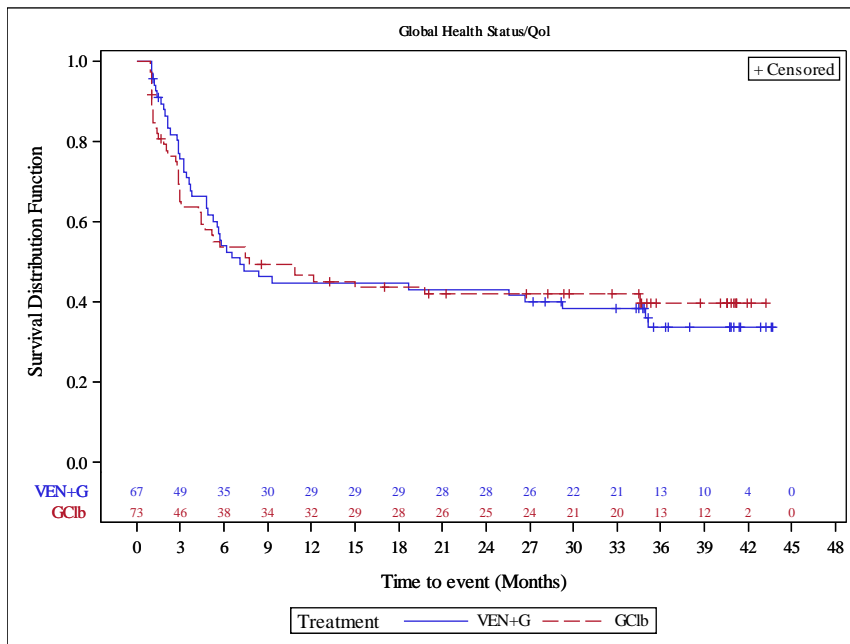


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

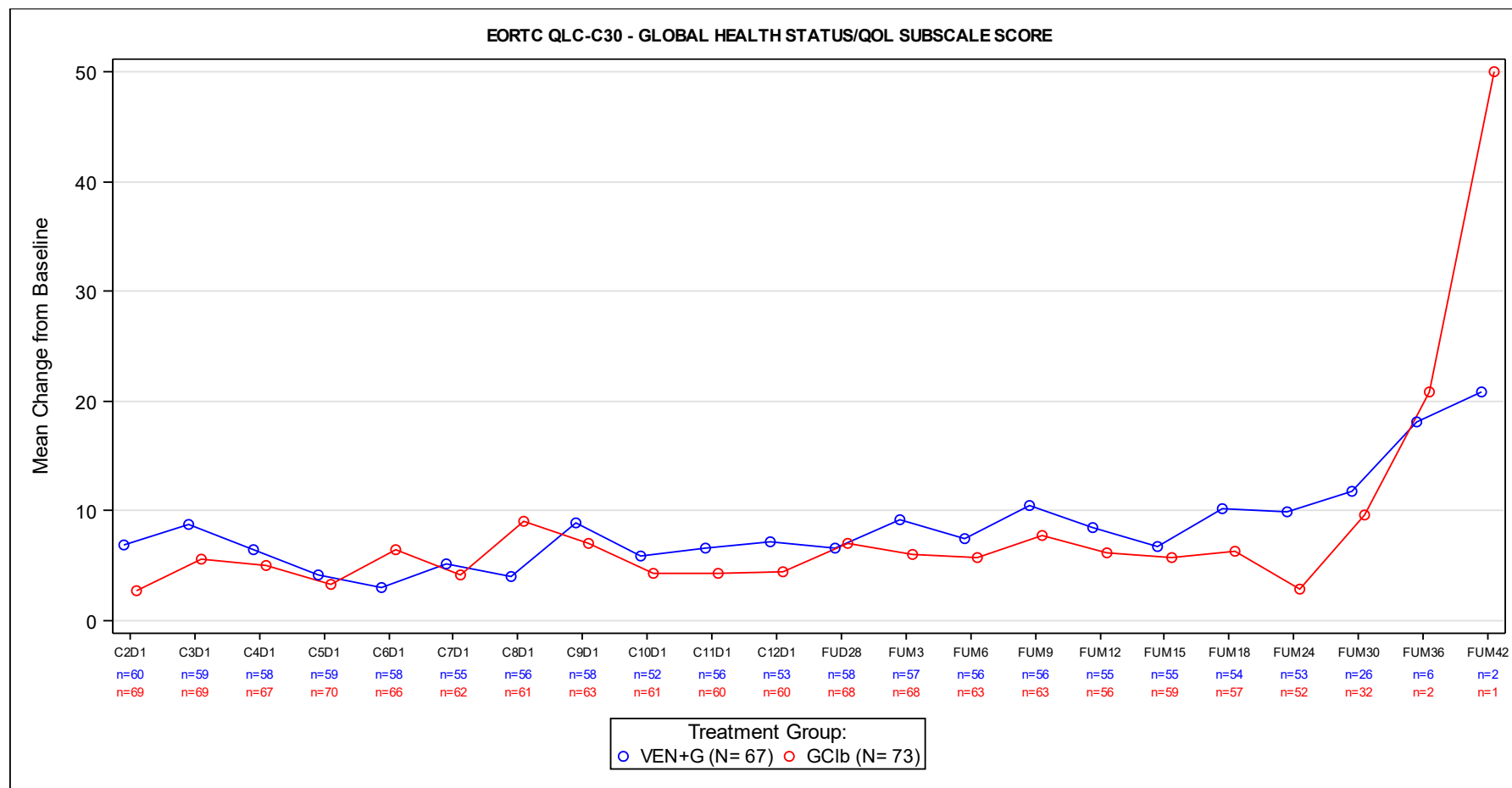


Abbildung 87: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-124: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	90/119 (75,6)	81/115 (70,4)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	2,2 [1,6; 3,0]	3,1 [2,3; 4,8]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,26 [0,92; 1,73] 0,152
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala globaler Gesundheitsstatus in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

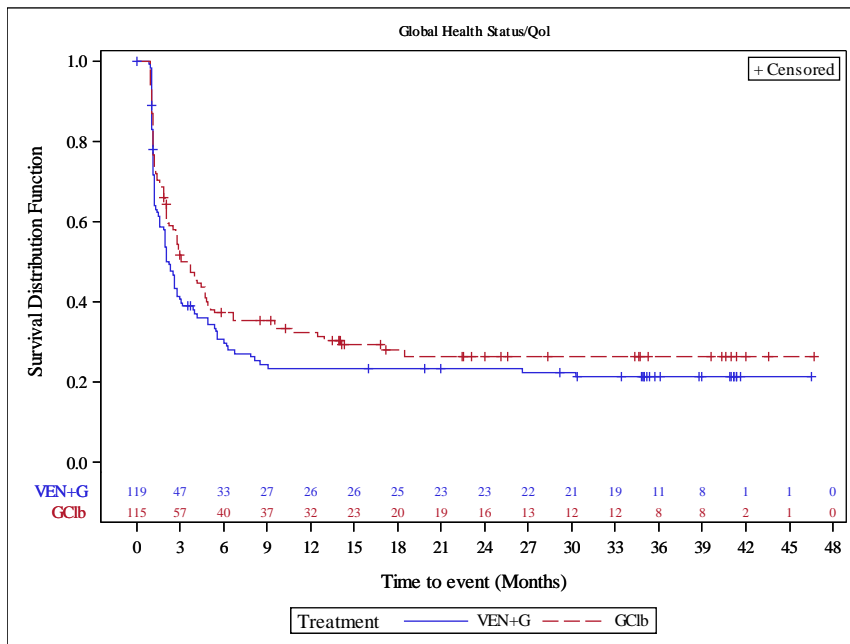


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-125: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	57/119 (47,9)	62/115 (53,9)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	40,3 [13,3; NB]	10,3 [7,3; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,72 [0,49; 1,06] 0,092

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Globaler Gesundheitsstatus in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

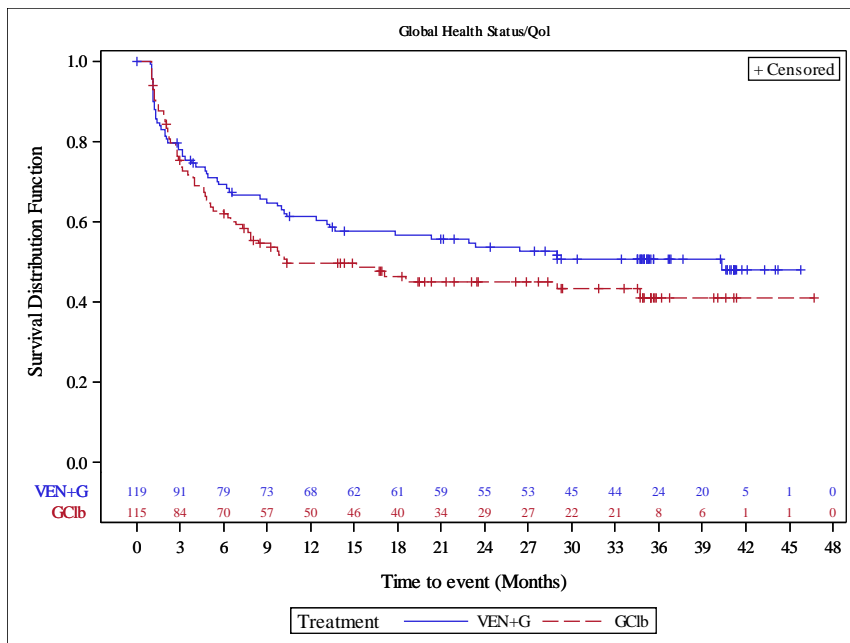


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

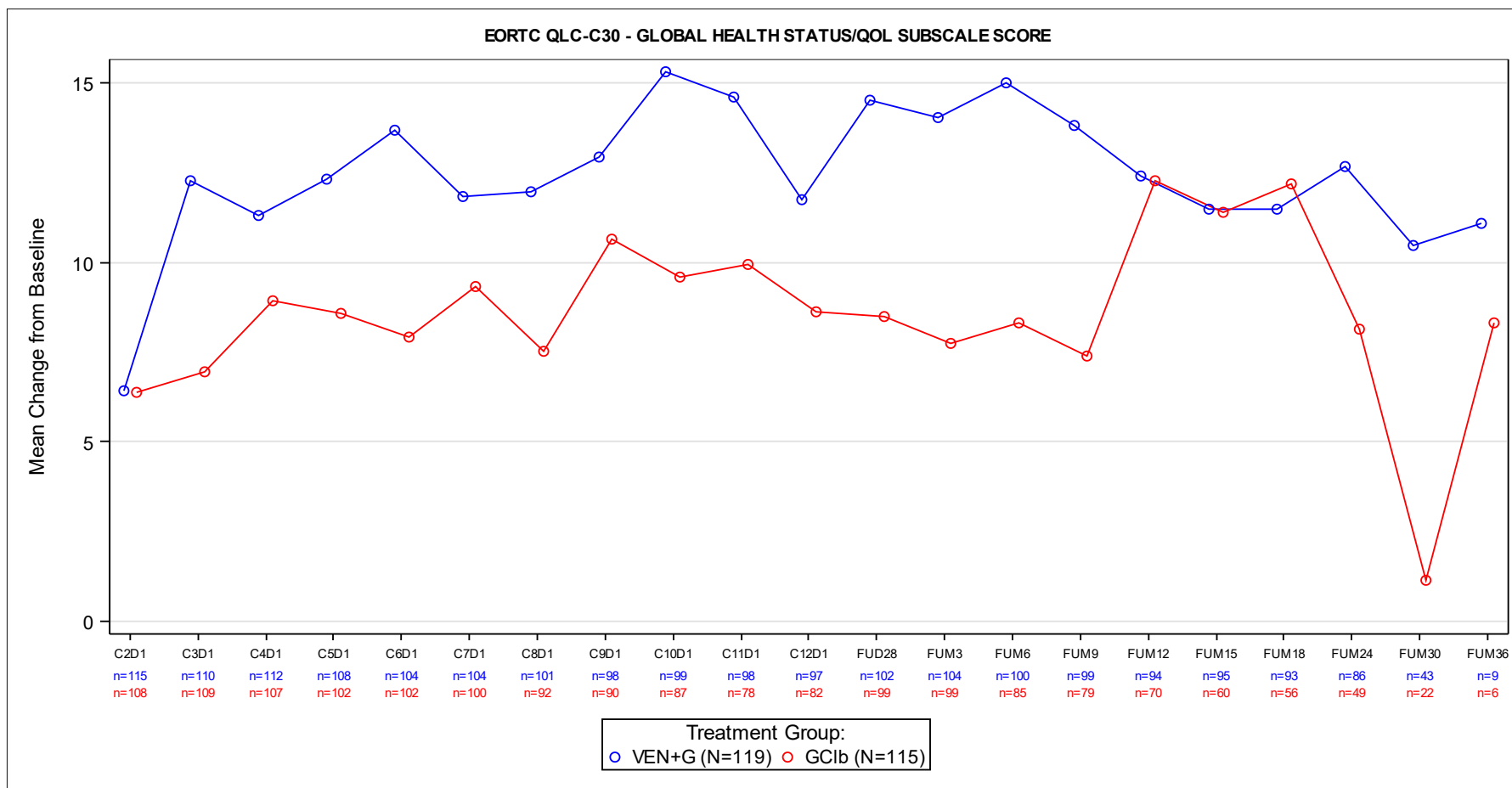


Abbildung 90: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-126: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	27/67 (40,3)	41/73 (56,2)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [10,3; NB]	8,3 [2,6; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,66 [0,39; 1,11] 0,129
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Körperliche Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

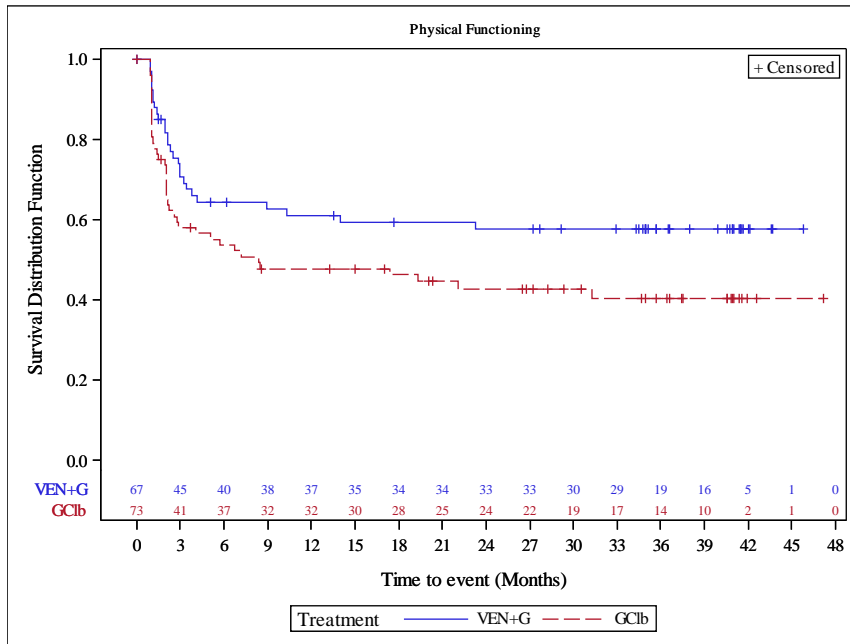


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-127: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	36/67 (53,7)	32/73 (43,8)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	18,2 [5,6; NB]	NB [23,0; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,24 [0,74; 2,05] 0,410



Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Körperliche Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

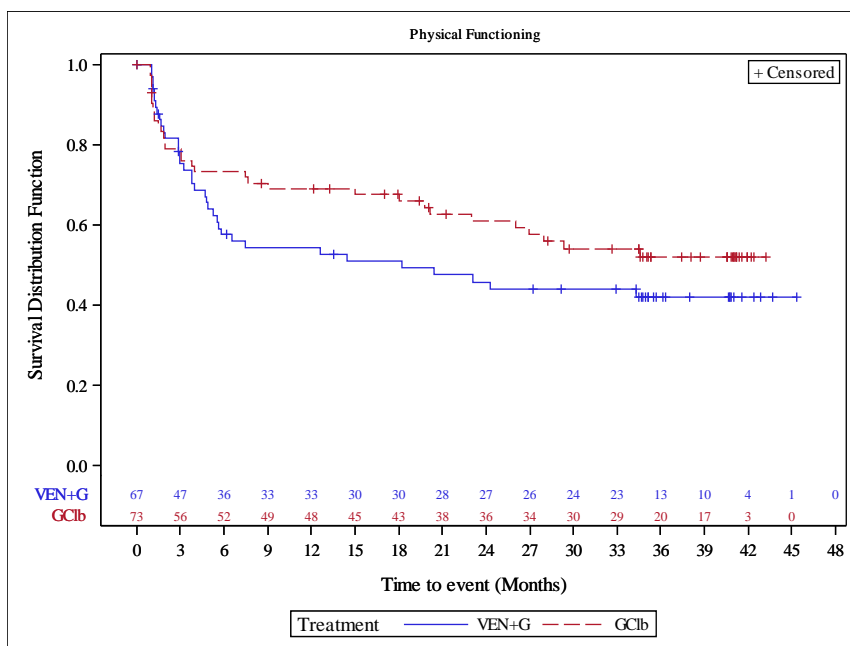


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

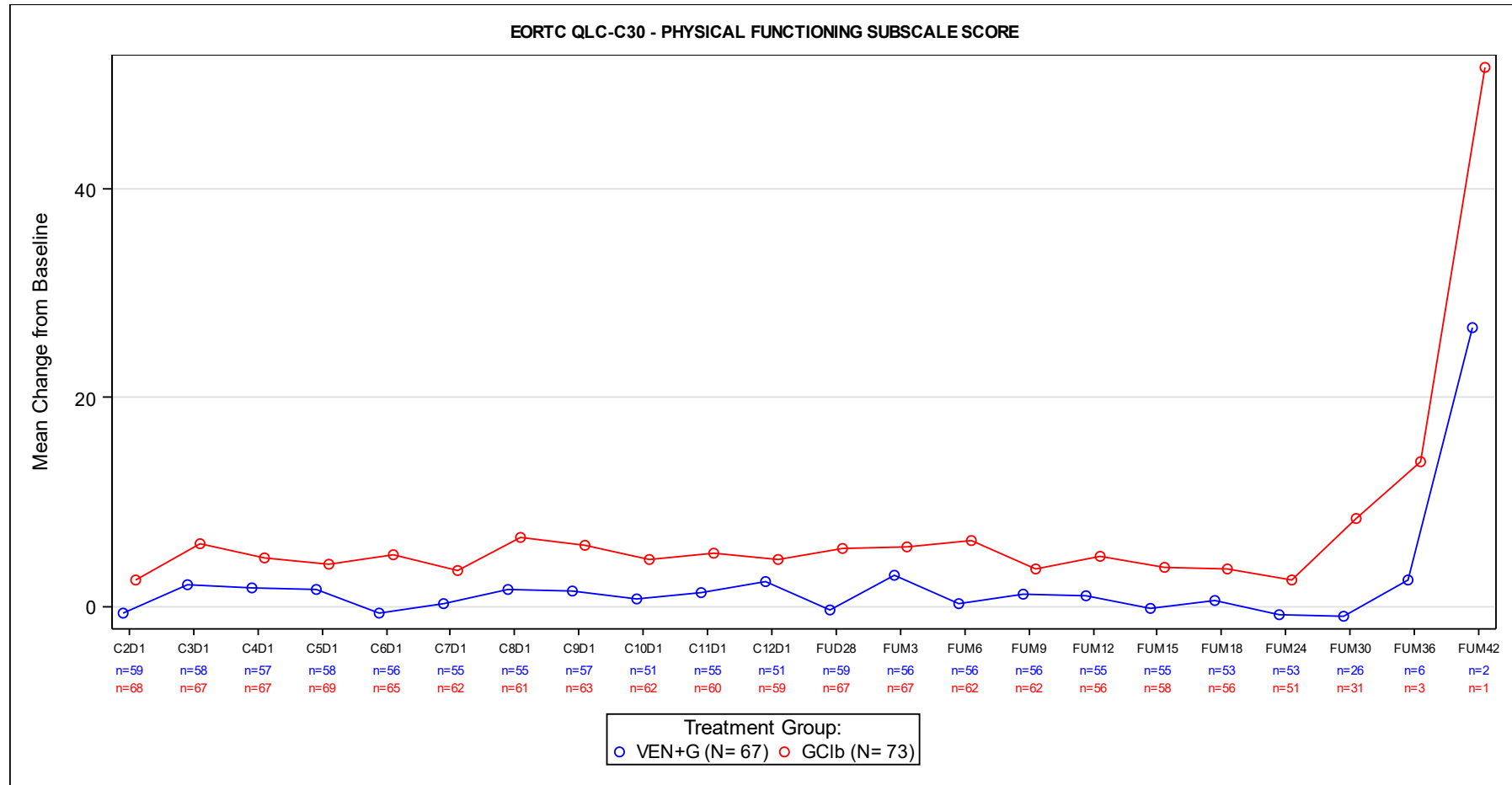


Abbildung 93: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-128: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	64/119 (53,8)	67/115 (58,3)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	7,0 [4,5; NB]	8,5 [3,9; 25,7]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,95 [0,67; 1,36] 0,781
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Körperliche Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

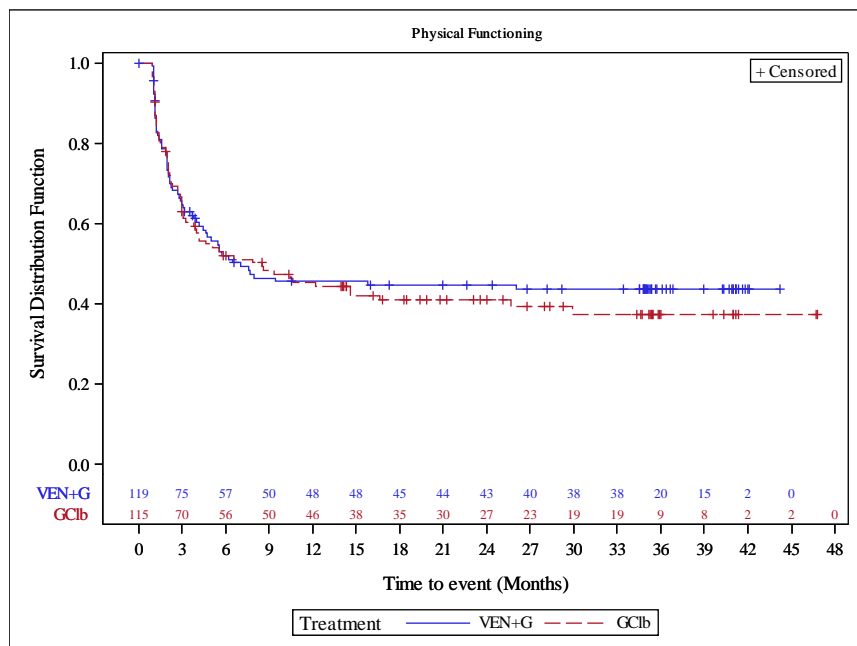


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-129: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	56/119 (47,1)	48/115 (41,7)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	40,9 [20,2; 47,3]	NB [18,1; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,01 [0,68; 1,51] 0,946

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Körperliche Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

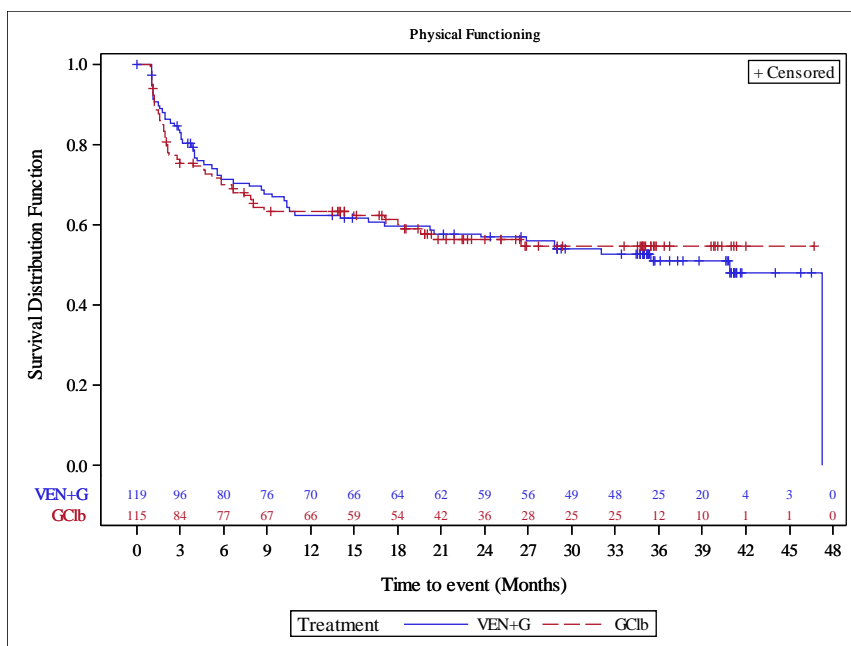


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

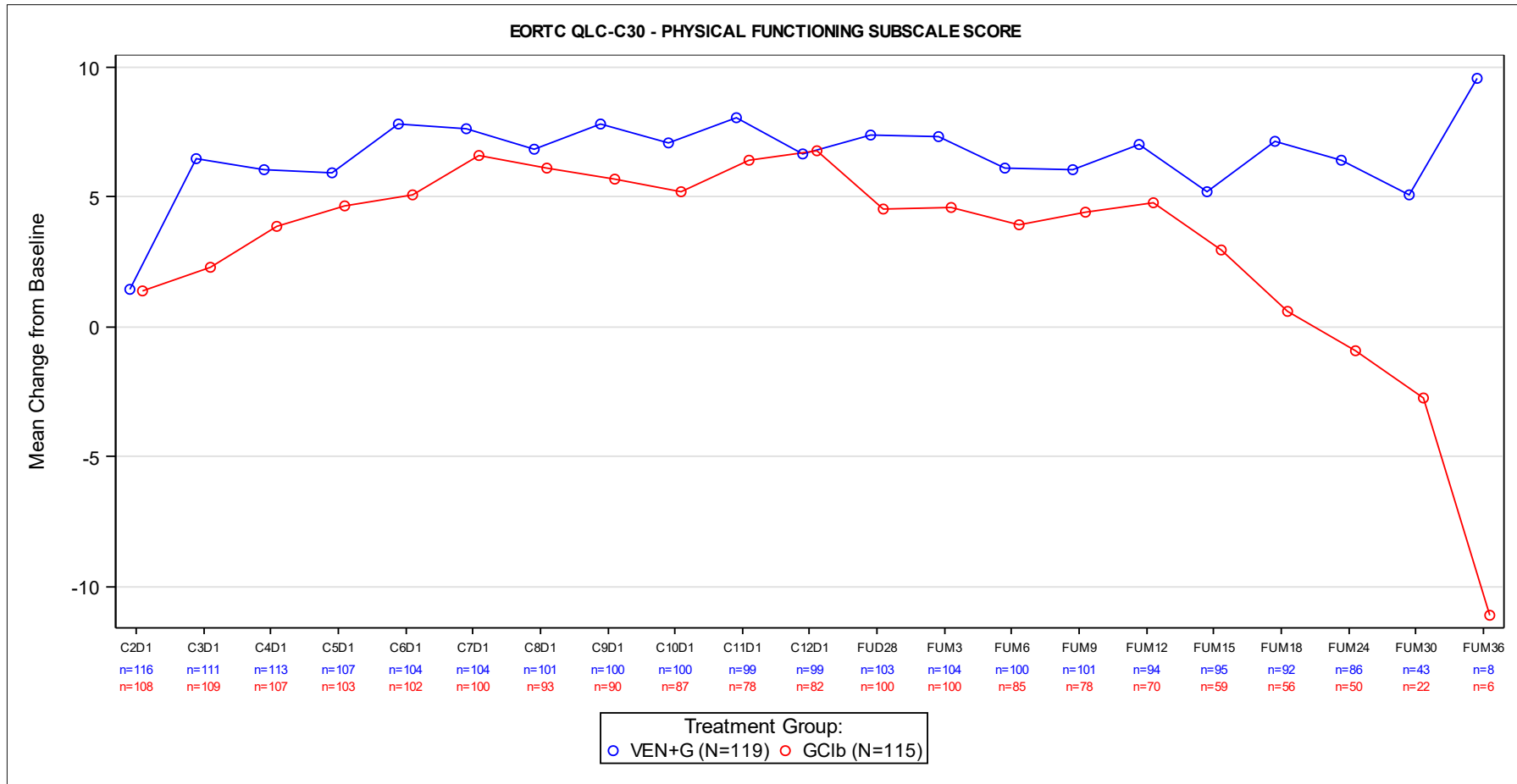


Abbildung 96: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-130: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	37/67 (55,2)	37/73 (50,7)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	4,9 [2,2; NB]	6,9 [2,8; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,26 [0,78; 2,03] 0,323
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Rollenfunktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

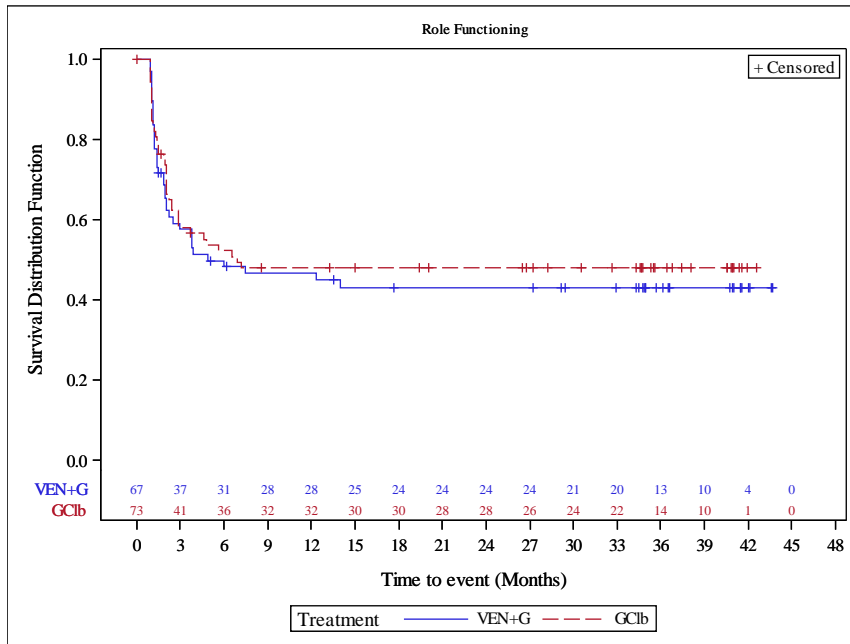


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-131: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	40/67 (59,7)	41/73 (56,2)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	11,6 [3,6; 35,2]	18,5 [7,5; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,08 [0,68; 1,71] 0,742



Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Rollenfunktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

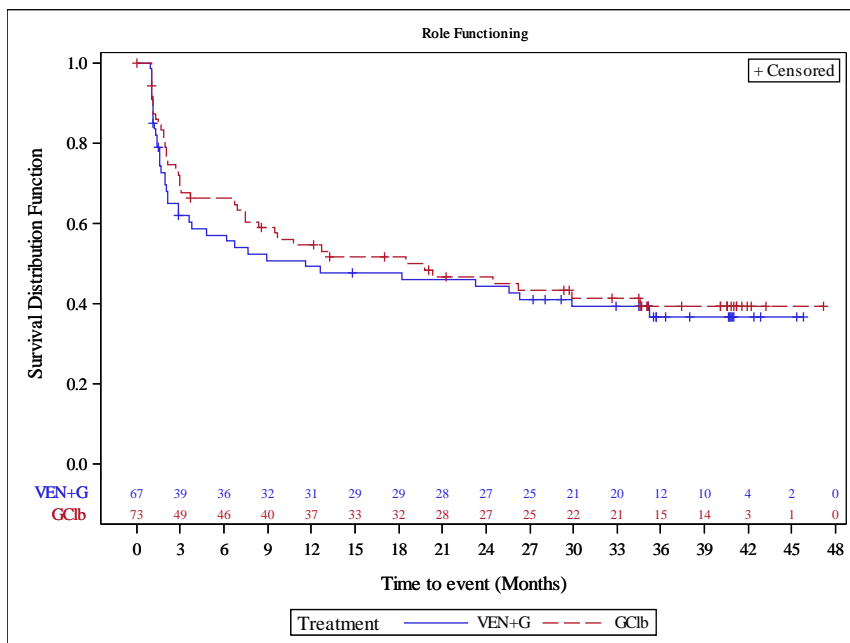


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

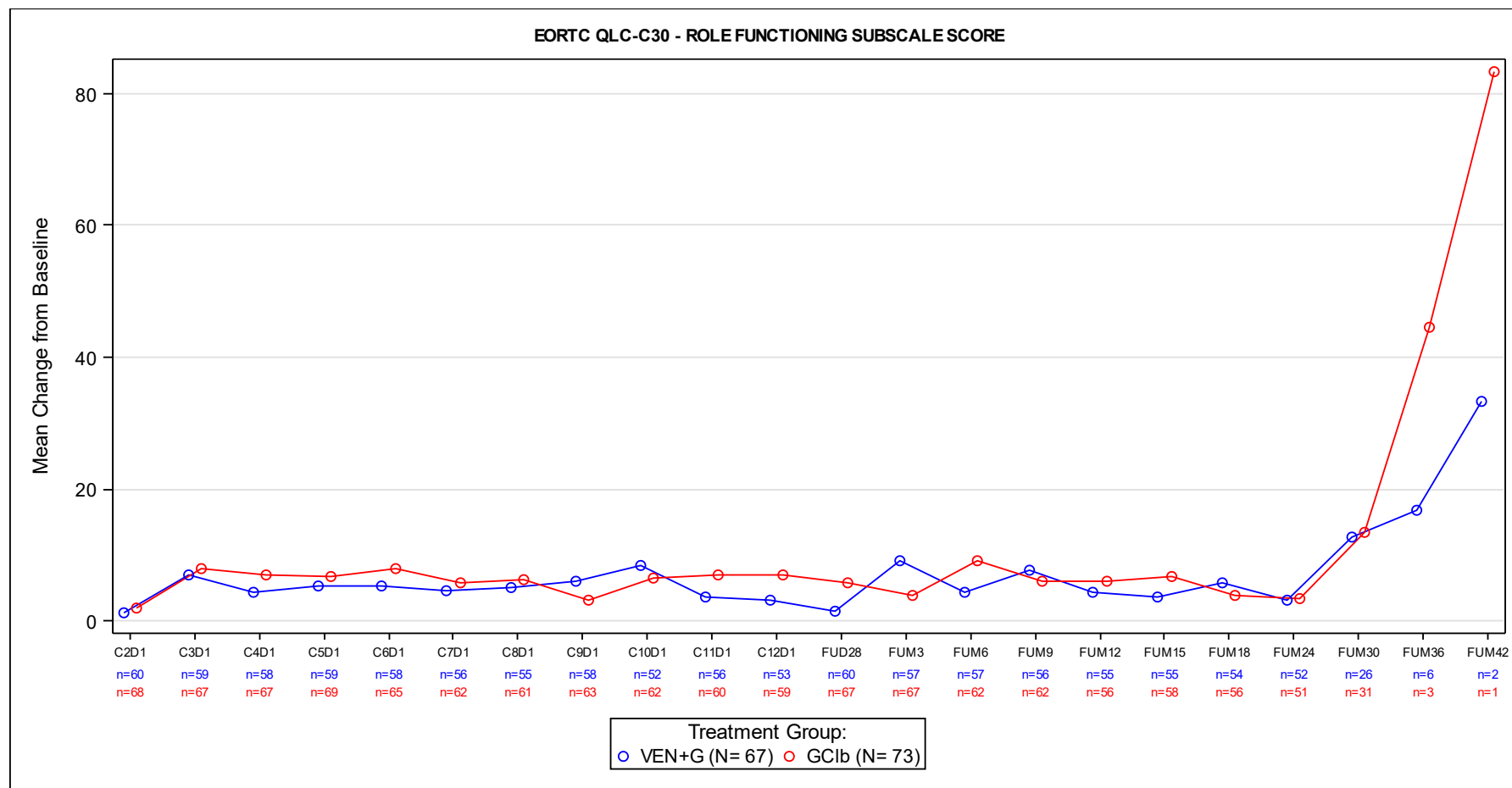


Abbildung 99: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-132: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	67/119 (56,3)	67/115 (58,3)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	2,9 [1,9; NB]	3,2 [2,0; 21,2]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,03 [0,72; 1,48] 0,873
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Rollenfunktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

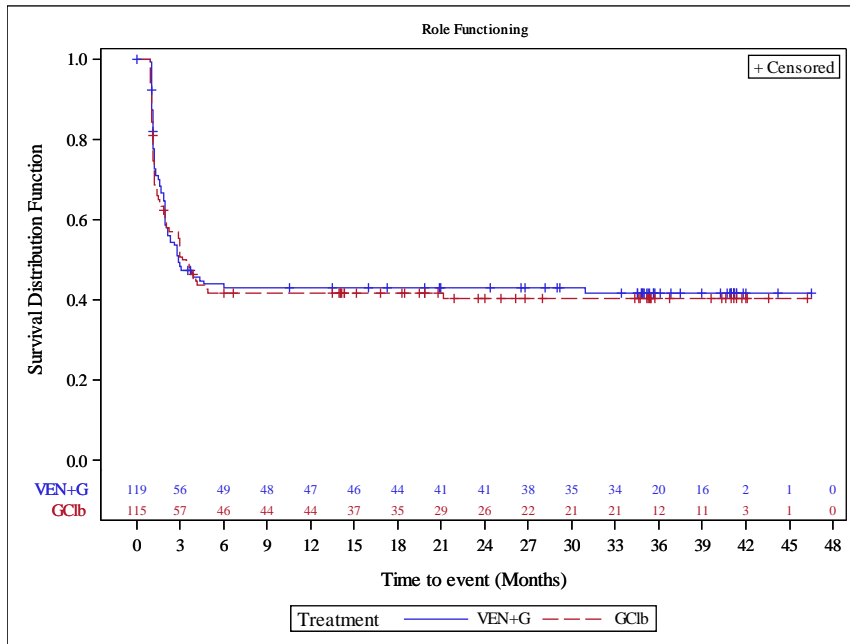


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-133: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	63/119 (52,9)	63/115 (54,8)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	26,0 [10,8; NB]	9,5 [4,8; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,85 [0,59; 1,22] 0,369

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Rollenfunktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

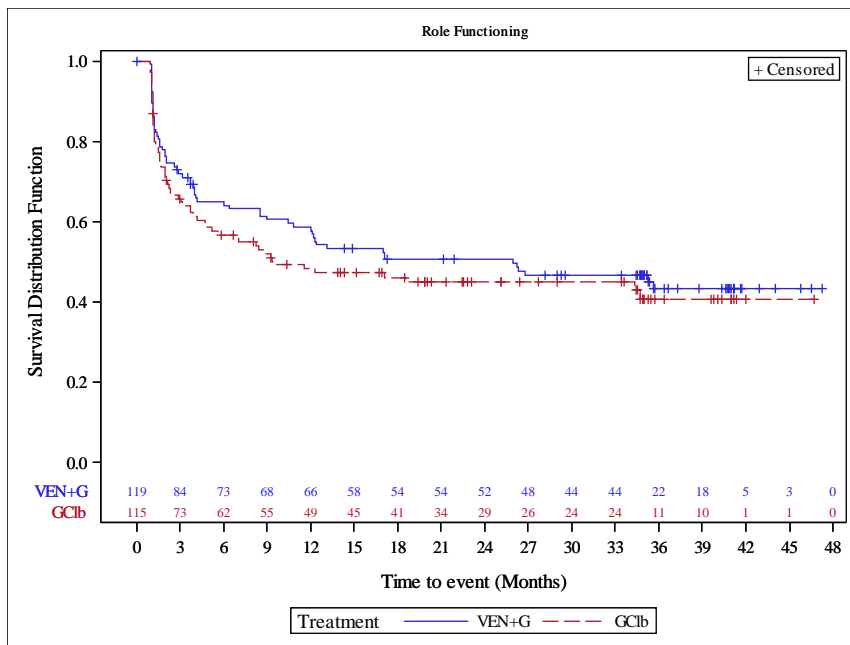


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

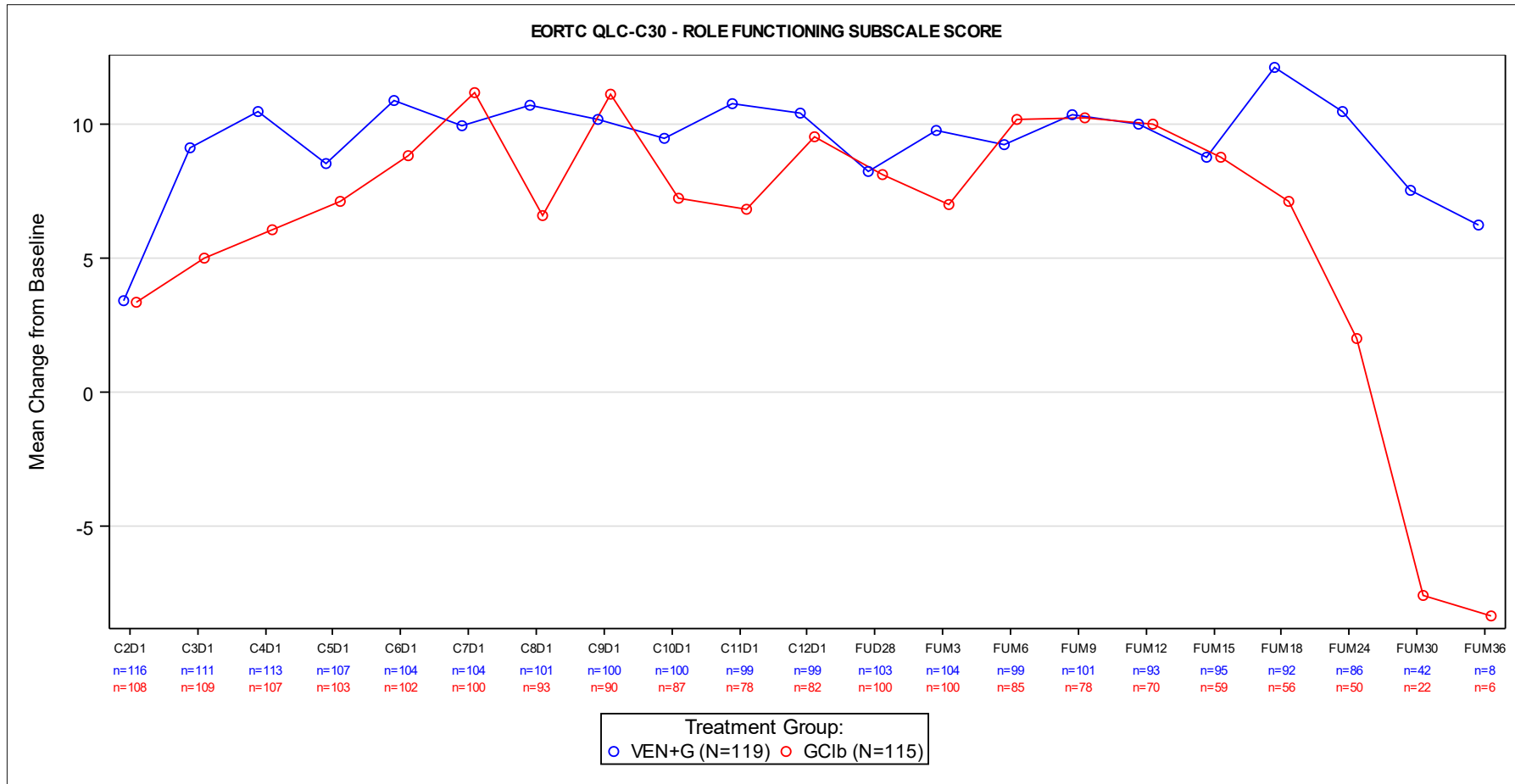


Abbildung 102: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-134: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	27/67 (40,3)	33/73 (45,2)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [8,2; NB]	40,6 [6,7; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,85 [0,50; 1,46] 0,583
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Kognitive Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

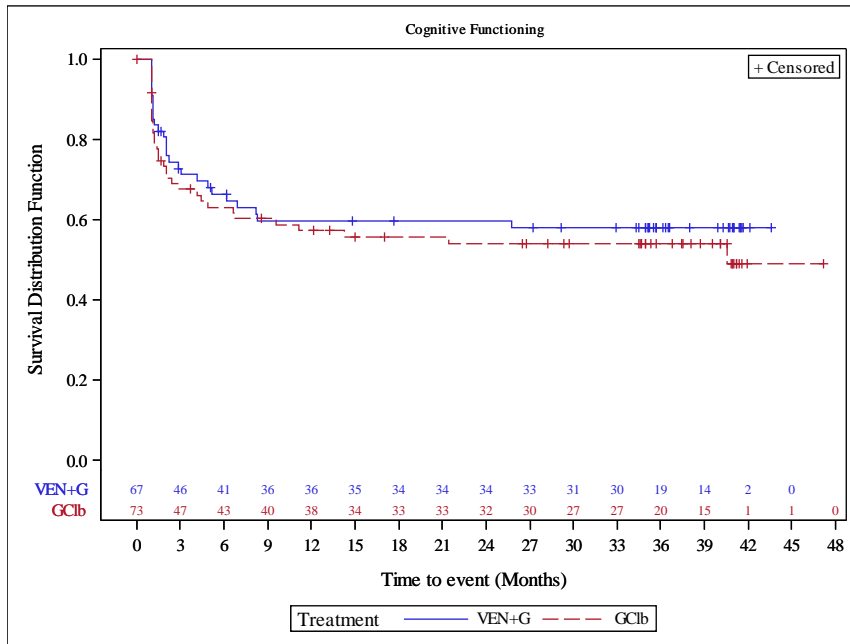


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-135: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	40/67 (59,7)	41/73 (56,2)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	9,7 [5,7; 29,2]	12,2 [3,9; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,07 [0,66; 1,72] 0,786



Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Kognitive Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

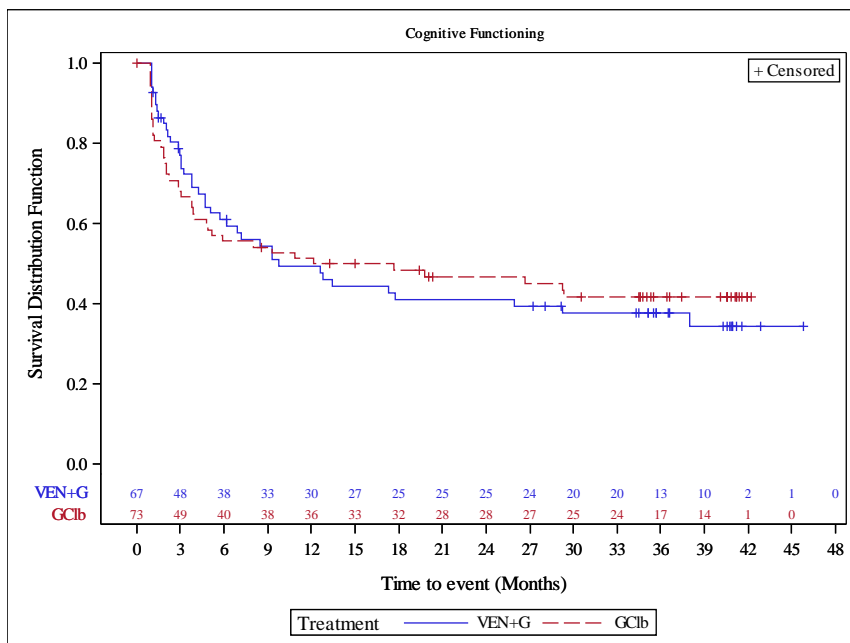


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

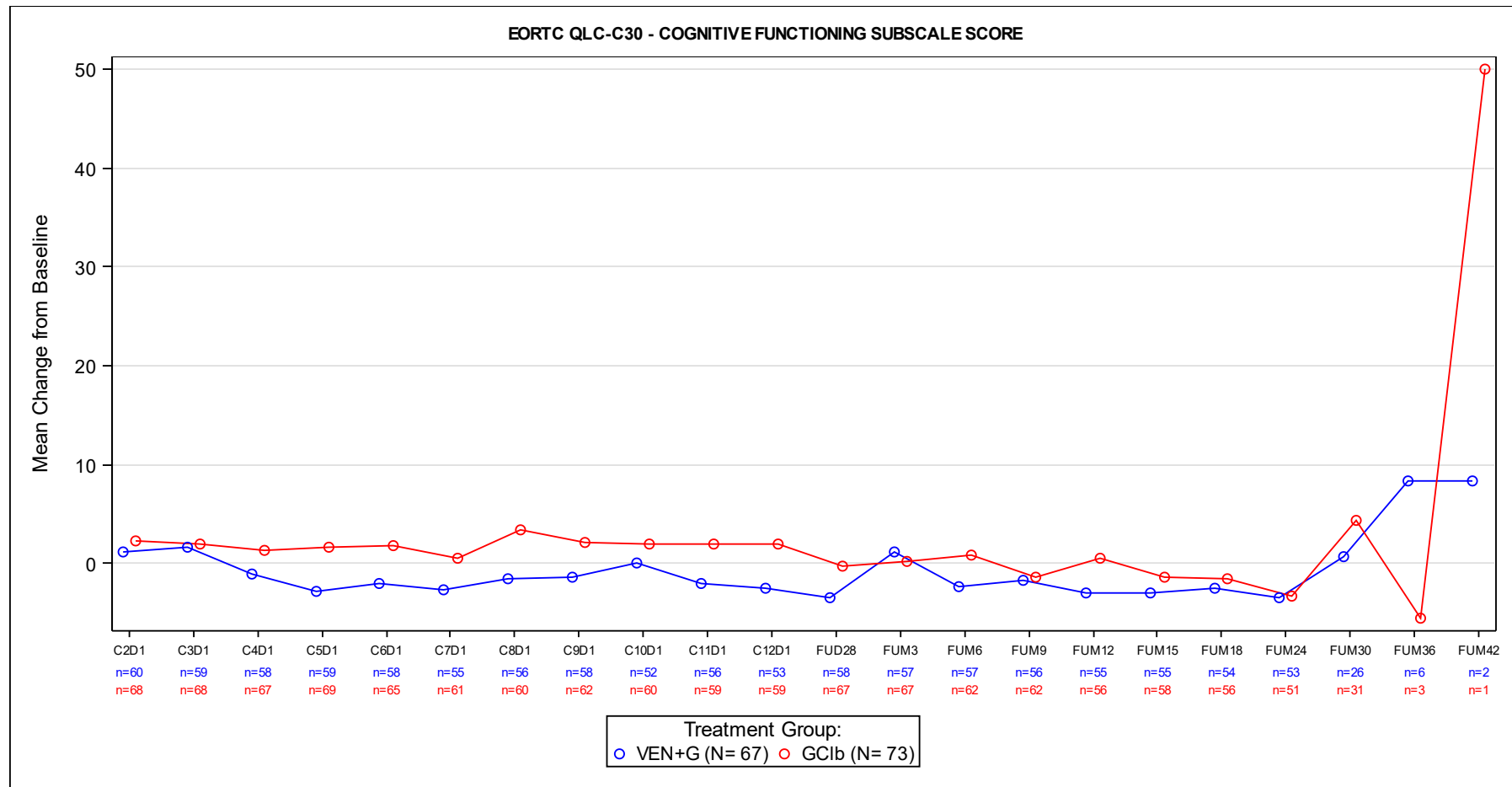


Abbildung 105: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-136: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	52/119 (43,7)	54/115 (47,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [3,4; NB]	NB [4,0; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,94 [0,64; 1,39] 0,741
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Kognitive Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

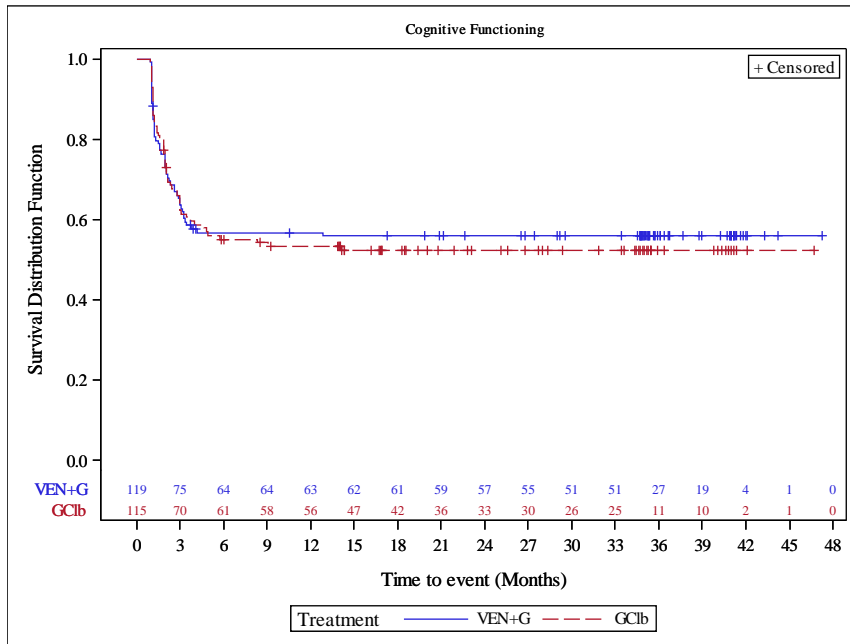


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-137: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	76/119 (63,9)	65/115 (56,5)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	9,4 [5,6; 20,5]	11,3 [6,7; 34,7]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,06 [0,75; 1,49] 0,748

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Kognitive Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

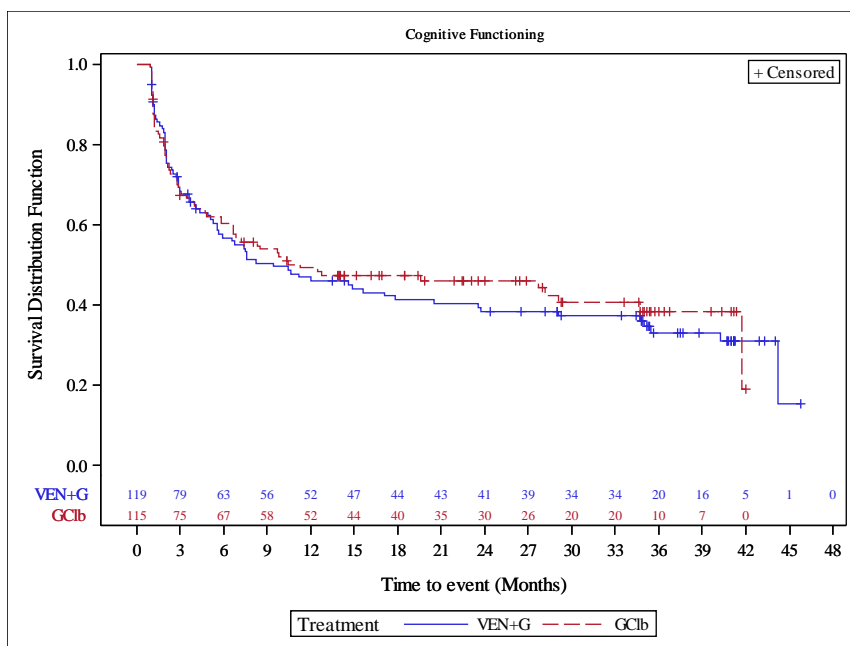


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

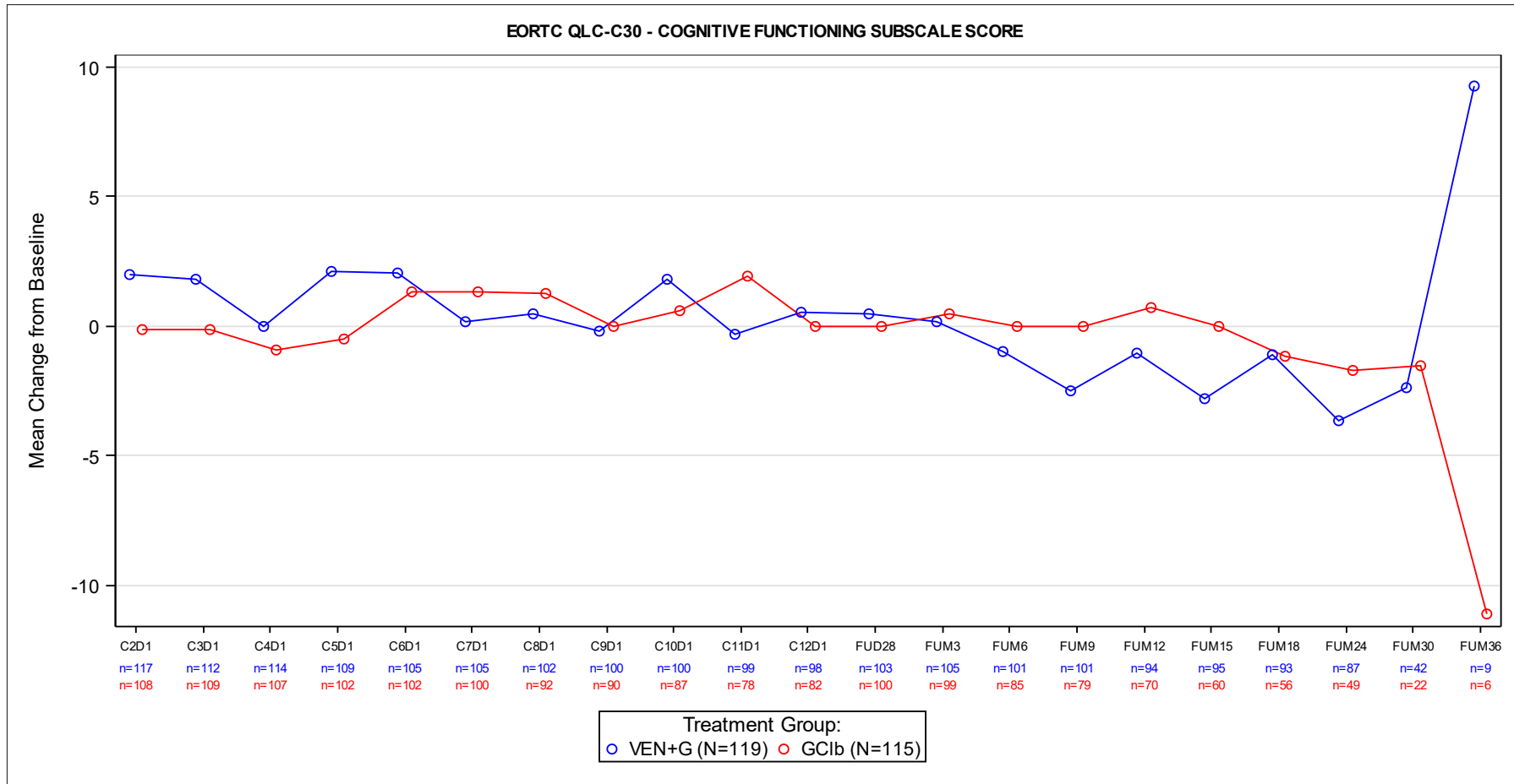


Abbildung 108: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-138: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	34/67 (50,7)	40/73 (54,8)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	17,4 [2,3; NB]	5,6 [2,8; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,88 [0,55; 1,41] 0,642
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Emotionale Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

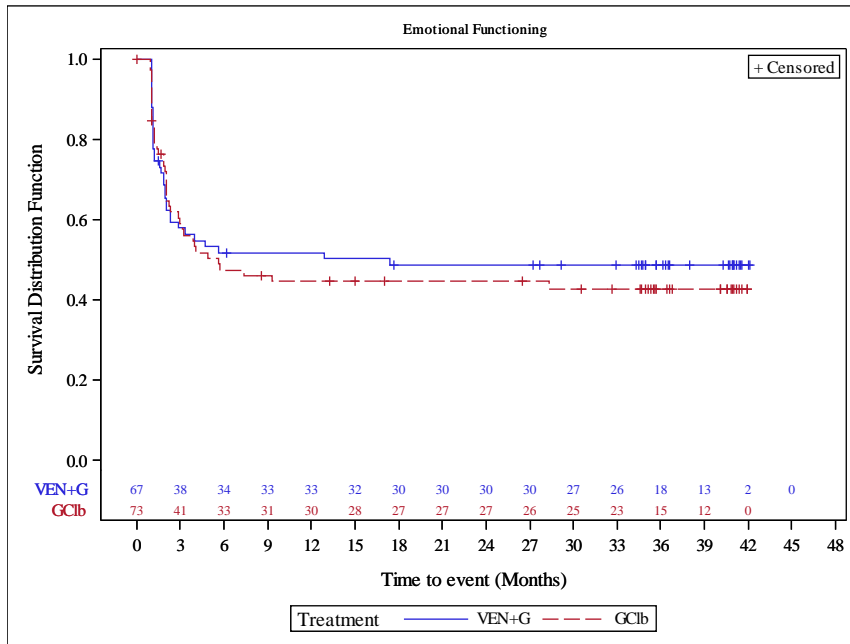


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-139: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	31/67 (46,3)	27/73 (37,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [9,0; NB]	NB [23,8; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,47 [0,84; 2,58] 0,174



Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Emotionale Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G)

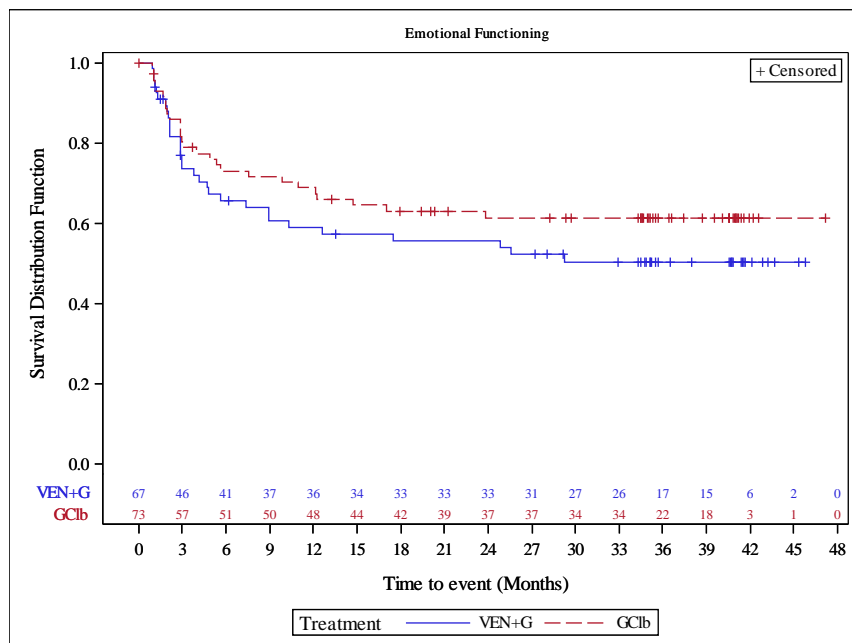


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

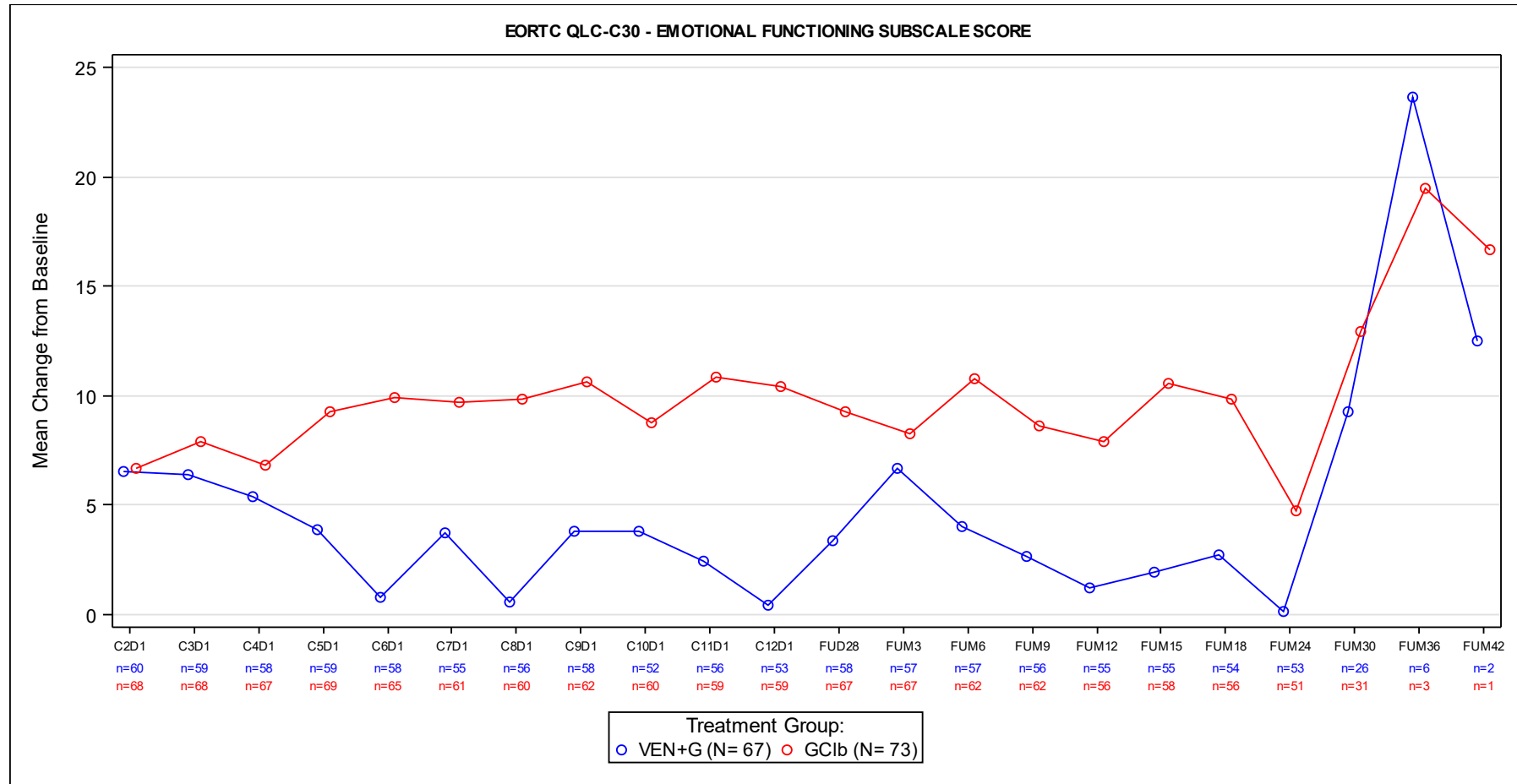


Abbildung 111: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-140: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	64/119 (53,8)	54/115 (47,0)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	9,0 [3,3; NB]	NB [3,7; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,17 [0,81; 1,70] 0,389
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Emotionale Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G)

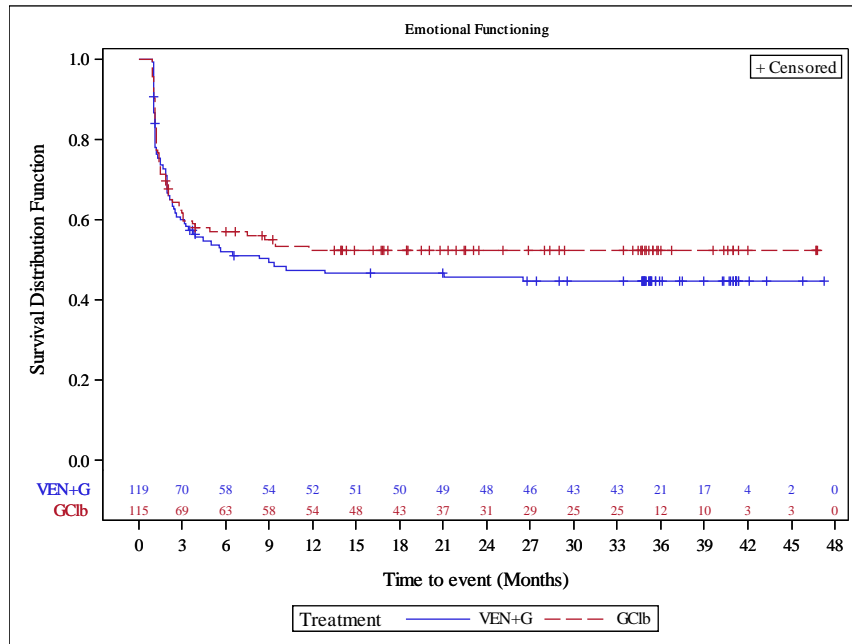


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-141: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	57/119 (47,9)	48/115 (41,7)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	40,2 [23,5; NB]	NB [26,0; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,06 [0,71; 1,57] 0,779

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Emotionale Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G)

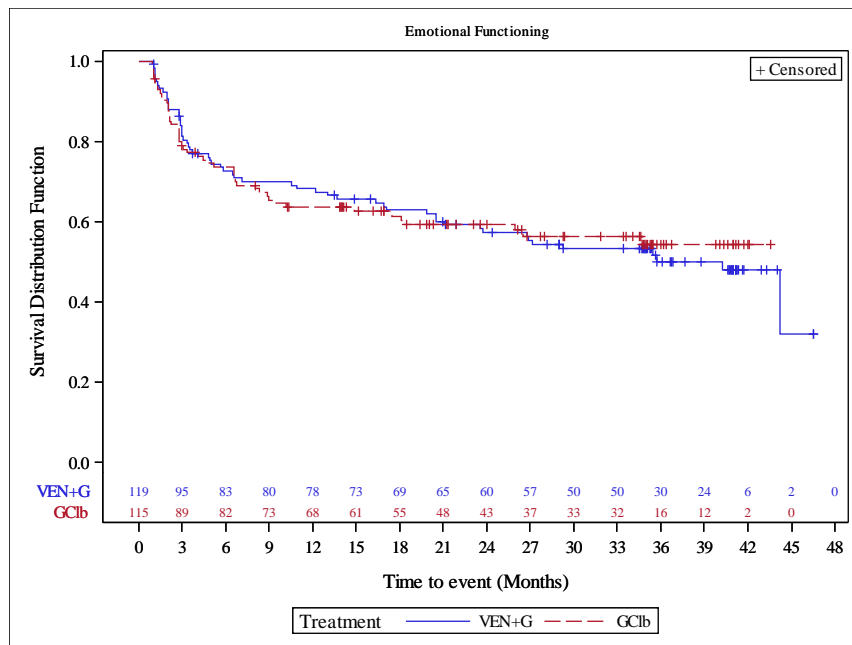


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

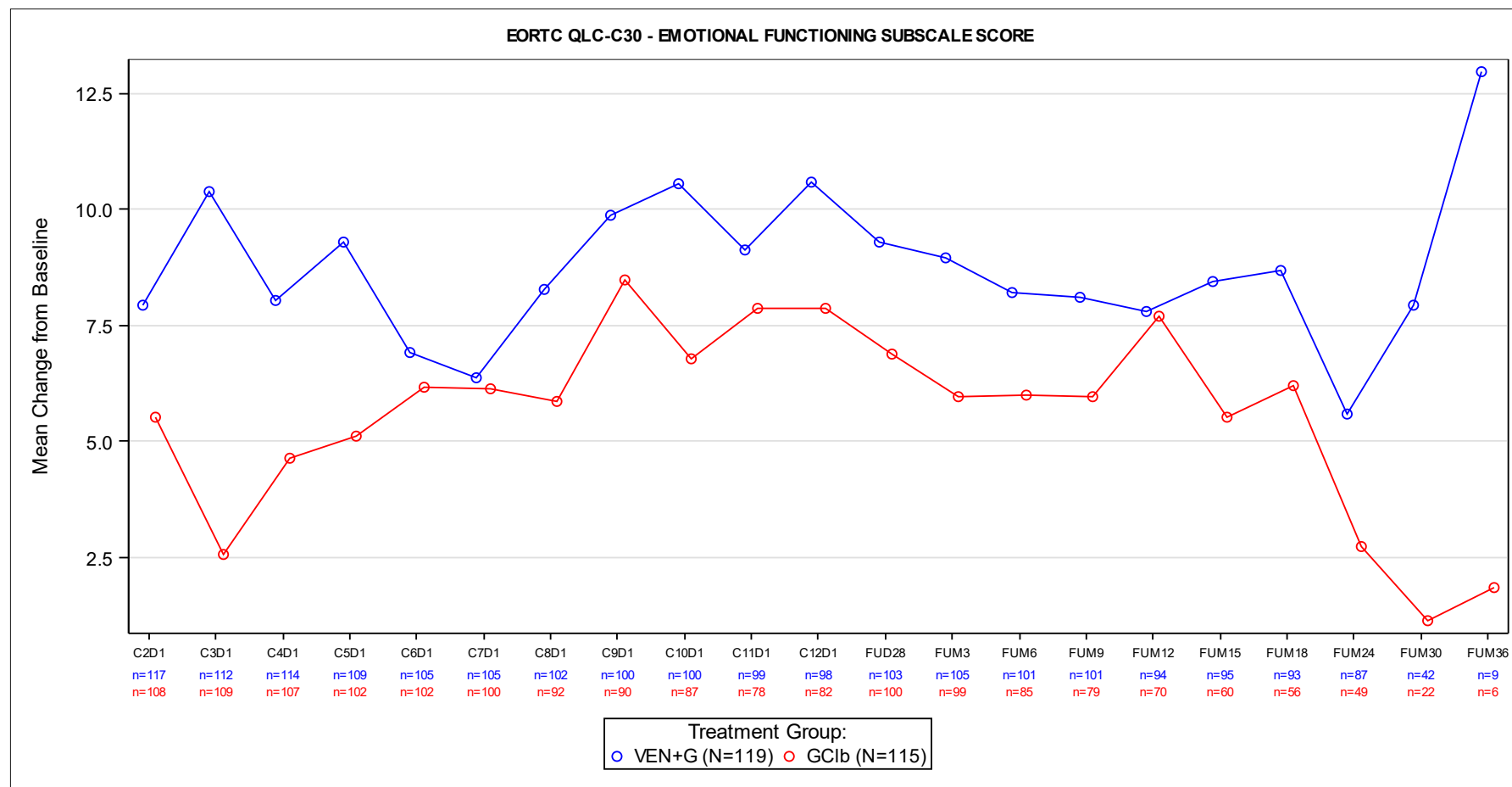


Abbildung 114: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-142: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	30/67 (44,8)	24/73 (32,9)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [4,7; NB]	NB [NB; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,52 [0,88; 2,65] 0,123
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Soziale Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für die Ergebnisse des Datenschnitts 08/2018 siehe Anhang 4-G).

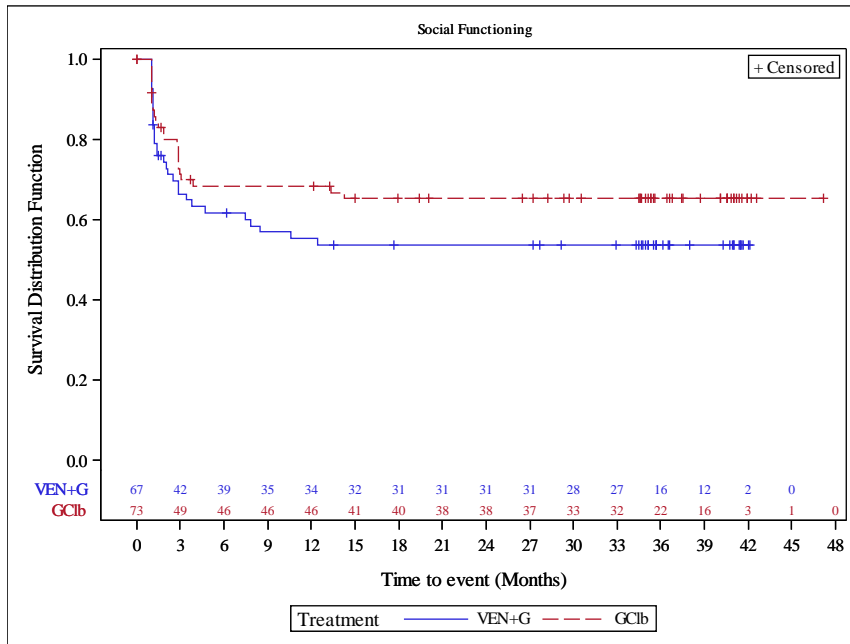


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-143: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	41/67 (61,2)	42/73 (57,5)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	4,9 [3,7; 26,0]	9,4 [4,8; 36,4]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,09 [0,69; 1,73] 0,698



Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der FCR-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Soziale Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für den Datenschnitt 08/2018 siehe Anhang 4-G).

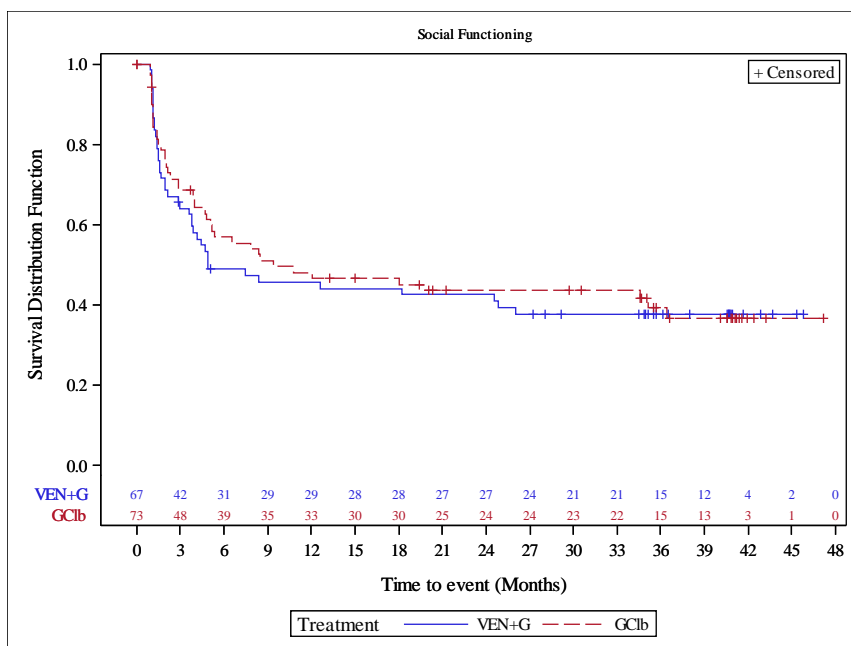


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), FCR ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

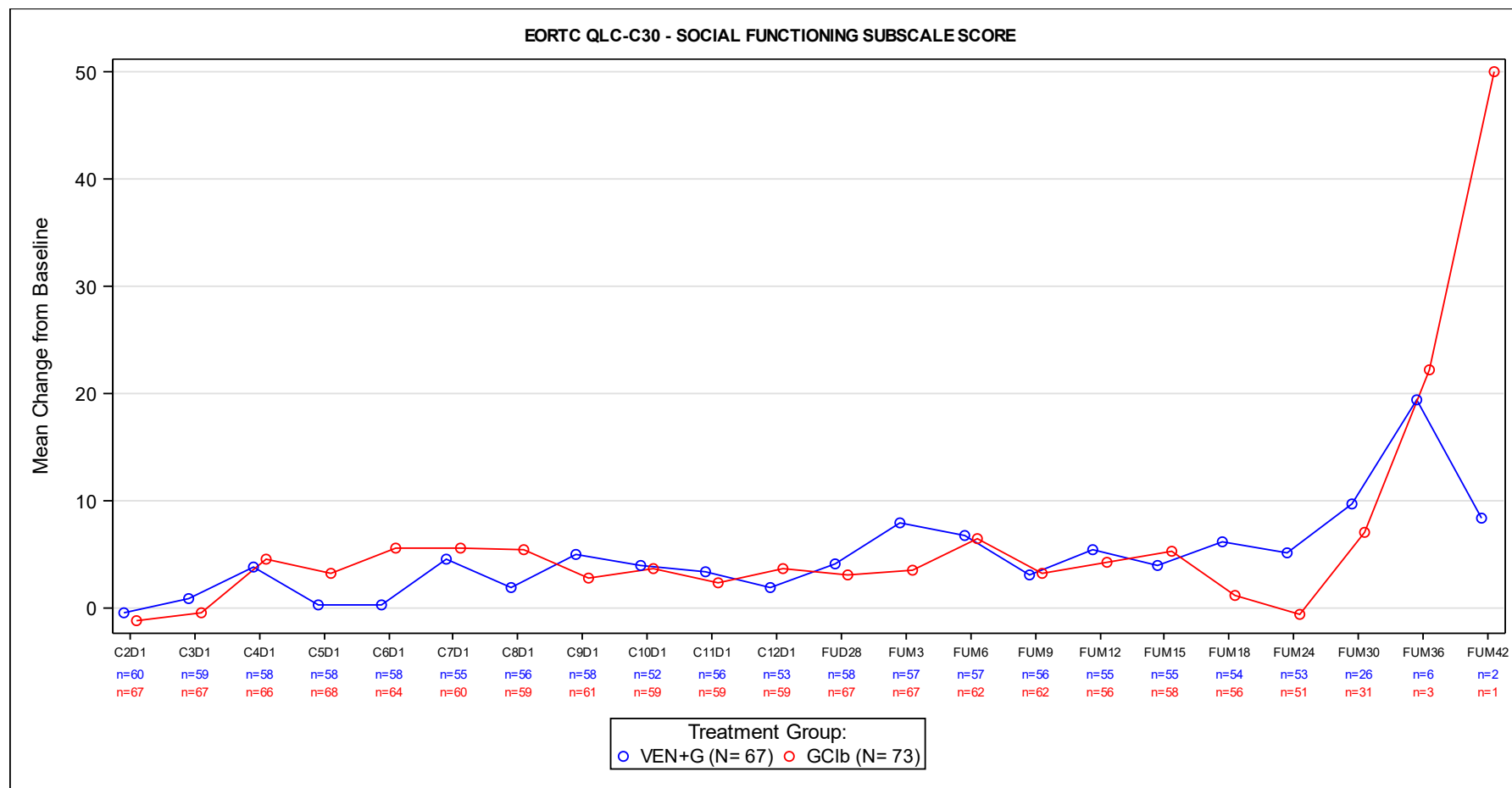


Abbildung 117: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FCR-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-144: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	61/119 (51,3)	51/115 (44,3)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	10,8 [3,8; NB]	NB [5,3; NB]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			1,34 [0,91; 1,96] 0,137
<p>Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region            KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test;</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verbesserung in der Skala Soziale Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für den Datenschnitt 08/2018 siehe Anhang 4-G).

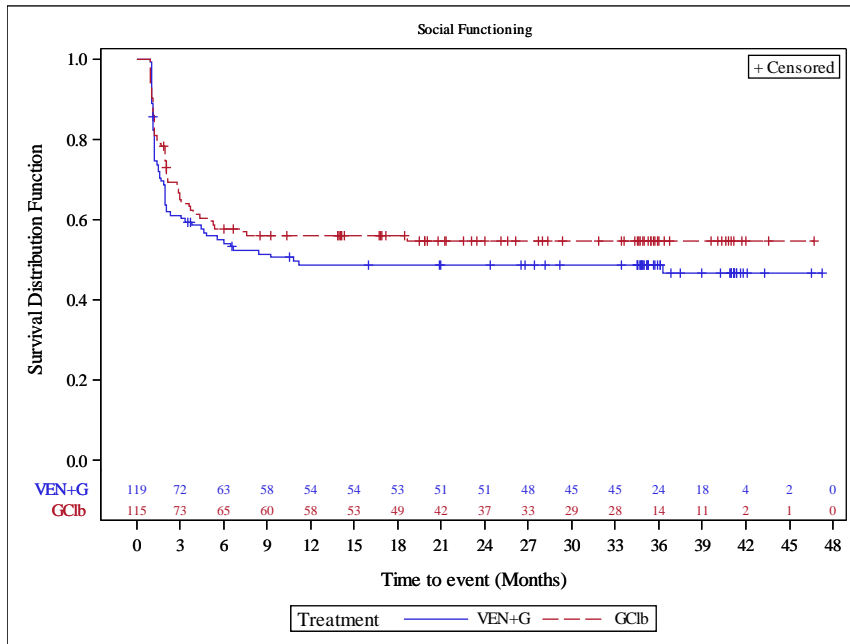


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

Tabelle 4-145: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT-ungeeignet)

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)</b>			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	69/119 (58,0)	66/115 (57,4)	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	12,8 [4,4; 35,4]	7,0 [3,0; 28,9]	
HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)			0,84 [0,59; 1,19] 0,333

Relevante Population	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Analysepopulation: PRO-Population; Stratifizierungsvariablen: Binet-Stadium, geografische Region KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In der CIT-ungeeigneten Population ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala Soziale Funktion in keinem der Datenschnitte ein statistisch signifikantes Ergebnis (für den Datenschnitt 08/2018 siehe Anhang 4-G).

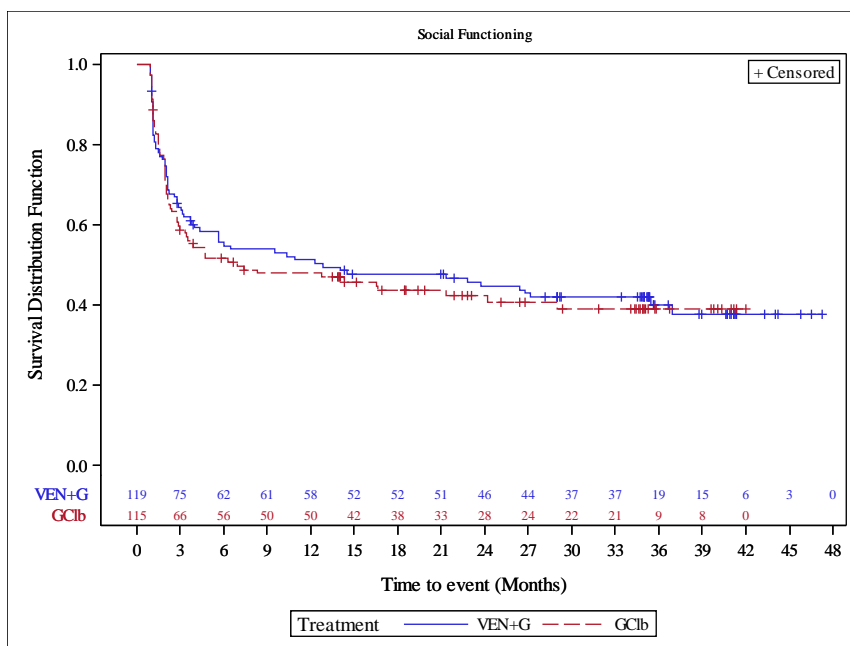


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population (EORTC QLC-C30), CIT ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

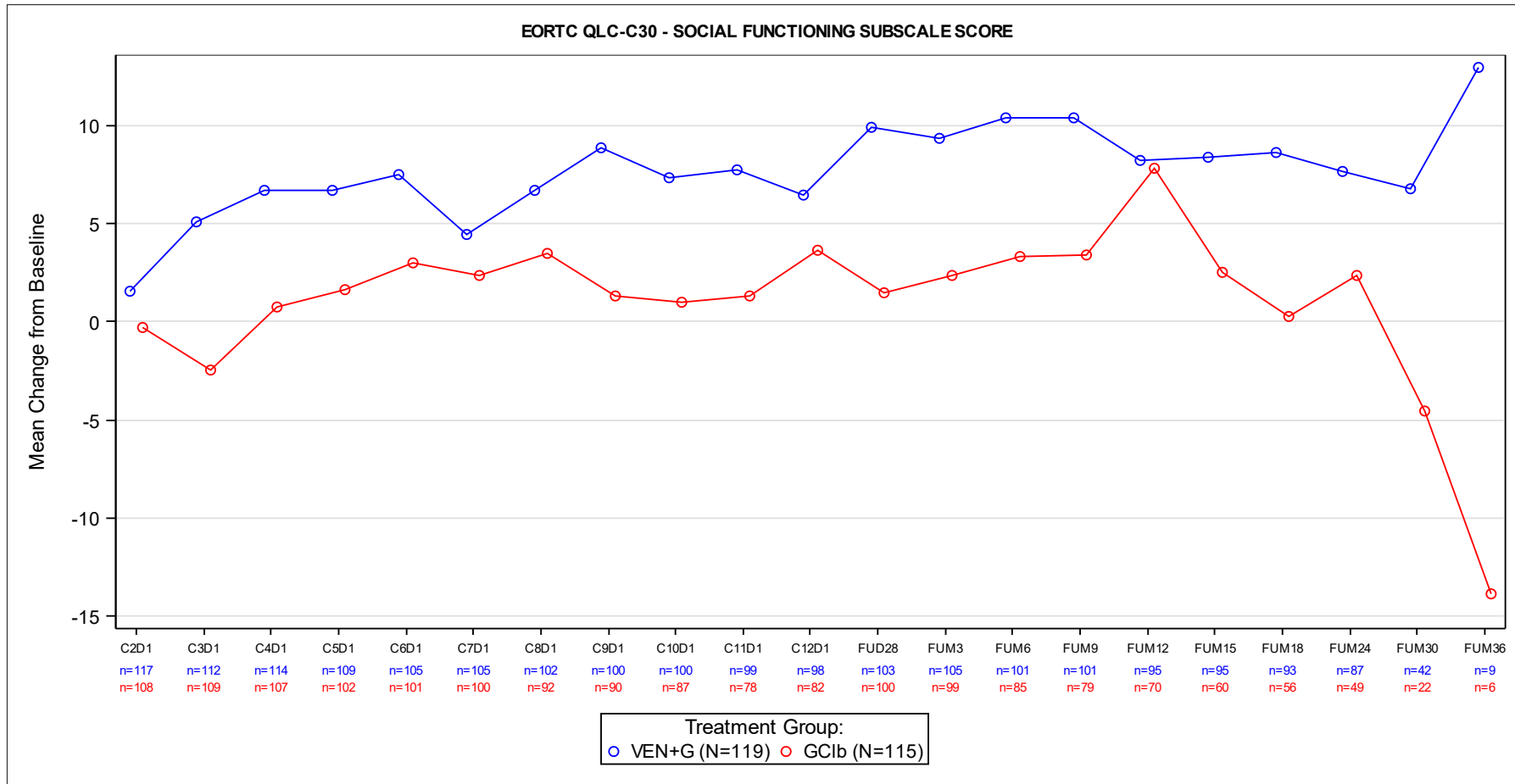


Abbildung 120: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-ungeeignete Population

C: Zyklus; D: Tag; FUM: Follow-up-Monat

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
CLL14	<p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) basierte auf der Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Venetoclax, Chlorambucil oder Obinutuzumab) erhielten, Patienten wurden entsprechend der tatsächlich eingenommen Studienmedikation in Arm A (Ven-Obi) oder Arm B (Clb-Obi) eingeteilt. Falls Patienten in der Kontrollgruppe (Clb-Obi) Venetoclax erhielten, wurden sie in der Safety-Population dem Ven-Obi-Arm zugeteilt. Wurde nur Chlorambucil verabreicht, wurde der Patient im Clb-Obi-Arm analysiert. Falls nur Obinutuzumab verabreicht wurde, wurde der Patient in dem Arm ausgewertet, in den er randomisiert wurde.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 21, die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.0.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die nach Studienbeginn und bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit Venetoclax, Chlorambucil oder Obinutuzumab auftraten. UE mit Grad 3-4 wurden bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studientherapie, Infektionen vom Grad 3-4 bis 2 Jahre nach der letzten Dosis der Studientherapie dokumentiert.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p><b>Jegliche UE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• UE mit CTCAE-Grad <math>&lt; 3</math></li> <li>• UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Häufigste UE nach SOC und PT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigste UE (<math>\geq 10\%</math> der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1\%</math> der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied</li> <li>• Häufigste SUE (<math>\geq 5\%</math> der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1\%</math> der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied</li> <li>• Häufigste UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> (<math>\geq 5\%</math> der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1\%</math> der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied</li> </ul> <p><b>UE von speziellem Interesse</b></p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsindizierte Leberschädigung (einschließlich erhöhter ALT oder AST in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht)</li> <li>• Vermutung der Übertragung eines Infekts durch die Studienmedikation</li> <li>• Neutropenie Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Thrombozytopenie Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Infektionen Grad <math>\geq 3</math> und schwerwiegende Infektionen</li> <li>• Zweite primäre Malignität</li> <li>• Tumorlysesyndrom</li> <li>• Richter-Transformation</li> <li>• Infusionsbedingte Reaktionen Grad <math>\geq 3</math></li> </ul> <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis sowie die unadjustierten Raten (RR, OR, RD) dargestellt. Ein RR kleiner als 1 stellte einen Vorteil zugunsten von Ven-Obi dar.</p> <p>Zusätzlich wurde als Sensitivitätsanalyse das HR der Zeit bis zum ersten Ereignis in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Nur signifikante UE nach SOC und PT und UESI werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.7, nicht signifikante Ergebnisse in Anhang 4-G dargestellt. Der Endpunkt wird für den Datenschnitt 08/2019 dargestellt. Ergänzend werden die Analysen für den Datenschnitt 08/2018 und 01/2019 in Anhang 4-G dargestellt. Da bei der Erfassung der UE keine erkrankungsbezogenen Ereignisse erfasst wurden, wurde keine spezielle Analyse ohne erkrankungsbezogene UE dargestellt (siehe Studienprotokoll Abschnitt 5.3.5.10)</p>
	<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds-Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>

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



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

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL14	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß GCP-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der CLL-Studie nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht identifiziert werden.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für UE als hoch eingestuft.

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

#### 4.3.1.3.1.7.1 Unerwünschte Ereignisse

##### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-148: Ergebnisse für jegliche UE (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
<b>FCR-ungeeignet</b>			
UE	68/70 (97,1) 0,0 [NB; NB]	77/77 (100) 0,0 [NB; NB]	0,97 [0,93; 1,01]; 0,157 0,18 [0,01; 3,75]; 0,266 -0,03 [-0,07; 0,01]; 0,151
SUE	34/70 (48,6) 15,9 [13,4; 19,3]	31/77 (40,3) 23,4 [14,8; 32,1]	1,21 [0,84; 1,74]; 0,312 1,40 [0,73; 2,69]; 0,312 0,08 [-0,08; 0,24]; 0,310
UE mit CTCAE- Grad ≥ 3	57/70 (81,4) 1,0 [0,3; 2,6]	59/77 (76,6) 1,3 [0,2; 5,6]	1,06 [0,90; 1,26]; 0,474 1,34 [0,60; 2,98]; 0,477 0,05 [-0,08; 0,18]; 0,473
UE mit CTCAE- Grad < 3	67/70 (95,7) 0,0 [0,0; 0,1]	73/77 (94,8) 0,0 [NB; NB]	1,01 [0,94; 1,09]; 0,795 1,22 [0,26; 5,67]; 0,796 0,01 [-0,06; 0,08]; 0,795
UE, die zum Behandlungs- abbruch führten <sup>a</sup>	10/70 (14,3) NB [NB; NB]	12/77 (15,6) NB [NB; NB]	0,92 [0,42; 1,99]; 0,826 0,90 [0,36; 2,42]; 0,826 -0,01 [-0,13; 0,10]; 0,825
UE, die zum Tod führten	5/70 (7,1) 16,4 [16,2; 29,2]	1/77 (1,3) NB [NB; NB]	5,50 [0,66; 45,94]; 0,115 5,85 [0,67; 51,33]; 0,111 0,06 [-0,01; 0,12]; 0,080

Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
<p>a: Abbruch mind. einer Behandlung</p> <p>Analysepopulation: Safety-Population; Analysezeitpunkt für RR, ORR, RD: Follow-up Tag 28</p> <p>KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); OR, RR, RD basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD</p> <p>CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

In der FCR-ungeeigneten Population zeigten sich in allen übergeordneten Endpunkten der Kategorie unerwünschte Ereignisse sowohl im Hauptdatenschnitt von 08/2019 als auch im ergänzend dargestellten Datenschnitt von 08/2018 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (für den Datenschnitt 08/2018 siehe Anhang 4-G). Von den UE die zum Tod führten, wurden 5 von 6 Ereignisse durch den Prüfarzt nicht der Studienmedikation zugeordnet. Ein Ereignis im Ven-Obi-Arm wurde nach Prüfarzt Venetoclax zugeordnet, wohingegen 4 Ereignisse im Ven-Obi-Arm nach Prüfarzt nicht der Prüfmedikation zugeordnet wurden. Die meisten Ereignisse traten zu einem späteren Zeitpunkt der Beobachtung, im Mittel nach ca. 1 Jahr nach Beendigung der Therapie auf.

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-149: Ergebnisse für jegliche UE (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
<b>CIT-ungeeignet</b>			
UE	120/129 (93,0) 0,0 [NB; NB]	126/127 (99,2) 0,0 [NB; NB]	0,94 [0,89; 0,99]; 0,011 0,0,11 [0,01; 0,85]; 0,034 -0,06 [-0,11; -0,02]; 0,009
SUE	71/129 (55,0) 13,9 [10,4; 20,3]	59/127 (46,5) 16,6 [11,8; 21,2]	1,19 [0,93; 1,51]; 0,172 1,41 [0,86; 2,31]; 0,170 0,09 [-0,04; 0,21]; 0,168
UE mit CTCAE- Grad $\geq$ 3	99/129 (76,7) 1,9 [0,7; 3,3]	97/127 (76,4) 2,2 [0,5; 4,4]	1,01 [0,88; 1,15]; 0,945 1,02 [0,57; 1,82]; 0,945 0,00 [-0,10; 0,11]; 0,945
UE mit CTCAE- Grad $<$ 3	112/129 (86,8) 0,0 [0,0; 0,1]	116/127 (91,3) 0,0 [0,0; 0,1]	0,95 [0,87; 1,04]; 0,248 0,63 [0,28; 1,39]; 0,250 -0,05 [-0,12; 0,03]; 0,245
UE, die zum Behandlungs- abbruch führten <sup>a</sup>	22/129 (17,1) NB [NB; NB]	23/127 (18,1) NB [NB; NB]	0,94 [0,55; 1,60]; 0,824 0,93 [0,49; 1,77]; 0,824 -0,01 [-0,10; 0,08]; 0,824
UE, die zum Tod führten	12/129 (9,3) 30,7 [16,7; 35,1]	9/127 (7,1) 21,2 [14,8; 24,5]	1,31 [0,57; 3,01]; 0,520 1,35 [0,55; 3,31]; 0,520 0,02 [-0,05; 0,09]; 0,518
<p>a: Abbruch mind. einer Behandlung</p> <p>Analysepopulation: Safety-Population; Analysezeitpunkt für RR, ORR, RD: Follow-up Tag 28</p> <p>KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); OR, RR, RD basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Für die CIT-ungeeignete Population zeigte sich im Hauptdatenschnitt von 08/2019 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi zwischen den Behandlungssarmen

für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Dieser Unterschied war auch im Datenschnitt 08/2018 statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (siehe Anhang 4-G). Für alle weiteren Endpunkte der Kategorie zeigten sich in beiden Datenschnitten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

#### 4.3.1.3.1.7.2 Häufigste unerwünschte Ereignisse

##### Häufigste UE

##### *FCR-ungeeignete Population*

Tabelle 4-150: Ergebnisse für häufigste UE (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
<b>FCR-ungeeignet</b>			
<b>Häufigste UE (<math>\geq 10</math> % der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1</math> % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied</b>			
Diarrhö (PT)	19/70 (27,1) NB [NB; NB]	10/77 (13,0) NB [NB; NB]	2,09 [1,04; 4,18]; 0,037 2,50 [1,07; 5,83]; 0,035 0,14 [0,01; 0,27]; 0,031
Pyrexie (PT)	15/70 (21,4) 26,5 [NB; NB]	7/77 (9,1) NB [NB; NB]	2,36 [1,02; 5,44]; 0,045 2,73 [1,04; 7,15]; 0,041 0,12 [0,01; 0,24]; 0,037
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	27/70 (38,6) NB [9,3; NB]	17/77 (22,1) NB [NB; NB]	1,75 [1,05; 2,92]; 0,033 2,22 [1,08; 4,56]; 0,031 0,17 [0,02; 0,31]; 0,028
Analysepopulation: Safety-Population; Analysezeitpunkt für RR, ORR, RD: Follow-up Tag 28			
KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); OR, RR, RD basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD			
FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell gingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; OR: Odds-Ratio; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis			

Für die häufigsten UE nach SOC/PT zeigten sich in der FCR-ungeeigneten Population im Datenschnitt 08/2019 für die Mehrheit SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede

zwischen den Studienarmen (vgl. Anhang 4-G). Bei 33 Tests auf Signifikanz ergaben sich 3 statistisch signifikante Unterschiede (9,1 %).

Für den PT Diarrhö zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 2,09 (95 %-KI; p-Wert: [1,04; 4,18]; 0,037). Die meisten Ereignisse im Ven-Obi-Arm waren dabei nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend (16 von 19) und führten nicht zum Abbruch der gesamten Studienmedikation. In der Diarrhö-Skala des EORTC QLQ-C30 gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5.1, Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101).

Für den PT Pyrexie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 2,36 (95 %-KI; p-Wert: [1,02; 5,44]; 0,045). Im Vergleich zu Clb-Obi trat unter Ven-Obi häufiger Pyrexie auf. In beiden Behandlungsarmen wurden diese in einem vergleichbaren hohen Anteil an Patienten mit Pyrexie-Ereignissen als nicht schwerwiegend eingestuft (13 von 15 Patienten unter Ven Obi, 6 von 7 Patienten unter Clb-Obi). Keines der Ereignisse war schwer oder führte zum Abbruch der gesamten Studienmedikation.

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 1,75 (95 %-KI; p-Wert: [1,05; 2,92]; 0,033). Im Vergleich zu Clb-Obi kam es unter Ven-Obi häufiger zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Ein überwiegender Anteil an Patienten hatte nicht schwere Ereignisse (25 von 27 Patienten unter Ven-Obi und 15 von 17 Patienten unter Clb Obi). Keines der Ereignisse war schwerwiegend oder führte zum Abbruch der gesamten Studienmedikation.

Insgesamt werden die beschriebenen Unterschiede daher insgesamt als nicht mehr als geringfügig und damit als nicht fazitrelevant eingestuft.

Im Datenschnitt 08/2018 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum (siehe Anhang 4-G). Diese Signifikanz war im Datenschnitt 08/2019 nicht mehr vorhanden.

### ***CIT-ungeeignete Population***

In der CIT-ungeeigneten Population zeigten sich für die häufigsten UE nach SOC/PT statistisch signifikante Unterschiede bei Diarrhö zuungunsten von Ven-Obi zum Datenschnitt 08/2018 (siehe Anhang 4-G). Der Unterschied war zum Datenschnitt 08/2019 nicht mehr statistisch signifikant (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,59 [0,98; 2,59]; 0,060). In allen weiteren UE nach SOC/PT zeigten sich im Datenschnitt 08/2019 keine signifikanten Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

**Häufigste SUE:*****FCR-ungeeignete Population***

Es zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse für SUE ( $\geq 5\%$  der Patienten oder  $\geq 1\%$  der Patienten, aber mindestens 10 in einem Studienarm) (Anhang 4-G).

***CIT-ungeeignete Population***

Es zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse für SUE ( $\geq 5\%$  der Patienten oder  $\geq 1\%$  der Patienten, aber mindestens 10 in einem Studienarm) (Anhang 4-G).

**Schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ :*****FCR-ungeeignete Population***

Es zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$  der Patienten oder  $\geq 1\%$  der Patienten, aber mindestens 10 in einem Studienarm) (Anhang 4-G).

***CIT-ungeeignete Population***

Tabelle 4-151: Ergebnisse für häufigste UE (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
<b>CIT-ungeeignet</b>			
<b>Häufigste UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> (<math>\geq 5\%</math> der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1\%</math> der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied</b>			
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (SOC)	17/129 (13,2) 25,8 [14,5; 31,8]	7/127 (5,5) NB [NB; NB]	2,39 [1,03; 5,57]; 0,043 2,60 [1,04; 6,51]; 0,041 0,08 [0,01; 0,15]; 0,033
Analysepopulation: Safety-Population; Analysezeitpunkt für RR, ORR, RD: Follow-up Tag 28; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); OR, RR, RD basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD CIT: Chemoimmuntherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis			

Für die häufigsten UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC/PT zeigten sich in der CIT-ungeeigneten Population im Datenschnitt 08/2019 für die Mehrheit des SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (vgl. Anhang 4-G). Bei 17 Tests auf Signifikanz ergab sich 1 statistisch signifikanter Unterschied (5,9 %).

Es zeigte sich in der CIT-ungeeigneten Population zum Datenschnitt 08/2019 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ven-Obi für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,39 [1,03; 5,57]; 0,043). Zum Datenschnitt 08/2018 zeigte sich dieser statistisch signifikante Unterschied ebenfalls (siehe Anhang 4-G). Die Ereignisse führten in keinem Fall zum Abbruch der gesamten Studienmedikation und waren gut kontrollierbar und verbesserten sich im Laufe der Behandlung. Auch in den Skalen zur Lebensqualität (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.6) war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline über die Beobachtungsdauer lediglich gering. In der Gesamtschau lässt sich schließen, dass die in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aufgetretenen Ereignisse die Lebensqualität der Patienten nicht maßgeblich beeinträchtigten.

#### **4.3.1.3.1.7.3 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse**

##### **FCR-ungeeignete Population**

Für alle unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich in der FCR-ungeeigneten Population keine statistisch signifikanten Ergebnisse (Anhang 4-G).

##### **CIT-ungeeignete Population**

Für alle unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich in der CIT-ungeeigneten Population keine statistisch signifikanten Ergebnisse (Anhang 4-G).

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.



#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen sowie weitere Angaben zur Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte gemäß Abschnitt 4.2.5.5 dargestellt.

Die folgenden Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen sind im Rahmen der Subgruppenanalysen für die CLL14-Studie gemäß Dossiervorlage gefordert:

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Geografische Region (USA/Kanada/Zentralamerika, Australien/Neuseeland/Asien, Westeuropa, Zentral-/Osteuropa, Lateinamerika)
- Binet-Stadium (A, B, C)

Auf die Analysen von Zentrumseffekten wurde aufgrund der großen Anzahl an Zentren (130 Zentren) mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in der vorliegenden Studie verzichtet. Da die CLL14-Studie in 21 Ländern durchgeführt wurde, wurde auf die Darstellung der Ländereffekte ebenso verzichtet. Es wurde davon ausgegangen, dass die getrennte Darstellung nach geografischer Region mögliche Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Patientenpopulation hinreichend abdeckt. Zudem konnte dadurch eine ausreichend große Patientenzahl gewährleistet werden, um valide Aussagen treffen zu können.

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen begründet.

### **Alter**

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde bei 75 Jahren gesetzt (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Dieser Trennpunkt war – zusammen mit dem Trennpunkt 65 Jahre – im SAP präspezifiziert. Da das mediane Alter in der Gesamtpopulation bei 72 Jahren lag, wurde der höhere Trennpunkt gewählt, um ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien zu vermeiden. Außerdem repräsentiert dieses höhere Alter das mediane Erkrankungsalter der CLL-Patienten in der Deutschen Alltagspraxis (72 Jahre bei Männern und 75 Jahre bei Frauen) (16).

### **Geschlecht**

Die Differenzierung des präspezifizierten Faktors Geschlecht erfolgte nach den Kategorien weiblich und männlich.

**Ethnie**

Die Subgruppe Ethnie war mit abweichenden Kriterien präspezifiziert (weiß, Ureinwohner Hawaiis oder Bewohner pazifischer Inseln, Amerikanischer Ureinwohner oder Bewohner Alaskas, Schwarz oder Afroamerikanisch, Unbekannt). Da der Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten weiß war, wurden die anderen Subgruppenkategorien zusammengefasst (weiß vs. nicht weiß), um darstellbare Gruppengrößen zu erhalten.

**IGHV-Mutationsstatus**

Die Differenzierung des Faktors *IGHV*-Mutationsstatus erfolgte präspezifiziert nach den Kategorien mutiert vs. unmutiert. Der *IGHV*-Mutationsstatus stellt einen prognostischen Marker dar. Ein unmutiertes *IGHV*-Gen ist mit einer aggressiveren Form der CLL assoziiert (9, 10). Unter Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie haben Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen eine schlechtere Prognose mit einem kürzeren PFS und einem kürzeren Gesamtüberleben als Patienten mit mutiertem *IGHV*-Gen (6-8, 11-14, 111-113). Dagegen führt die Behandlung mit B-Zell-Rezeptor-Inhibitor-basierten Regimen wie Ibrutinib sowohl bei Patienten mit mutiertem als auch mit unmutiertem *IGHV*-Gen zu ähnlich guten Therapieerfolgen und zeigt eine signifikante Verlängerung des PFS bei Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen im Vergleich zu Chemo- und Chemoimmuntherapien (85-87, 102). Deshalb wurde der *IGHV*-Mutationsstatus in der aktuellen Fassung der Leitlinie der DGHO zur CLL als ein zusätzlicher biologischer Prognosefaktor aufgenommen, der die Therapieentscheidung beeinflusst (16). Es wurde daher untersucht, ob es Unterschiede in den Ergebnissen für die Subgruppenkategorien mutiert vs. unmutiert bezüglich des *IGHV*-Mutationsstatus gab. Für die FCR-ungeeignete Population wurde diese Subgruppe nicht ausgewertet, da laut Populationsdefinition ausschließlich Patienten mit mutiertem *IGHV*-Gen in der Population waren.

**B-Symptome**

B-Symptome können unter anderem ein Anzeichen für einen Progress darstellen. Sie waren im SAP als Subgruppen präspezifiziert. Nachfolgend wurden die einzelnen B-Symptome (Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fieber) als Subgruppen ausgewertet.

**TLS-Risikokategorie**

TLS wurde berichtet bei der Behandlung mit Venetoclax sowie Obinutuzumab. Die im SAP präspezifizierten Subgruppenkategorien niedrig, medium und hoch wurden dargestellt.

**CIRS-Score**

Der CIRS-Score wurde mit Trennpunkt 6 als Teil der Einschlusskriterien der CLL14-Studie aufgeführt. Ein CIRS-Score von 6 oder größer wird bei multiplen koexistierenden Komorbiditäten erreicht und dient damit als geeigneter präspezifizierter Trennpunkt für die Subgruppenkategorien.

**Geschätzte Kreatinin-Clearance**

Die glomeruläre Filtrationsrate gilt als akzeptables Surrogat für die Abnahme der funktionalen Organreserve (19). Diese kann durch die Kreatinin-Clearance geschätzt werden. Die Kreatinin-Clearance kann einen Aufschluss darüber geben, wie fit die in die Studie eingeschlossenen

Patienten waren. Der Trennpunkt von  $< 70$  mL/min vs.  $\geq 70$  mL/min war präspezifiziert. Er entspricht den Angaben in der Fludarabin-Fachinformation, welche die Gabe einer vollen Dosis auf Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $> 70$  mL/min begrenzt (90).

### **TP53-Mutation**

Die Differenzierung erfolgte nach den präspezifizierten Kategorien mutiert und unmutiert. Eine besonders ungünstige Prognose geht u. a. mit der *TP53*mut einher, daher werden diese Patienten als Hochrisikopatienten eingruppiert (18, 60). Die schlechte Prognose bei Vorliegen von *TP53*-Aberrationen wird bei Betrachtung des Gesamtüberlebens deutlich: Dieses liegt bei neu diagnostizierten, nicht vorbehandelten Patienten bei 3 – 5 Jahren. Nur etwa 30 % der Patienten sind nach 10 Jahren noch am Leben, was einer ungefähr 70 %igen Reduktion der Überlebenschancen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung entspricht (114, 115). Die Behandlung von Patienten mit *TP53*-Aberrationen mit Chemo- oder Chemoimmuntherapien zeigt schlechte Therapieergebnisse, nur wenige Patienten erreichen eine vollständige Remission (7, 11, 111, 112). Deshalb gehören *del(17p)* und *TP53*mut zu den genomischen Aberrationen bei CLL, die für Therapieentscheidungen relevant sind und somit Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden haben (16, 60, 84, 116). Für die FCR-ungeeignete Population wurde diese Subgruppe nicht berechnet, da das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen einer *TP53*-Mutation in die Definition dieser Population eingeflossen ist und alle Patienten *TP53*unmut waren.

### **Zytogenetische Anomalien**

Die zytogenetischen Anomalien waren in die präspezifizierten Kategorien *del(17p)*, *del(11q)*, *del(13)*, Trisomie 12, nicht *del(17p)/del(11q)/del(13q)/Trisomie 12* eingeteilt. Dies sind die am häufigsten vorkommenden genetischen Aberrationen in der CLL. Deletionen des kurzen Arms von Chromosom 17 betreffen in fast allen Fällen auch die Chromosomenbande 17p13, auf der *TP53*, das Gen des Tumorsuppressorproteins p53, liegt (117). Deshalb ist die prognostische Bedeutung von *del(17p)* mit der oben beschriebenen *TP53*-Mutation gleich zu setzen. Da in Teilpopulation II laut Definition nur Patienten ohne *del(17p)* aufgenommen wurden, wurde die Kategorie in dieser Teilpopulation nicht berücksichtigt. Da Patienten mehreren zytogenetischen Anomalien unterliegen können, wurde zur Definition der Subgruppenpopulationen folgende Hierarchisierung genutzt: 1. *del(17p)*, 2. *del(11q)*, 3. Trisomie 12, 4. *del(13)*, 5. nicht *del(17p)/del(11q)/del(13q)/Trisomie 12*. Ein Patient fällt beispielsweise immer in die Subgruppe *del(17p)*, wenn er eine solche Deletion aufweist, unabhängig davon, ob noch weitere Deletionen/Trisomien vorhanden sind.

### **Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin**

Einige Studien weisen darauf hin, dass Serum-Marker wie unter anderem das  $\beta$ 2-Mikroglobulin eine Prognose des Gesamtüberlebens oder des PFS erlauben (18). Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin gehört zusammen mit *TP53*-Status (*del(17p)* und/oder *TP53*mut), *IGHV*-Mutationsstatus, klinischem Stadium und Alter zu den fünf Hauptparametern des CLL International Prognostic Index (CLL-IPI), um die Patientengruppen mit unterschiedlicher Prognose zu differenzieren (118). Der Trennpunkt ( $\leq 3,5$ ;  $> 3,5$  mg/L) war in der CLL14-Studie präspezifiziert.

**ECOG Performance Status**

Der ECOG-PS stellt einen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben der Patienten dar (119). In der CLL14-Studie war er als Subgruppenvariable mit den Subgruppenkategorien 0, 1 und  $\geq 2$  präspezifiziert.

**Binet-Stadium**

Das Binet-Stadium (Stadium A-C) basiert auf der Anzahl betroffenen lymphatischen Regionen und der Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark (verminderte Erythrozyten- und Thrombozytenzahl) (120). Es war als Stratifizierungsvariable und Subgruppenvariable präspezifiziert (Kategorien A, B und C).

Das Binet-Stadium nach interaktivem stimmbasiertem System (interactive voice response system, IVRS) war ein Stratifizierungsfaktor. Die IVRS-Daten wurden durch den Prüfarzt berichtet und konnten sich von den Daten des Binet-Stadiums, das durch die Programmierung eingeteilt wurde, unterscheiden.

**Region**

Wie in der CLL14-Studie präspezifiziert wurde die Einteilung der geografischen Region in USA/Kanada/Zentralamerika, Australien/Neuseeland/Asien, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa, Lateinamerika übernommen, insbesondere da diese Variable als Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung verwendet wurde. Es wurde davon ausgegangen, dass die getrennte Darstellung nach geografischer Region mögliche Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Patientenpopulation in verschiedenen Zentren/Ländern hinreichend abdeckt.

Die geografische Region nach IVRS war ein Stratifizierungsfaktor. Die IVRS-Daten wurden durch den Prüfarzt berichtet und konnten sich von den Daten der geografischen Region, die durch die Programmierung nach Land eingeteilt wurde, unterscheiden.

**Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung**

Die Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung war eine präspezifizierte Subgruppe mit den Kategorien  $< 3$  Jahre,  $\geq 3$  und  $< 6$  Jahre und  $\geq 6$  Jahre. Die Subgruppe adressiert die Heterogenität der Erkrankungsdynamik von CLL und stellt eine Indikation des klinischen Verlaufs dar. Eine Reihe von prognostischen Faktoren wie del(17p), *IGHV*-Mutationsstatus und Tumorlast kann diesen zeitlichen Verlauf der CLL-Erkrankung beeinflussen und zeigt eine signifikante Korrelation mit der Zeit von der ersten Diagnose bis zur ersten Behandlung (121).

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

Tabelle 4-152: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der FCR-ungeeigneten Population für Mortalität und Morbidität/Symptomatik (Datenschnitt 08/2019)

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zyto genetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>FCR-ungeeignet</b>																	
Gesamtüberleben	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
PFS (nach Prüfarzt)	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
TTNT	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
MRD-Negativität im peripheren Blut	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
MRD-Negativität im Knochenmark	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<p>● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt.</p> <p>○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt.</p> <p>- Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der Populationsdefinition sind in dieser Population nur Patienten einer Subgruppenkategorie zugelassen.</p> <p>CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MRD: minimale Resterkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; TLS: Tumorlysesyndrom; <i>TP53</i>: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung</p>																	

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

Tabelle 4-153: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der CIT-ungeeigneten Population für Mortalität und Morbidität/Symptomatik (Datenschnitt 08/2019)

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zytopogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>CIT-ungeeignet</b>																	
Gesamtüberleben	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PFS (nach Prüfarzt)	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
TTNT	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MRD-Negativität im peripheren Blut	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MRD-Negativität im Knochenmark	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt.</li> <li>○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt.</li> </ul> <p>CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CIT: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MRD: minimale Resterkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; TLS: Tumorlysesyndrom; <i>TP53</i>: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung</p>																	

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

Tabelle 4-154: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der FCR-ungeeigneten Population für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI (Datenschnitt 08/2019)

	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	



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

	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt.</li> <li>○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt.</li> </ul>																	

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

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
- Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der Populationsdefinition sind in dieser Population nur Patienten einer Subgruppenkategorie zugelassen. CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i> : variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; TLS: Tumorlysesyndrom; <i>TP53</i> : Gen des Tumorsuppressorproteins 53																	

Tabelle 4-155: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der CIT-ungeeigneten Population für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI (Datenschnitt 08/2019)

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

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

	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

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

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>MDASI Modul-Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um ≥ 0,98 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt.</li> <li>○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt.</li> </ul> <p>CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CIT: Chemoimmuntherapie; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; TLS: Tumorlysesyndrom; <i>TP53</i>: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>																	

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

Tabelle 4-156: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der FCR-ungeeigneten Population für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 08/2019)

	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytopogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●

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

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt.</li> <li>○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt.</li> <li>- Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der Populationsdefinition sind in dieser Population nur Patienten einer Subgruppenkategorie zugelassen.</li> </ul> <p>CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; TLS: Tumorlysesyndrom; <i>TP53</i>: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>																	

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

Tabelle 4-157: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der CIT-ungeeigneten Population für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 08/2019)

	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

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

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zytopogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt.</li> <li>○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt.</li> </ul> <p>CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CIT: Chemoimmuntherapie; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; TLS: Tumolyse-syndrom; <i>TP53</i>: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>																	

Tabelle 4-158: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der FCR-ungeeigneten Population für unerwünschte Ereignisse (Datenschnitt 08/2019)

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zytopogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>Jegliche UE</b>																	
<b>UE</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●



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

	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytopenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>SUE</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>UE mit CTCAE-Grad &lt; 3</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	○
<b>UE, die zum Tod führten</b>																	
DS 08/2019	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○
<b>Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm)</b>																	
<b>Diarrhö (PT)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>Pyrexie (PT)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>UE von speziellem Interesse</b>																	
<b>Behandlungsindizierte Leberschädigung (einschließlich erhöhter ALT oder AST in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht)</b>																	
DS 08/2019	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○
<b>Vermutung der Übertragung eines Infekts durch die Studienmedikation</b>																	
DS 08/2019	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○
<b>Neutropenie Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>Thrombozytopenie Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●

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

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>Infektionen Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	○	●	○	○
<b>Schwere Infektionen</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	○	●	○	○
<b>Zweite primäre Malignität</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	-	○	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	○	●
<b>Tumorlysesyndrom</b>																	
DS 08/2019	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○
<b>Richter Transformation</b>																	
DS 08/2019	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○
<b>Reaktionen in Verbindung mit einer Infusion Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	●	○	○	-	○	○	●	●	●	○	-	○	○	○	○	○	○
<p>● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und <b>Ergebnisse</b> wurden dargestellt.</p> <p>○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt.</p> <p>- Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der Populationsdefinition sind in dieser Population nur Patienten einer Subgruppenkategorie zugelassen.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TLS: Tumorlysesyndrom; <i>TP53</i>: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																	

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

Tabelle 4-159: Übersicht über die dargestellten Subgruppen in der CIT-ungeeigneten Population für unerwünschte Ereignisse (Datenschnitt 08/2019)

	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>Jegliche UE</b>																	
<b>UE</b>																	
DS 08/2019	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>SUE</b>																	
DS 08/2019	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>UE mit CTCAE-Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>UE mit CTCAE-Grad &lt; 3</b>																	
DS 08/2019	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</b>																	
DS 08/2019	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>UE, die zum Tod führten</b>																	
DS 08/2019	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	○	•
<b>Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm)</b>																	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>																	
DS 08/2019	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	•
<b>UE von speziellem Interesse</b>																	
<b>Behandlungsindizierte Leberschädigung (einschließlich erhöhter ALT oder AST in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht)</b>																	
DS 08/2019	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Vermutung der Übertragung eines Infekts durch die Studienmedikation</b>																	
DS 08/2019	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Neutropenie Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Thrombozytopenie Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

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

	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	<i>TP53</i> -Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>Infektionen Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Schwere Infektionen</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Zweite primäre Malignität</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Tumorlysesyndrom</b>																	
DS 08/2019	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Richter Transformation</b>																	
DS 08/2019	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Reaktionen in Verbindung mit einer Infusion Grad ≥ 3</b>																	
DS 08/2019	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt.</li> <li>○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt.</li> </ul> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CIT: Chemoimmuntherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TLS: Tumorlysesyndrom; <i>TP53</i>: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																	

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-160 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-160: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität/Symptomatik für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>FCR-ungeeignet</b>								
Gesamtüberleben	0,094	0,964	-	-	-	0,994	0,645	1,000
PFS (nach Prüfarzt)	<b>0,001</b>	0,780	-	-	-	0,365	0,404	0,068
TTNT	<b>0,011</b>	0,407	-	-	-	0,975	0,259	0,457
MRD-Negativität im peripheren Blut	0,125	0,632	-	-	-	0,134	0,405	0,413
MRD-Negativität im Knochenmark	0,342	0,520	-	-	-	0,122	0,657	0,534
FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i> : variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MRD: minimale Resterkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung								

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

Tabelle 4-161: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität/Symptomatik für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytopenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>FCR-ungeeignet</b>									
Gesamtüberleben	0,993	0,417	-	0,870	0,994	0,867	1,000	-	0,484
PFS (nach Prüfarzt)	<b>0,028</b>	0,892	-	0,787	0,420	0,272	0,206	-	0,884
TTNT	0,345	0,514	-	0,986	0,093	0,476	0,551	-	0,751
MRD-Negativität im peripheren Blut	0,769	0,564	-	0,114	0,395	0,552	0,925	-	0,622
MRD-Negativität im Knochenmark	0,403	0,910	-	0,139	0,247	0,515	0,931	-	0,505
CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; MRD: minimale Resterkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung									

Für die FCR-ungeeignete Population zeigten sich Signifikanzen für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Alter in den Endpunkten PFS (nach Prüfarzt, p-Werte: 0,001) und Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (p-Wert: 0,011) und im Endpunkt PFS (nach Prüfarzt) für die Subgruppe CIRS-Score (p-Wert: 0,028).

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

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-162: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität/Symptomatik für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>CIT-ungeeignet</b>								
Gesamtüberleben	0,401	0,915	-	0,986	0,702	0,477	0,887	0,393
PFS (nach Prüfarzt)	0,981	0,333	-	0,981	0,860	0,590	0,683	0,141
TTNT	0,902	0,651	-	0,983	0,427	0,769	0,761	0,323
MRD-Negativität im peripheren Blut	0,193	0,878	-	0,722	0,685	0,177	0,840	0,709
MRD-Negativität im Knochenmark	0,631	0,673	-	0,991	0,704	0,828	0,409	0,791
CIT: Chemoimmuntherapie; <i>IGHV</i> : variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MRD: minimale Resterkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung								

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

Tabelle 4-163: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität/Symptomatik für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>CIT-ungeeignet</b>									
Gesamtüberleben	0,130	0,348	0,942	0,582	0,494	0,416	0,498	0,751	0,838
PFS (nach Prüfarzt)	0,492	0,182	0,153	<b>0,047</b>	0,392	0,946	0,061	0,774	0,720
TTNT	0,399	0,380	0,153	0,196	0,858	0,973	0,268	0,518	0,705
MRD-Negativität im peripheren Blut	<b>0,039</b>	<b>0,013</b>	0,867	0,060	0,402	0,897	0,277	0,557	0,549
MRD-Negativität im Knochenmark	0,719	<b>0,030</b>	0,929	0,203	0,297	0,693	0,339	0,365	0,474
CIT: Chemoimmuntherapie; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MRD: minimale Resterkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung									

Für die CIT-ungeeignete Population zeigten sich Signifikanzen für eine Effektmodifikation für den Endpunkt PFS nach Prüfarzt in der Subgruppe zytogenetische Anomalien (p-Wert: 0,047), für den Endpunkt MRD-Negativität im peripheren Blut in den Subgruppen CIRS-Score (p-Wert: 0,039) und Kreatinin-Clearance (p-Wert: 0,013) und für den Endpunkt MRD-Negativität im Knochenmark in der Subgruppe Kreatinin-Clearance (p-Wert: 0,030).



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

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-164: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>FCR-ungeeignet</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelsymptome</b>								
<b>Erschöpfung (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,741	0,608	-	-	-	0,634	0,759	0,894
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,889	0,728	-	-	-	0,462	0,768	0,306
<b>Übelkeit und Erbrechen (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,865	0,056	-	-	-	0,398	0,932	0,493
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,251	0,135	-	-	-	0,594	0,923	0,915
<b>Schmerzen (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,807	0,813	-	-	-	0,095	0,843	0,356

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,093	0,126	-	-	-	0,230	0,636	0,656
<b>Atemlosigkeit (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,272	0,599	-	-	-	0,688	0,564	0,458
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,864	0,813	-	-	-	0,312	0,448	0,517
<b>Appetitlosigkeit (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,977	0,585	-	-	-	0,122	0,200	0,533
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,488	0,147	-	-	-	0,145	0,650	0,980
<b>Schlaflosigkeit (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,371	0,129	-	-	-	0,163	0,875	0,530
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,381	0,617	-	-	-	0,856	0,667	0,815

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>Verstopfung (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,501	0,223	-	-	-	0,238	0,462	0,719
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,358	0,622	-	-	-	0,337	0,095	0,476
<b>Diarrhö (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,118	0,972	-	-	-	0,326	0,921	0,915
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,247	0,323	-	-	-	0,705	0,281	0,075
<b>EQ-5D-VAS (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	0,555	0,810	-	-	-	0,701	0,970	0,240
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	0,540	0,276	-	-	-	0,096	0,869	0,097
<b>MDASI</b>								
<b>Symptom-Beeinträchtigung (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,955	0,890	-	-	-	0,057	0,598	0,081

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,600	0,082	-	-	-	0,448	0,736	0,897
<b>Symptom-Schweregrad (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,930	0,257	-	-	-	0,072	0,403	0,162
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,921	0,234	-	-	-	0,132	0,844	0,685
<b>Modul-Symptom-Schweregrad (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,443	0,610	-	-	-	0,072	0,149	0,106
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,985	0,216	-	-	-	0,148	0,799	0,853
<b>EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b>								
<b>Globaler Gesundheitsstatus (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,314	0,835	-	-	-	0,363	0,951	0,377
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,315	0,342	-	-	-	0,212	0,843	0,952

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>Rollenfunktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,814	0,724	-	-	-	0,286	0,652	0,167
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,373	0,165	-	-	-	0,455	0,774	0,678
<b>Körperliche Funktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,817	0,117	-	-	-	0,373	0,771	0,062
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,554	0,658	-	-	-	0,272	0,998	0,309
<b>Emotionale Funktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,959	0,060	-	-	-	0,111	0,799	0,543
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,325	0,475	-	-	-	<b>0,035</b>	0,595	0,979
<b>Kognitive Funktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,662	0,218	-	-	-	0,299	0,201	0,365

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,883	0,800	-	-	-	0,568	0,109	0,952
<b>Soziale Funktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,405	0,328	-	-	-	0,053	0,411	0,167
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,873	0,944	-	-	-	0,335	0,759	0,974
DS: Datenschnitt; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i> : variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom								

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

Tabelle 4-165: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>FCR-ungeeignet</b>									
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelsymptome</b>									
<b>Erschöpfung (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,917	0,694		0,936	0,888	0,167	0,942	0,710	0,986
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,896	0,927		0,665	0,340	0,080	0,633	0,485	0,381
<b>Übelkeit und Erbrechen (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,645	0,393		0,683	0,110	0,769	0,896	0,968	0,089
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,860	0,591		0,934	0,844	0,632	0,622	0,072	0,803
<b>Schmerzen (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,543	0,809		0,119	0,826	0,890	0,936	0,702	0,445

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytopogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,631	0,702		<b>0,038</b>	0,583	0,053	0,702	0,606	0,515
<b>Atemlosigkeit (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,925	0,720		0,377	0,628	0,873	0,378	0,927	0,519
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,290	0,473		0,882	0,812	0,717	0,810	0,362	0,575
<b>Appetitlosigkeit (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,270	0,479		0,356	0,198	0,067	0,107	0,154	0,206
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,935	0,290		0,092	0,217	0,369	0,549	0,344	0,723
<b>Schlaflosigkeit (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,979	0,233		0,395	0,517	0,605	0,779	0,245	0,747
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,948	0,441		0,522	0,313	0,510	0,783	0,441	0,805



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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>Verstopfung (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,681	0,844		0,973	0,218	0,514	<b>0,024</b>	0,831	0,383
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,265	0,217		0,566	0,426	0,806	0,187	0,486	0,272
<b>Diarrhö (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,797	0,215		0,499	0,720	0,598	0,547	0,058	0,549
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,193	0,546		0,521	0,642	0,966	0,397	0,622	0,484
<b>EQ-5D-VAS (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	0,851	0,738		0,404	0,769	0,450	0,598	0,089	0,137
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	0,654	0,807		0,315	0,261	0,309	0,758	0,536	0,123
<b>MDASI</b>									
<b>Symptom-Beeinträchtigung (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,331	0,489		0,795	0,321	0,151	0,620	0,997	0,892

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,414	0,748		0,707	0,599	0,214	0,641	0,474	0,125
<b>Symptom-Schweregrad (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,886	0,529		0,733	0,502	0,324	0,992	0,137	0,683
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,932	0,456		0,835	0,281	<b>0,027</b>	0,987	0,284	0,495
<b>Modul-Symptom-Schweregrad (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,988	0,967		0,491	0,954	0,394	0,547	0,511	0,982
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,504	0,935		0,855	0,408	0,675	0,917	0,936	0,279
<b>EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b>									
<b>Globaler Gesundheitsstatus (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,254	0,542		0,585	0,516	0,107	0,366	0,902	<b>0,046</b>
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,846	0,761		0,364	0,226	0,263	0,863	0,581	0,651

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>Rollenfunktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,232	0,401		0,530	0,306	0,406	0,880	0,849	0,330
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,311	0,868		0,940	0,908	0,052	0,764	0,260	0,260
<b>Körperliche Funktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,425	0,886		0,946	0,056	0,175	0,913	0,798	0,340
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,184	0,288		0,226	0,219	0,326	0,583	0,993	0,407
<b>Emotionale Funktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,955	0,783		0,585	0,141	0,653	0,487	0,091	0,866
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,869	0,992		0,834	0,867	0,304	0,980	0,811	0,208
<b>Kognitive Funktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,851	0,843		0,338	<b>0,007</b>	0,481	0,068	0,534	0,198

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytopogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,164	0,572		0,440	0,972	0,404	0,282	0,566	0,509
<b>Soziale Funktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,665	0,197		0,970	<b>0,009</b>	<b>0,033</b>	0,604	0,211	0,837
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	<b>0,040</b>	0,466		0,711	0,312	0,499	0,352	0,801	0,324
CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53									

Für die FCR-ungeeignete Population zeigten sich Signifikanzen für eine Effektmodifikation für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in den Skalen Schmerzen in der Subgruppe Zytopogenetische Anomalien (Verschlechterung, p-Wert: 0,038), Verstopfung in der Subgruppe Binet-Stadium (Verbesserung, p-Wert: 0,024), Globaler Gesundheitsstatus in der Subgruppe Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung (Verbesserung, p-Wert: 0,046), Emotionale Funktion in der Subgruppe B-Symptom Nachtschweiß (Verschlechterung, p-Wert: 0,035), Kognitive Funktion in der Subgruppe Serum-β2-Mikroglobulin (Verbesserung, p-Wert: 0,007), Soziale Funktion in den Subgruppen Serum-β2-Mikroglobulin (Verbesserung, p-Wert: 0,009), ECOG-PS (Verbesserung, p-Wert: 0,033) und CIRS-Score (Verschlechterung, p-Wert: 0,040) und den Endpunkt MDASI (Symptom-Schweregrad) in der Subgruppe ECOG-PS (Verschlechterung, p-Wert: 0,027).

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-166: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>CIT-ungeeignet</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelsymptome</b>								
<b>Erschöpfung (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,645	0,148	-	-	0,517	0,407	0,782	0,542
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,862	0,069	-	-	<b>0,005</b>	0,126	0,678	0,165
<b>Übelkeit und Erbrechen (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,551	0,550	-	-	1,000	0,988	0,181	0,980
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,668	0,434	-	-	0,953	0,446	0,604	0,764
<b>Schmerzen (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,151	0,171	-	-	0,978	0,861	0,092	<b>0,046</b>

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,925	0,445	-	-	0,714	0,740	0,359	0,369
<b>Atemlosigkeit (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,208	0,310	-	-	0,990	0,498	0,867	0,718
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,672	0,769	-	-	0,197	0,407	0,128	0,132
<b>Appetitlosigkeit (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,567	0,767	-	-	0,981	0,426	0,174	0,174
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,577	0,582	-	-	<b>0,020</b>	0,343	0,510	0,339
<b>Schlaflosigkeit (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,151	0,397	-	-	0,440	0,092	0,736	0,099
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,128	0,705	-	-	0,749	0,893	0,614	0,639

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>Verstopfung (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,696	0,608	-	-	1,000	0,647	0,632	0,710
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,294	0,447	-	-	0,701	0,087	0,412	0,152
<b>Diarrhö (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,221	0,303	-	-	1,000	0,602	0,131	0,309
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,943	0,396	-	-	0,752	0,661	0,050	0,613
<b>EQ-5D-VAS (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	0,890	0,518	-	-	0,934	0,252	0,617	0,195
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	0,200	0,699	-	-	0,122	0,259	0,599	<b>0,036</b>
<b>MDASI</b>								
<b>Symptom-Beeinträchtigung (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,805	0,926	-	-	0,300	0,623	0,385	0,937

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,074	0,717	-	-	0,549	0,517	0,334	0,505
<b>Symptom-Schweregrad (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,452	0,870	-	-	0,977	0,707	0,484	0,717
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,176	0,821	-	-	1,000	0,586	0,996	0,335
<b>Modul-Symptom-Schweregrad (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,468	0,835	-	-	0,303	0,365	0,089	0,120
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,640	0,402	-	-	0,988	0,974	0,621	0,139
<b>EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b>								
<b>Globaler Gesundheitsstatus (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,952	0,718	-	-	0,191	0,982	0,405	0,056
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,471	0,989	-	-	<b>&lt;0,001</b>	0,585	0,908	<b>0,004</b>



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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>Rollenfunktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,876	0,649	-	-	0,164	0,394	0,967	0,243
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,663	0,608	-	-	0,172	0,624	0,724	0,748
<b>Körperliche Funktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,464	0,123	-	-	0,310	0,318	0,620	0,256
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,663	<b>0,024</b>	-	-	0,125	0,496	0,759	0,832
<b>Emotionale Funktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,499	0,844	-	-	0,976	0,377	0,300	0,053
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,083	0,941	-	-	0,753	0,271	0,605	0,461
<b>Kognitive Funktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,536	0,747	-	-	0,526	0,217	0,552	0,947

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,186	0,959	-	-	0,831	0,387	0,395	0,832
<b>Soziale Funktion (DS08/2019)</b>								
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,762	0,800	-	-	0,742	<b>0,026</b>	0,536	0,942
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,624	0,950	-	-	0,521	0,682	0,407	0,468
CIT: Chemoimmuntherapie; DS: Datenschnitt; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; IGHV: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom								

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

Tabelle 4-167: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>CIT-ungeeignet</b>									
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelsymptome</b>									
<b>Erschöpfung (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,801	0,436	0,237	0,847	<b>0,026</b>	0,762	0,525	0,719	0,993
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,247	0,108	0,738	0,282	0,988	0,161	0,424	0,415	0,184
<b>Übelkeit und Erbrechen (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,990	0,682	0,132	0,937	0,750	0,644	0,782	0,249	0,971
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,502	0,462	0,938	0,217	0,131	0,157	0,530	0,126	0,690
<b>Schmerzen (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,903	0,885	0,704	0,219	0,686	0,419	0,189	0,412	0,578

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,901	0,652	0,413	0,434	0,051	0,944	0,889	0,213	0,561
<b>Atemlosigkeit (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,957	0,497	0,193	0,480	0,308	0,332	0,212	0,278	0,843
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,831	0,809	0,783	<b>0,041</b>	0,606	0,607	0,840	0,606	0,086
<b>Appetitlosigkeit (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,672	0,560	0,104	0,887	0,836	0,462	<b>0,037</b>	0,829	0,866
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,722	0,955	0,739	0,613	0,462	0,940	0,367	0,472	0,608
<b>Schlaflosigkeit (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,672	<b>0,021</b>	0,696	0,576	0,964	0,907	0,695	0,146	0,312
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,359	0,055	0,989	0,497	0,844	0,533	0,768	0,811	0,132

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>Verstopfung (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,488	0,412	0,310	0,991	0,559	0,981	<b>0,047</b>	0,303	0,466
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,352	0,515	0,191	0,896	0,128	0,051	0,360	0,754	0,764
<b>Diarrhö (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,246	0,749	0,088	0,709	0,699	0,680	0,795	0,682	0,442
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,565	0,527	0,831	0,877	0,999	0,352	0,802	0,838	0,208
<b>EQ-5D-VAS (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	0,999	0,094	0,739	0,860	0,546	0,405	0,909	0,894	0,073
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	0,933	0,821	0,567	0,311	0,507	0,165	0,796	0,518	0,598
<b>MDASI</b>									
<b>Symptom-Beeinträchtigung (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,144	0,896	<b>0,001</b>	0,208	0,636	0,887	0,371	0,518	0,589

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,564	0,704	0,099	0,421	0,075	0,331	0,625	0,915	0,803
<b>Symptom-Schweregrad (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,813	0,772	0,492	0,502	0,501	0,418	0,572	0,449	0,659
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,578	0,494	0,495	0,163	<b>0,020</b>	0,502	0,099	0,553	0,382
<b>Modul-Symptom-Schweregrad (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	0,715	0,821	0,269	0,115	0,737	0,124	0,943	0,790	0,899
Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	0,942	0,734	0,404	0,894	0,446	0,895	0,377	0,433	0,677
<b>EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b>									
<b>Globaler Gesundheitsstatus (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,194	0,130	0,839	0,337	0,427	0,420	0,135	<b>0,046</b>	0,073
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,230	0,678	0,400	0,139	<b>0,045</b>	0,858	0,244	0,399	0,327

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>Rollenfunktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,635	0,782	0,169	0,791	0,386	0,679	<b>0,035</b>	0,732	0,604
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,514	0,687	0,086	0,713	0,409	0,253	0,057	0,719	0,633
<b>Körperliche Funktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,546	0,433	0,242	0,103	0,546	0,570	<b>0,011</b>	0,370	0,517
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,595	0,482	0,759	0,338	0,567	0,863	0,745	0,967	0,866
<b>Emotionale Funktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,604	0,538	0,985	0,963	0,887	0,442	0,157	0,490	0,896
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,183	<b>0,006</b>	0,970	0,288	0,717	0,482	0,693	0,825	0,292
<b>Kognitive Funktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,620	0,638	0,273	0,168	0,293	0,791	0,774	0,522	0,408

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytopogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,594	0,273	0,585	0,588	0,674	0,263	0,665	0,217	0,741
<b>Soziale Funktion (DS08/2019)</b>									
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte)	0,491	0,893	0,410	0,643	0,413	0,213	<b>0,005</b>	0,383	0,952
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,685	0,904	0,371	0,191	0,389	0,345	0,524	0,883	0,770
CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CIT: Chemoimmuntherapie; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53									

Für die CIT-ungeeignete Population zeigten sich Signifikanzen für eine Effektmodifikation für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 für die Skalen Erschöpfung in den Subgruppen B-Symptome Fieber (Verschlechterung, p-Wert: 0,005) und Serum-β2-Mikroglobulin (Verbesserung, p-Wert: 0,026), Schmerzen in der Subgruppe TLS-Risikokategorie (Verbesserung, p-Wert: 0,046), Atemlosigkeit in der Subgruppe Zytopogenetische Anomalien (Verschlechterung, p-Wert 0,041), Appetitlosigkeit in den Subgruppen B-Symptome Fieber (Verschlechterung, p-Wert 0,020) und Binet-Stadium (Verbesserung, p-Wert: 0,037), Schlaflosigkeit in der Subgruppe Kreatinin-Clearance (Verbesserung, p-Wert: 0,021), Verstopfung in der Subgruppe Binet-Stadium (Verbesserung, p-Wert: 0,047), Globaler Gesundheitsstatus in den Subgruppen B-Symptome Fieber (Verschlechterung, p-Wert 0,000), TLS-Risikokategorie (Verschlechterung, p-Wert: 0,004), Region



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

(Verbesserung, p-Wert: 0,046) und Serum-β2-Mikroglobulin (Verschlechterung, p-Wert: 0,045), Rollenfunktion in der Subgruppe Binet-Stadium (Verbesserung, p-Wert: 0,035), körperliche Funktion in den Subgruppen Geschlecht (Verschlechterung, p-Wert: 0,024) und Binet-Stadium (Verbesserung, p-Wert: 0,011), Emotionale Funktion in der Subgruppe Kreatinin-Clearance (Verschlechterung, p-Wert: 0,006) und Soziale Funktion in den Subgruppen B-Symptome Nachtschweiß (Verbesserung, p-Wert: 0,026) und Binet-Stadium (Verbesserung, p-Wert: 0,005), den Endpunkt EQ-5D-VAS (Verschlechterung, p-Wert: 0,036) und den Endpunkt MDASI für das Symptom Beeinträchtigung (Verbesserung, p-Wert: 0,001) und das Symptom-Schweregrad (Verschlechterung, p-Wert: 0,020).

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-168: p-Werte der Interaktionstests der unerwünschten Ereignisse für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>FCR-ungeeignet</b>								
<b>Jegliche UE</b>								
UE	NB	NB	-	-	-	0,774	NB	0,409
SUE	0,269	0,756	-	-	-	0,331	0,276	0,600
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,659	0,809	-	-	-	0,209	0,571	0,624
UE mit CTCAE-Grad < 3	0,172	0,808	-	-	-	0,230	0,362	0,391
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0,581	0,583	-	-	-	0,621	0,529	0,875

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
UE, die zum Tod führten	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm)</b>								
Diarrhö (PT)	0,335	0,197	-	-	-	0,913	0,366	0,502
Pyrexie (PT)	<b>0,029</b>	<b>0,027</b>	-	-	-	0,574	0,758	0,662
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	<b>0,049</b>	0,089	-	-	-	0,657	0,400	0,557
<b>UE von speziellem Interesse</b>								
Behandlungsinduzierte Leberschädigung (einschließlich erhöhter ALT oder AST in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht)	-	-	-	-	-	-	-	-
Vermutung der Übertragung eines Infekts durch die Studienmedikation	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenie Grad ≥ 3	0,246	0,978	-	-	-	0,387	0,704	0,488
Thrombozytopenie Grad ≥ 3	0,675	0,232	-	-	-	0,277	0,701	0,778
Infektionen Grad ≥ 3	0,058	0,079	-	-	-	0,665	0,996	0,873

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
Schwere Infektionen	0,129	0,078	-	-	-	0,702	0,666	0,563
Zweite primäre Malignität	0,284	0,438	-	-	-	0,081	0,471	0,705
Tumorlysesyndrom	-	-	-	-	-	-	-	-
Richter Transformation	-	-	-	-	-	-	-	-
Reaktionen in Verbindung mit einer Infusion Grad $\geq 3$	0,100	-	-	-	-	-	0,692	0,792
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i> : variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLS: Tumorlysesyndrom; UE: unerwünschtes Ereignis								

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

Tabelle 4-169: p-Werte der Interaktionstests der unerwünschten Ereignisse für die FCR-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytopenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>FCR-ungeeignet</b>									
<b>Jegliche UE</b>									
UE	0,297	NB	-	NB	0,779	NB	0,715	-	NB
SUE	0,247	0,478	-	0,777	0,298	<b>0,032</b>	0,689	-	0,424
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,672	0,676	-	0,407	0,471	0,937	0,910	-	0,949
UE mit CTCAE-Grad < 3	0,220	0,537	-	0,588	0,430	0,689	0,876	-	0,363
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0,106	0,773	-	0,505	0,147	0,139	0,905	-	0,148
UE, die zum Tod führten	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm)</b>									
Diarrhö (PT)	0,301	0,352	-	0,301	0,364	0,378	0,889	-	0,901
Pyrexie (PT)	0,273	0,151	-	0,574	<b>0,021</b>	0,548	0,434	-	0,229

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zyto-genetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,393	0,129	-	0,259	0,354	0,492	0,620	-	0,735
<b>UE von speziellem Interesse</b>									
Behandlungsindizierte Leberschädigung (einschließlich erhöhter ALT oder AST in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vermutung der Übertragung eines Infekts durch die Studienmedikation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenie Grad ≥ 3	0,651	0,191	-	0,301	0,229	0,407	0,714	-	0,770
Thrombozytopenie Grad ≥ 3	0,774	0,102	-	0,508	0,059	0,590	0,856	-	0,457
Infektionen Grad ≥ 3	0,457	0,370	-	0,718	0,915	-	0,385	-	-
Schwere Infektionen	0,992	0,741	-	0,264	0,748	-	0,773	-	-

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zyto-genetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
Zweite primäre Malignität	0,117	0,221	-	0,747	0,902	0,923	0,546	-	0,961
Tumorlysesyndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Richter Transformation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reaktionen in Verbindung mit einer Infusion Grad ≥ 3	0,262	-	-	-	-	-	-	-	-
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; UE: unerwünschtes Ereignis									

Für die FCR-ungeeignete Population zeigten sich Signifikanzen für eine Effektmodifikation für den Endpunkt SUE in der Subgruppe ECOG-PS (p-Wert: 0,032) und bei den häufigsten UE für den PT Pyrexie in den Subgruppen Alter (p-Wert: 0,029), Geschlecht (p-Wert: 0,027) und Serum-β2-Mikroglobulin (p-Wert: 0,021) und die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (p-Wert: 0,049).

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

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-170: p-Werte der Interaktionstests der unerwünschten Ereignisse für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>CIT-ungeeignet</b>								
<b>Jegliche UE</b>								
UE	0,703	0,768	-	NB	NB	NB	0,212	0,392
SUE	0,152	0,817	-	0,751	0,086	0,617	0,458	0,724
UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$	0,203	0,608	-	0,280	0,549	0,622	0,443	0,620
UE mit CTCAE-Grad $< 3$	0,595	0,847	-	0,396	0,077	0,118	0,374	0,221
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0,540	0,526	-	0,471	0,876	0,311	0,439	0,180
UE, die zum Tod führten	0,406	0,659	-	NB	0,625	0,487	0,262	0,636
<b>Häufigste UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> (<math>\geq 5</math> % der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1</math> % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm)</b>								
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,789	0,383	-	0,872	0,481	0,410	0,803	0,468

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IGHV-Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
<b>UE von speziellem Interesse</b>								
Behandlungsindizierte Leberschädigung (einschließlich erhöhter ALT oder AST in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht)	-	-	-	-	-	-	-	-
Vermutung der Übertragung eines Infekts durch die Studienmedikation	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenie Grad $\geq 3$	0,267	0,434	-	0,224	0,216	0,586	0,178	0,434
Thrombozytopenie Grad $\geq 3$	0,938	0,587	-	0,899	0,639	0,733	0,778	0,143
Infektionen Grad $\geq 3$	0,787	0,448	-	0,842	0,738	0,327	0,435	0,543
Schwere Infektionen	0,684	0,716	-	0,863	0,610	0,328	0,811	0,563
Zweite primäre Malignität	0,684	0,677	-	0,374	0,326	0,515	0,852	0,331
Tumorlysesyndrom	-	-	-	-	-	-	-	-
Richter Transformation	-	-	-	-	-	-	-	-



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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	<i>IGHV</i> -Mutationsstatus	B-Symptom Fieber	B-Symptom Nachtschweiß	B-Symptom Gewichtsverlust	TLS-Risikokategorie
Reaktionen in Verbindung mit einer Infusion Grad $\geq 3$	0,668	<b>0,037</b>	-	0,985	0,838	0,617	0,162	0,105
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CIT: Chemoimmuntherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; <i>IGHV</i> : variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLS: Tumorlysesyndrom; UE: unerwünschtes Ereignis								

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

Tabelle 4-171: p-Werte der Interaktionstests der unerwünschten Ereignisse für die CIT-ungeeignete Population (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL14-Studie) (Teil 2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytopenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>CIT-ungeeignet</b>									
<b>Jegliche UE</b>									
UE	NB	0,090	0,275	0,066	0,259	<b>0,041</b>	0,604	0,070	0,562
SUE	0,468	0,266	0,278	0,416	0,642	0,885	0,679	0,827	0,555
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,788	0,843	0,593	0,979	0,771	0,658	0,557	0,406	0,580
UE mit CTCAE-Grad < 3	0,055	0,062	0,395	0,067	0,584	0,219	0,244	0,557	0,675
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0,099	0,292	0,289	0,196	0,682	0,186	0,635	0,052	0,428
UE, die zum Tod führten	0,168	0,397	0,467	-	0,274	0,363	0,525	-	0,552
<b>Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm)</b>									
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,996	0,479	0,728	-	0,700	0,587	0,927	0,243	0,955

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytoгенетische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
<b>UE von speziellem Interesse</b>									
Behandlungsinduzierte Leberschädigung (einschließlich erhöhter ALT oder AST in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vermutung der Übertragung eines Infekts durch die Studienmedikation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenie Grad ≥ 3	0,326	0,177	0,433	0,946	0,285	0,232	0,224	0,616	0,466
Thrombozytopenie Grad ≥ 3	0,149	0,381	0,186	0,407	0,344	0,623	0,484	0,688	0,543
Infektionen Grad ≥ 3	0,166	0,632	0,949	0,647	0,098	0,126	0,431	0,836	0,952
Schwere Infektionen	0,095	0,546	0,910	0,494	0,166	0,229	0,701	0,825	0,929
Zweite primäre Malignität	0,250	<b>0,020</b>	0,094	0,263	0,493	0,970	0,723	0,634	0,803
Tumorlysesyndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	CIRS-Score	Kreatinin-Clearance	TP53-Mutationsstatus	Zytogenetische Anomalien	Serum-β2-Mikroglobulin	ECOG-PS	Binet-Stadium	Region	Zeit von erster Diagnose bis Randomisierung
Richter Transformation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reaktionen in Verbindung mit einer Infusion Grad ≥ 3	0,397	0,710	0,832	0,366	0,715	0,774	0,570	0,805	0,499

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CIT: Chemoimmuntherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die CIT-ungeeignete Population zeigten sich Signifikanzen für eine Effektmodifikation für den Endpunkt UE in der Subgruppe ECOG-PS (p-Wert: 0,041), für die UE von speziellem Interesse zweite primäre Malignität in der Subgruppe Kreatinin-Clearance (p-Wert: 0,020) und Reaktionen in Verbindung mit einer Infusion Grad ≥ 3 in der Subgruppe Geschlecht (p-Wert: 0,037).

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann*

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

für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppen

Für diesen Endpunkt gab es keine Belege für eine Effektmodifikation.

### 4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppen

#### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben für die FCR-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenfaktor Ausprägung	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>PFS (nach Prüfarzt)</b>							
<b>Alter</b>							
< 75 Jahre	48	2 (4,2)	NB [NB; NB]	50	19 (38,0)	41,2 [38,5; NB]	0,08 [0,02; 0,36] < 0,001
≥ 75 Jahre	23	7 (30,4)	NB [30,6; NB]	27	6 (22,2)	42,9 [NB; NB]	1,73 [0,57; 5,24] 0,323

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

Endpunkt Subgruppenfaktor Ausprägung	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>CIRS-Score</b>							
≤ 6	11	3 (27,3)	NB [10,9; NB]	16	3 (18,8)	NB [NB; NB]	1,84 [0,36; 9,41] 0,459
> 6	60	6 (10,0)	NB [NB; NB]	61	22 (36,1)	41,9 [38,5, NB]	0,23 [0,09; 0,58] 0,001
Analysepopulation: ITT-Patienten HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für Patienten unter 75 Jahren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi festgestellt. Der Unterschied für Patienten ≥ 75 Jahre war nicht statistisch signifikant. Da der Schätzer in der Kategorie < 75 Jahre in dieselbe Richtung zeigt wie für die gesamte Teilpopulation II, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Patienten mit einem CIRS > 6 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi festgestellt. Der Unterschied für Patienten mit einem CIRS ≤ 6 war nicht statistisch signifikant. Da die Patienten und Ereigniszahlen in der Subgruppenkategorie > 6 jedoch sehr klein sind, wird von einer zufälligen Effektmodifikation ausgegangen. Zudem liegen mehrere Effektmodifikationen gleichzeitig vor, sodass für die nicht-adjustierten Interaktionstests nur eine eingeschränkte Aussagekraft vorliegt.

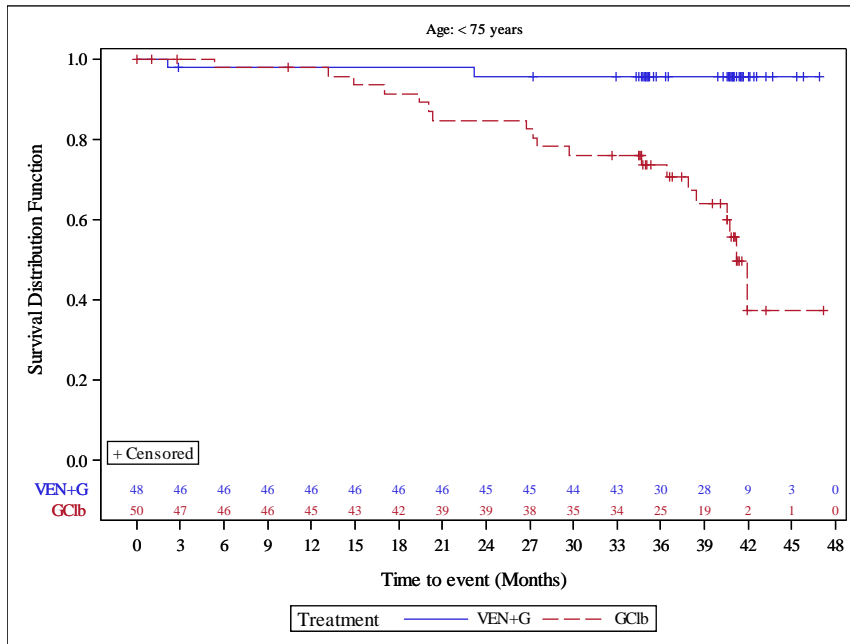


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Alter < 75 Jahre) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

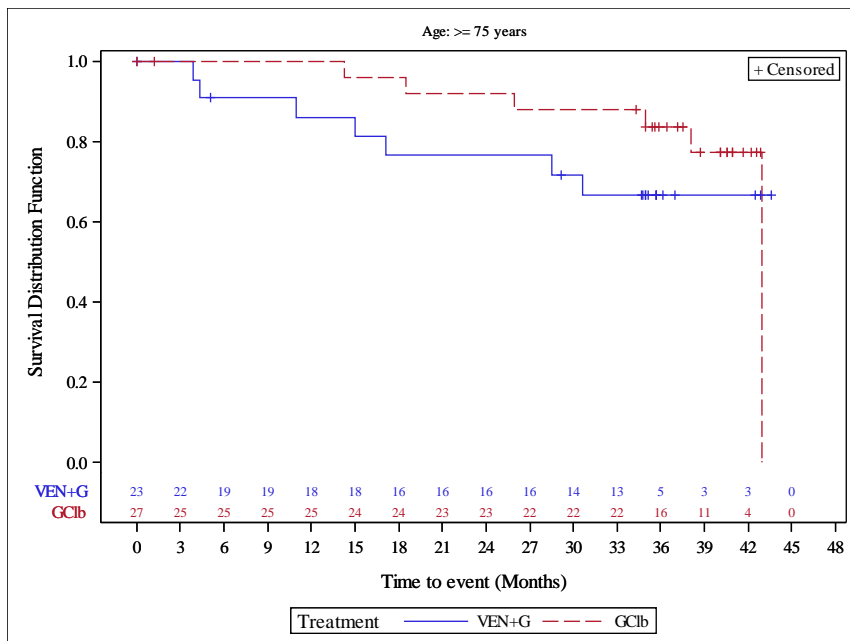


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Alter ≥ 75 Jahre) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-173: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben für die CIT-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen-faktor Ausprägung	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>PFS (nach Prüfarzt)</b>							
<b>Zytogenetische Anomalien</b>							
Del(17p)	17	8 (47,1)	35 [20,9; NB]	14	10 (71,4)	15,1 [5,8; 16,6]	0,36 [0,14; 0,94] 0,0304
Del(11q)	28	5 (17,9)	NB [40,9; NB]	30	21 (70,0)	16,9 [14,7; 23,2]	0,11 [0,04; 0,30] < 0,001
Trisomie 12	27	2 (7,4)	NB [NB; NB]	27	19 (70,4)	22,6 [18,3; 33,7]	0,06 [0,01; 0,26] < 0,001
Keine del(17p), del(11q), Trisomie 12, del(13q)	34	9 (26,5)	NB [39,8; NB]	24	11 (45,8)	40,8 [31,9; NB]	0,55 [0,23; 1,33] 0,1761
Del(13q)	23	6 (26,1)	NB [40,9; NB]	33	20 (60,6)	35,3 [26,9; NB]	0,30 [0,12; 0,75] 0,007



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

Endpunkt Subgruppen-faktor Ausprägung	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<p>Analysepopulation: ITT-Patienten</p> <p>HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>Die Einteilung der Patienten in die Subgruppen erfolgt hierarchisch, 1. del(17p), 2. del(11q), 3. Trisomie 12, 4. del(13), 5. nicht del(17p)/del(11q)/del(13q)/Trisomie 12. Ein Patient fällt beispielsweise immer in die Subgruppe del(17p), wenn er eine solche Deletion aufweist, unabhängig davon, ob noch weitere Deletionen/Trisomien vorhanden sind.</p> <p>11q: langer Arm von Chromosom 11; 13q: langer Arm von Chromosom 13; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemoimmuntherapie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Für die Kategorien del(17p), del(11q), Trisomie 12 und del(13q) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ven-Obi. Da die Schätzer in dieselbe Richtung zeigen wie für die gesamte Teilpopulation II, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

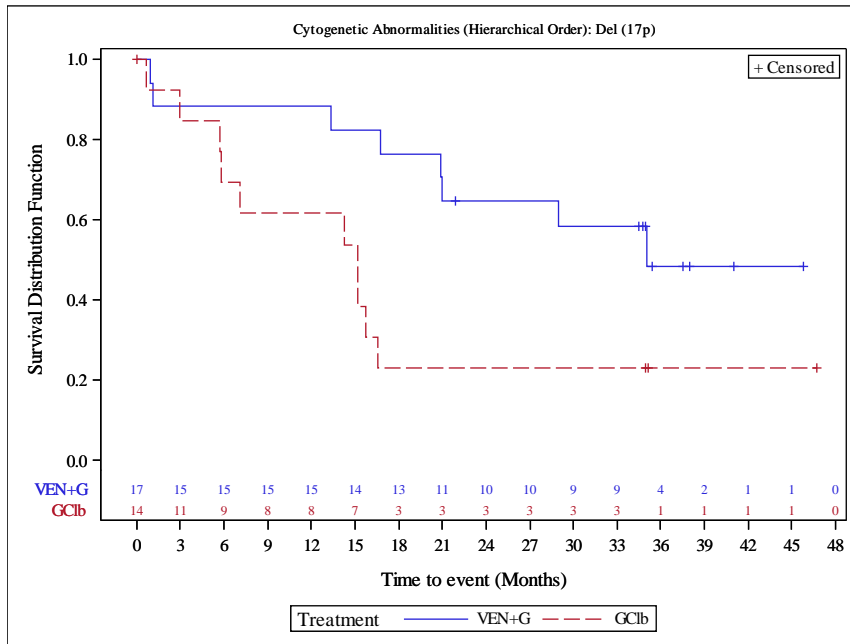


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien del(17p)) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

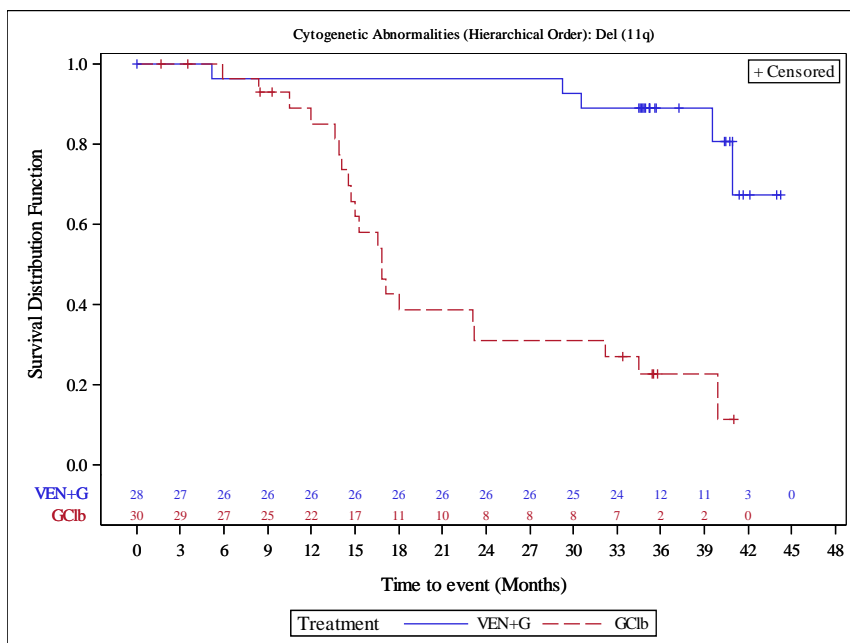


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien del(11q)) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

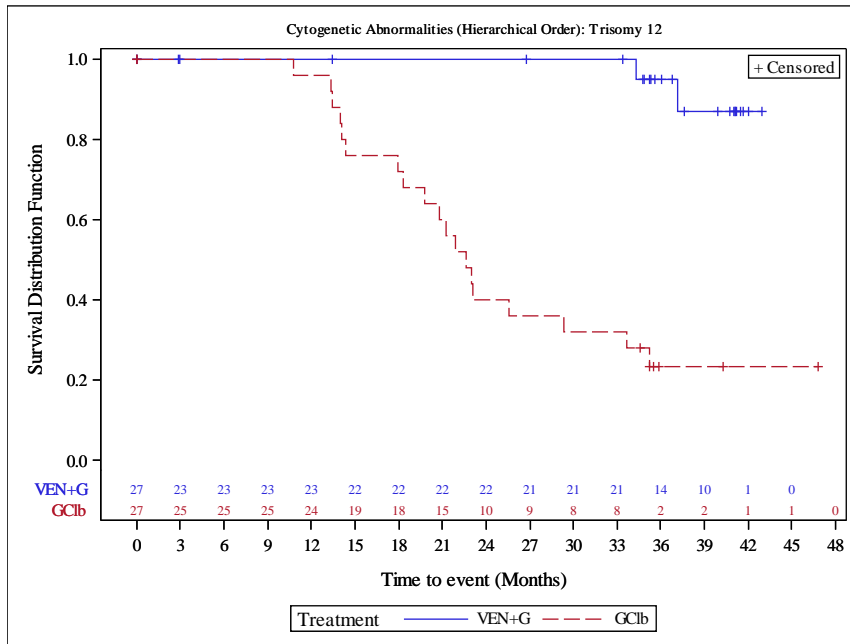


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien Trisomie 12) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

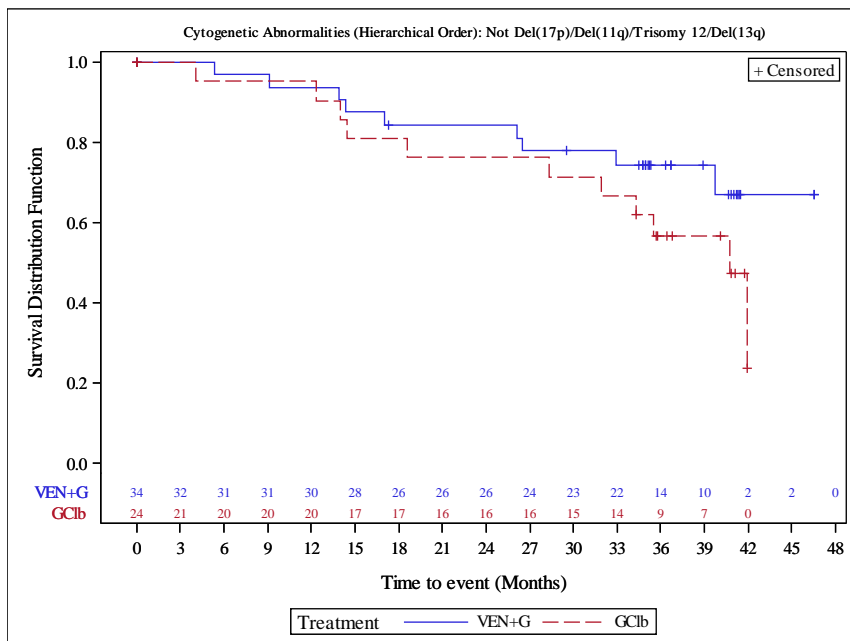


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien Keine del(17p), del(11q), Trisomie 12, del(13q)) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

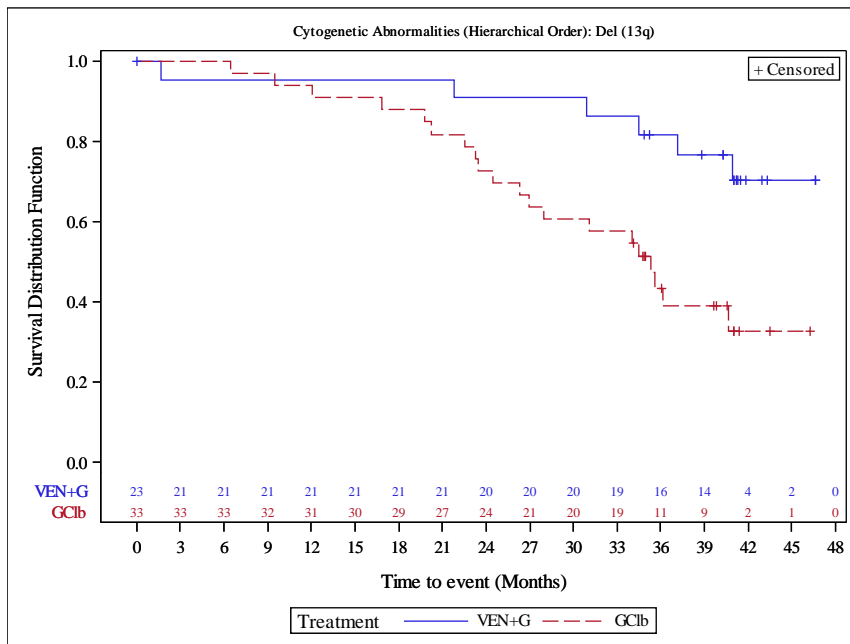


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Subgruppe Zytogenetische Anomalien del(13q)) nach Prüfarzt (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

### 4.3.1.3.2.3 Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung – Subgruppen

#### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse für TTNT für die FCR-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenfaktor Ausprägung	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>TTNT</b>							
<b>Alter</b>							
< 75 Jahre	48	3 (6,3)	NB [NB; NB]	50	8 (16,0)	NB [NB; NB]	0,37 [0,10; 1,38] 0,122
≥ 75 Jahre	23	7 (30,4)	NB [30,6; NB]	27	2 (7,4)	NB [NB; NB]	5,24 [1,08; 25,3] 0,021
Analysepopulation: ITT-Patienten HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt; p-Wert des HR basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung							

Für Patienten ≥ 75 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi. Allerdings wurde aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen in beiden Subgruppen von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

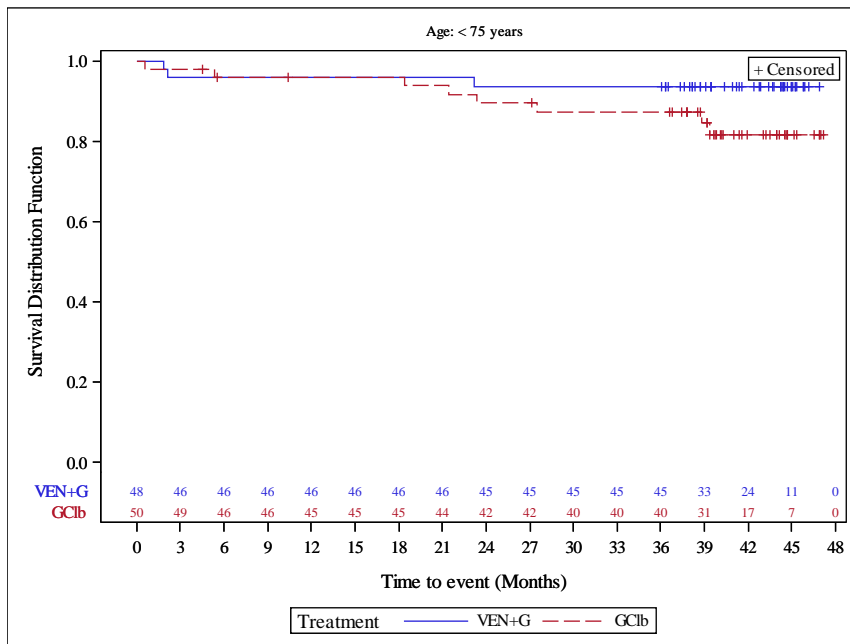


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT (Alter < 75 Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

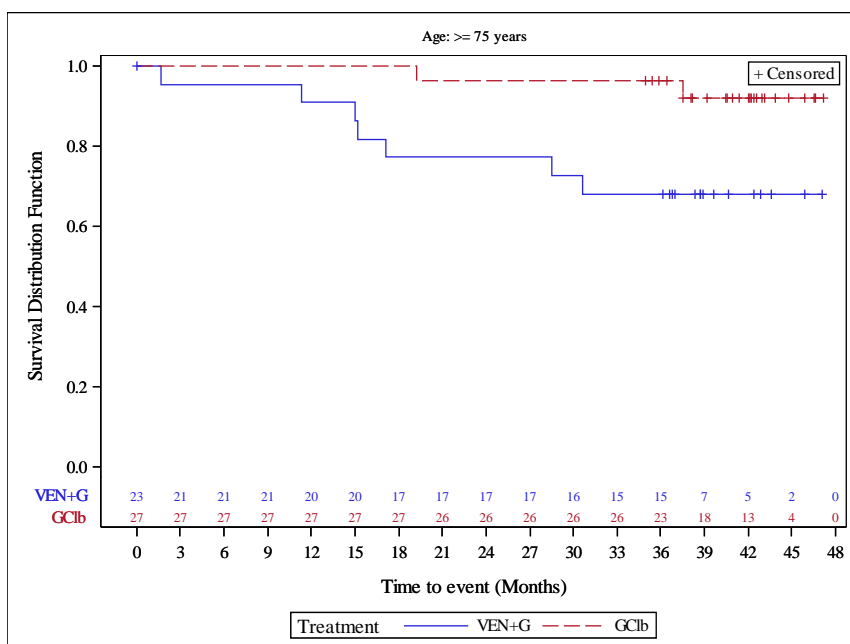


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT (Alter ≥ 75 Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Es ergaben sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

**4.3.1.3.2.4 MRD-Negativität – Subgruppen****FCR-ungeeignete Population**

Es ergaben sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse für MRD-Negativität für die CIT-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>MRD-Negativität im peripheren Blut</b>					
<b>CIRS-Score</b>					
≤ 6	16	13 (81,3)	19	9 (47,4)	1,72 [1,01; 2,91] 0,046
> 6	114	89 (78,1)	109	26 (23,9)	3,27 [2,31; 4,64] < 0,001
<b>Kreatinin-Clearance</b>					
< 70 mL/min	74	56 (75,7)	68	25 (36,8)	2,06 [1,47; 2,88] < 0,001
≥ 70 mL/min	56	46 (82,1)	57	10 (17,5)	4,68 [2,63; 8,33] < 0,001
<b>MRD-Negativität im Knochenmark</b>					
<b>Kreatinin-Clearance</b>					
< 70 mL/min	74	43 (58,1)	68	12 (17,6)	3,29 [1,90; 5,70] < 0,001

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

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
≥ 70 mL/min	56	36 (64,3)	57	3 (5,3)	12,21 [3,99; 37,38] < 0,001
Analysepopulation: ITT-Patienten RR wurde unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte für RR wurden mittels Normalverteilung geschätzt. CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CIT: Chemoimmuntherapie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Bei der MRD-Negativität im peripheren Blut zeigte sich für die Subgruppen CIRS-Score und Kreatinin-Clearance in beiden Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi. Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigten wie die Analyse der gesamten Teilpopulation III, wurde von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei der MRD-Negativität im Knochenmark für die Subgruppe Kreatinin-Clearance zeigte sich ebenfalls in beiden Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen zugunsten von Ven-Obi. Auch hier wurde von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen, da auch hier die Effekte aller Subgruppen in die gleiche Richtung zeigten.

Zudem liegen mehrere Effektmodifikationen gleichzeitig vor, sodass für die nicht-adjustierten Interaktionstests nur eine eingeschränkte Aussagekraft vorliegt.



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

**4.3.1.3.2.5 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI – Subgruppen****FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-176: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR ungeeignet)

Endpunkt	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Schmerzen</b>							
<b>Zytogenetische Anomalien (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
Del(11q)	4	1 (25,0)	NB [18,2; NB]	7	4 (57,1)	19,8 [3,0; NB]	0,47 [0,05; 4,26] 0,494
Trisomie 12	7	3 (42,9)	NB [2,1; NB]	11	10 (90,9)	1,3 [1,0; 5,1]	0,25 [0,07; 0,93] 0,027
Keine del(17p), del(11q), Trisomie 12, del(13q)	10	6 (60,0)	7,0 [2,0; NB]	18	9 (50,0)	23,2 [3,0; NB]	1,52 [0,54; 4,29] 0,425
Del (13q)	46	33 (71,7)	6,7 [3,8; 13,9]	37	23 (62,2)	20,5 [5,7; 34,6]	1,30 [0,76; 2,22] 0,334
<b>Verstopfung</b>							
<b>Binet-Stadium (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
A	13	2 (15,4)	NB [NB; NB]	19	4 (21,1)	NB [NB; NB]	0,71 [0,13; 3,89] 0,695
B	22	4 (18,2)	NB [NB; NB]	21	8 (38,1)	NB [3,3; NB]	0,42 [0,13; 1,41] 0,146
C	32	13 (40,6)	NB [4,0; NB]	33	4 (12,1)	NB [NB; NB]	3,90 [1,27; 12,0] 0,011

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

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysepopulation: PRO-Population  KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test  Die Einteilung der Patienten in die Subgruppen bezüglich zytogenetischer Anomalien erfolgt hierarchisch: 1. del(17p), 2. del(11q), 3. Trisomie 12, 4. del(13), 5. nicht del(17p)/del(11q)/del(13q)/Trisomie 12. Ein Patient fällt beispielsweise immer in die Subgruppe del(17p), wenn er eine solche Deletion aufweist, unabhängig davon, ob noch weitere Deletionen/Trisomien vorhanden sind.  11q: langer Arm von Chromosom 11; 13q: langer Arm von Chromosom 13; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

In der Skala Schmerzen (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe Zytogenetische Anomalien ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie Trisomie 12 zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte nicht in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie Trisomie 12. Da die Patienten und Ereigniszahlen in der Subgruppenkategorie Trisomie 12 sehr klein sind, wird von einer zufälligen Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Verstopfung (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Binet-Stadium ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie C zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Aktuell ist kein valider medizinischer Grund dafür bekannt, warum die Patienten in Abhängigkeit vom Binet-Stadium unterschiedliche Ereignisraten bezüglich der Verstopfung

---

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

beziehungsweise unterschiedliche Zeiten bis zur Verbesserung der Verstopfung zwischen den Behandlungsarmen aufweisen sollten. Insgesamt wird daher die Effektmodifikation als nicht hinreichend sicher belegt erachtet.

Außerdem liegt insgesamt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen für alle Subgruppen unter der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30. Zusammenfassend werden daher die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant erachtet.

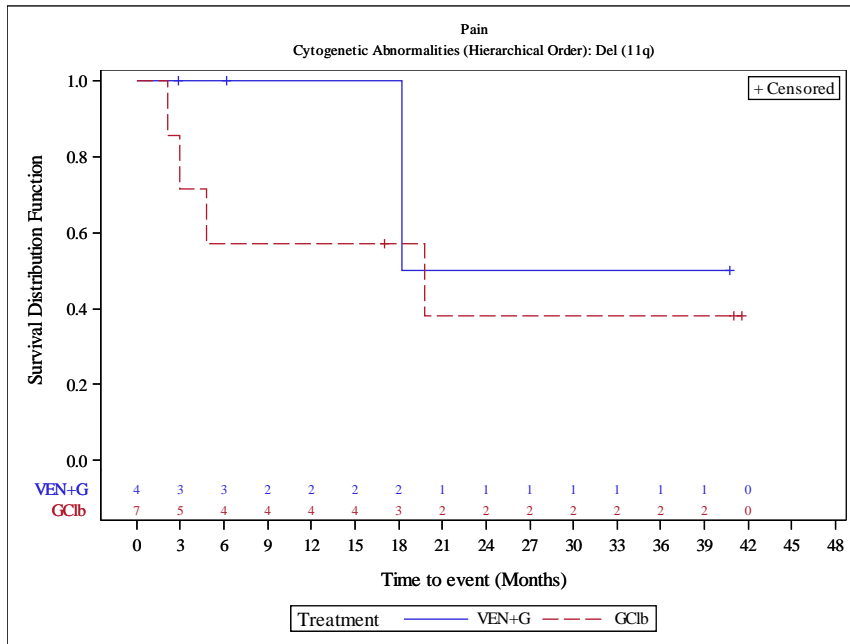


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (Zytogenetische Anomalien del(11q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

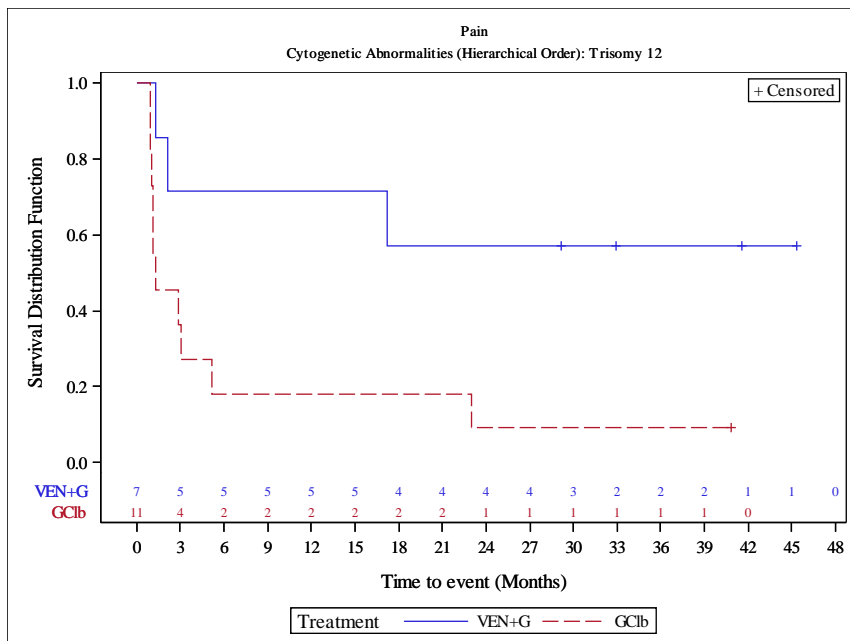


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (Zytogenetische Anomalien Trisomie 12) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

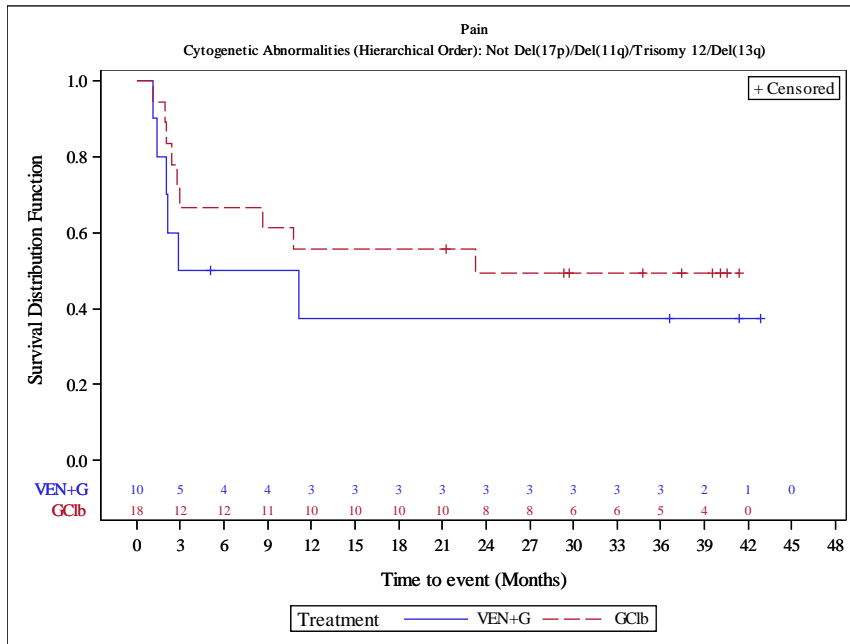


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (Zytogenetische Anomalien Keine del(17p), del(11q), Trisomie 12, del(13q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

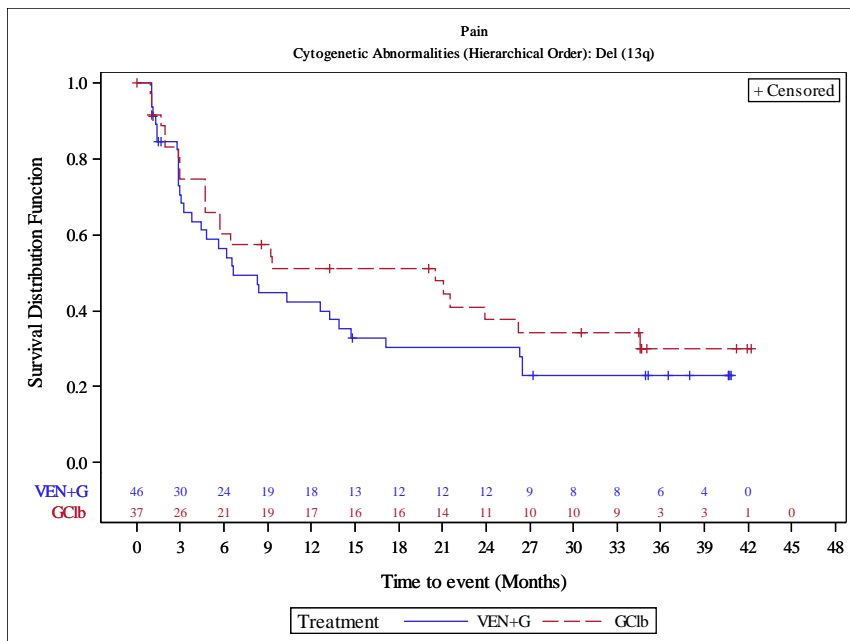


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (Zytogenetische Anomalien del(13q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

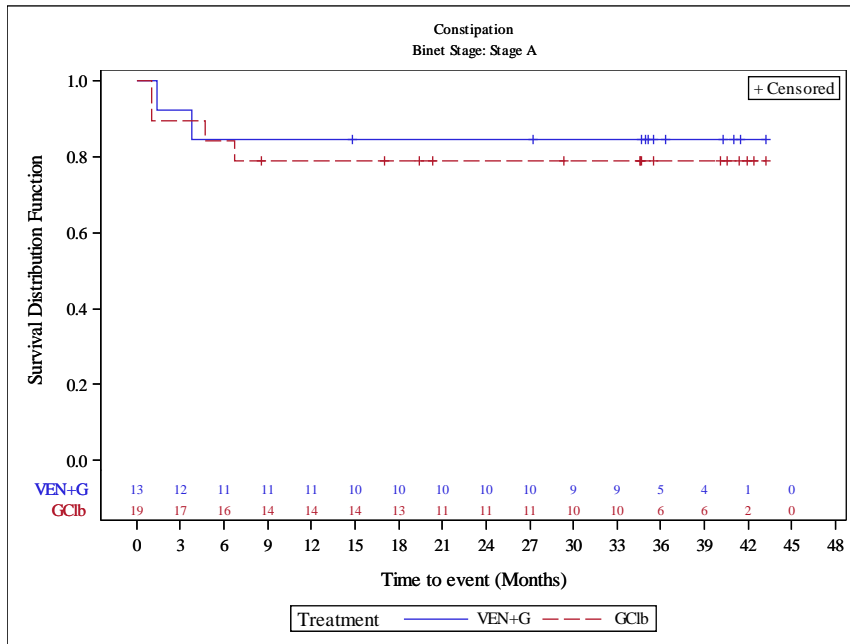


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

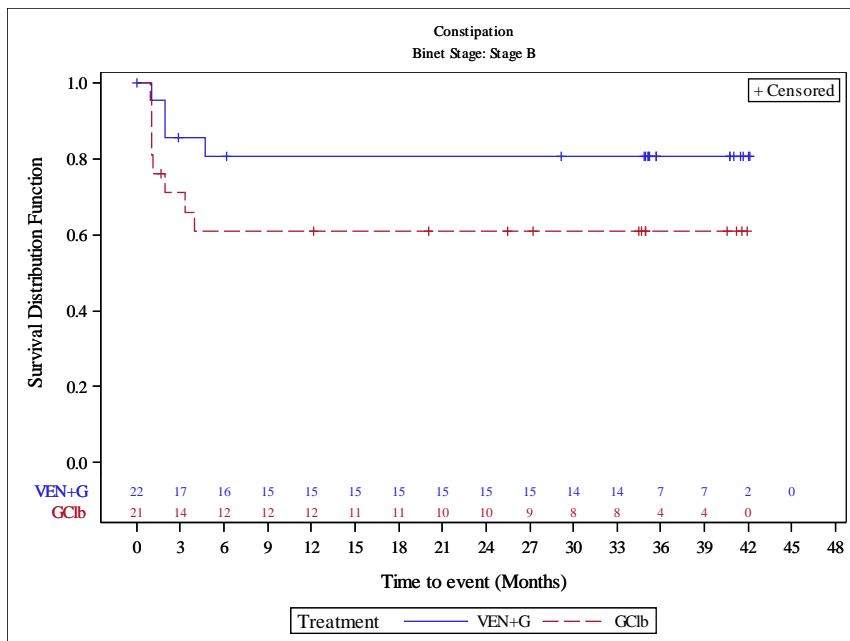


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

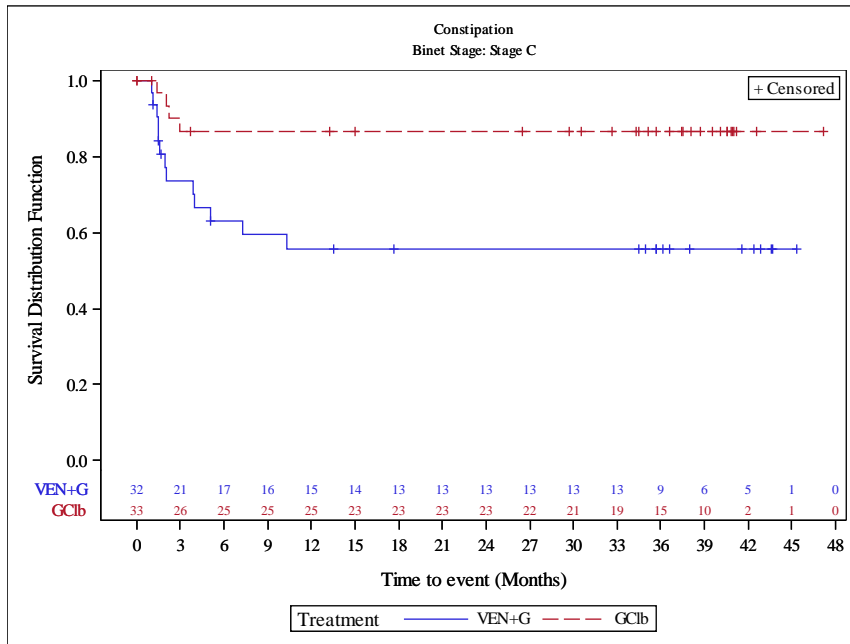


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Endpunkt	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Erschöpfung</b>							
<b>B-Symptome Fieber (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
ja	4	4 (100,0)	1,3 [1,0; 2,9]	9	5 (55,6)	17,7 [3,0; NB]	7,09 [1,26; 39,7] 0,010
nein	115	58 (50,4)	23,7 [10,0; NB]	106	60 (56,6)	6,8 [3,1; NB]	0,75 [0,52; 1,08] 0,124
<b>Serum-β2-Mikroglobulin (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
≤ 3,5 mg/L	33	30 (90,9)	1,8 [1,1; 2,3]	36	22 (61,1)	3,9 [1,2; NB]	1,90 [1,09; 3,32] 0,021
> 3,5 mg/L	79	62 (78,5)	1,9 [1,3; 2,2]	76	65 (85,5)	1,9 [1,5; 2,4]	0,95 [0,67; 1,35] 0,761
<b>Schmerzen</b>							
<b>TLS-Risikokategorie (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
niedrig	10	3 (30,0)	NB [2,8; NB]	12	5 (41,7)	NB [1,9; NB]	0,70 [0,17; 2,96] 0,625
medium	71	39 (54,9)	6,1 [1,6; NB]	27	14 (36,5)	NB [NB; NB]	1,84 [1,12; 3,00] 0,014
hoch	38	12 (31,6)	NB [NB; NB]	29	14 (48,3)	NB [1,6; NB]	0,64 [0,30; 1,39] 0,261



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

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Atemlosigkeit</b>							
<b>Zytogenetische Anomalien (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
Del(17p)	14	5 (35,7)	NB [26,3; NB]	12	7 (58,3)	5,6 [3,2; NB]	0,29 [0,09; 0,97] 0,034
Del(11q)	27	10 (37,0)	NB [26,4; NB]	27	14 (51,9)	9,5 [4,8; NB]	0,52 [0,23; 1,20] 0,118
Trisomie 12	25	11 (44,0)	41,2 [19,4; NB]	24	8 (33,3)	NB [18,1; NB]	1,04 [0,41; 2,66] 0,931
Keine del(17p), del(11q), Trisomie 12, del(13q)	31	13 (41,9)	NB [12,2; NB]	20	6 (30,0)	NB [23,0; NB]	1,49 [0,57; 3,93] 0,415
Del (13q)	21	10 (47,6)	40,2 [6,0; NB]	32	9 (28,1)	NB [NB; NB]	1,83 [0,74; 4,52] 0,184
<b>Appetitlosigkeit</b>							
<b>B-Symptome Fieber (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
ja	4	3 (75,0)	4,8 [1,4; 25,9]	9	1 (11,1)	NB [NB; NB]	13,7 [1,38; 136] 0,004
nein	115	49 (42,6)	NB [26,7; NB]	106	45 (42,5)	NB [19,5; NB]	0,95 [0,63; 1,43] 0,808
<b>Binet-Stadium (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
A	26	8 (30,8)	NB [NB; NB]	21	5 (23,8)	NB [NB; NB]	1,42 [0,46; 4,35] 0,544
B	49	13 (26,5)	NB [NB; NB]	46	21 (45,7)	NB [2,0; NB]	0,53 [0,27; 1,06] 0,068
C	44	19 (43,2)	NB [2,0; NB]	48	14 (29,2)	NB [NB; NB]	1,87 [0,94; 3,72] 0,073

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

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Schlaflosigkeit</b>							
<b>Kreatinin-Clearance (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
< 70 mL/min	67	39 (58,2)	2,3 [1,8; NB]	62	23 (37,1)	NB [21,5; NB]	2,18 [1,30; 3,66] 0,003
≥ 70 mL/min	52	31 (59,6)	4,0 [1,9; NB]	50	31 (62,0)	3,0 [2,1; NB]	0,93 [0,57; 1,54] 0,787
<b>Verstopfung</b>							
<b>Binet-Stadium (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
A	26	5 (19,2)	NB [NB; NB]	21	9 (42,9)	NB [1,6; NB]	0,33 [0,11; 1,02] 0,044
B	49	15 (30,6)	NB [NB; NB]	46	8 (17,4)	NB [NB; NB]	1,93 [0,82; 4,56] 0,126
C	44	9 (20,5)	NB [NB; NB]	48	9 (18,8)	NB [NB; NB]	1,09 [0,43; 2,74] 0,859
<p>Analysepopulation: PRO-Population</p> <p>KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test</p> <p>Die Einteilung der Patienten in die Subgruppen erfolgt hierarchisch: 1. del(17p), 2. del(11q), 3. Trisomie 12, 4. del(13), 5. nicht del(17p)/del(11q)/del(13q)/Trisomie 12. Ein Patient fällt beispielsweise immer in die Subgruppe del(17p), wenn er eine solche Deletion aufweist, unabhängig davon, ob noch weitere Deletionen/Trisomien vorhanden sind.</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom</p>							

In der Skala Erschöpfung (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe B-Symptome Fieber ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie Ja zuungunsten von Ven-Obi. Die Kategorie Nein zeigte keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte nicht in dieselbe Richtung wie für die Kategorie Ja. Da die Patienten und Ereigniszahlen in dieser Subgruppenkategorie jedoch sehr klein sind, wird von einer zufälligen Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Erschöpfung (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $\leq 3,5$  mg/L zugunsten von Ven-Obi. Die Kategorie  $> 3,5$  mg/L zeigte keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Aktuell ist kein ausreichend valider medizinischer Grund dafür bekannt, warum die Patienten in Abhängigkeit vom Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin-Wert unterschiedliche Ereignisraten bezüglich der Erschöpfung beziehungsweise unterschiedliche Zeiten bis zur Verbesserung der Erschöpfung zwischen den Behandlungsarmen aufweisen sollten. Insgesamt wird daher die Effektmodifikation als nicht hinreichend sicher belegt erachtet.

In der Skala Schmerzen (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe TLS-Risikokategorie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie medium zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Aktuell ist kein ausreichend valider medizinischer Grund dafür bekannt, warum die Patienten in Abhängigkeit von der Subgruppe TLS-Risikokategorie unterschiedliche Ereignisraten bezüglich der Schmerzen beziehungsweise unterschiedliche Zeiten bis zur Verbesserung der Schmerzen zwischen den Behandlungsarmen aufweisen sollten. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Atemlosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe Zytogenetische Anomalien ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie del(17p) zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Aktuell ist kein ausreichend valider medizinischer Grund dafür bekannt, warum die Patienten in Abhängigkeit von der Subgruppe Zytogenetische Anomalien unterschiedliche Ereignisraten bezüglich der Atemlosigkeit beziehungsweise unterschiedliche Zeiten bis zur Verschlechterung der Atemlosigkeit zwischen den Behandlungsarmen aufweisen sollten. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Appetitlosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe B-Symptome Fieber ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie Ja zuungunsten von Ven-Obi. Die Kategorie Nein dieser Subgruppe zeigte keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch

signifikanter Unterschied. Da die Patienten und Ereigniszahlen in der Subgruppenkategorie Ja jedoch sehr klein sind, wird von einer zufälligen Effektmodifikation ausgegangen. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Appetitlosigkeit (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Binet-Stadium kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Kreatinin-Clearance ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $< 70$  mL/min zugunsten von Ven-Obi. Die Kategorie  $\geq 70$  mL/min zeigte keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi. Aktuell ist kein ausreichend valider medizinischer Grund dafür bekannt, warum die Patienten in Abhängigkeit von der Subgruppe Kreatinin-Clearance unterschiedliche Ereignisraten bezüglich der Schlaflosigkeit beziehungsweise unterschiedliche Zeiten bis zur Verbesserung der Schlaflosigkeit zwischen den Behandlungsarmen aufweisen sollten. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Verstopfung (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Binet-Stadium ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie A zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte nicht in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie A. Aufgrund der geringen Ereigniszahl in dieser Kategorie wird von einer zufälligen Effektmodifikation ausgegangen.

Insgesamt liegt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen für alle Subgruppen unter der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30. Zusammenfassend werden daher die Effektmodifikationen als zufällig und nicht fazitrelevant erachtet.

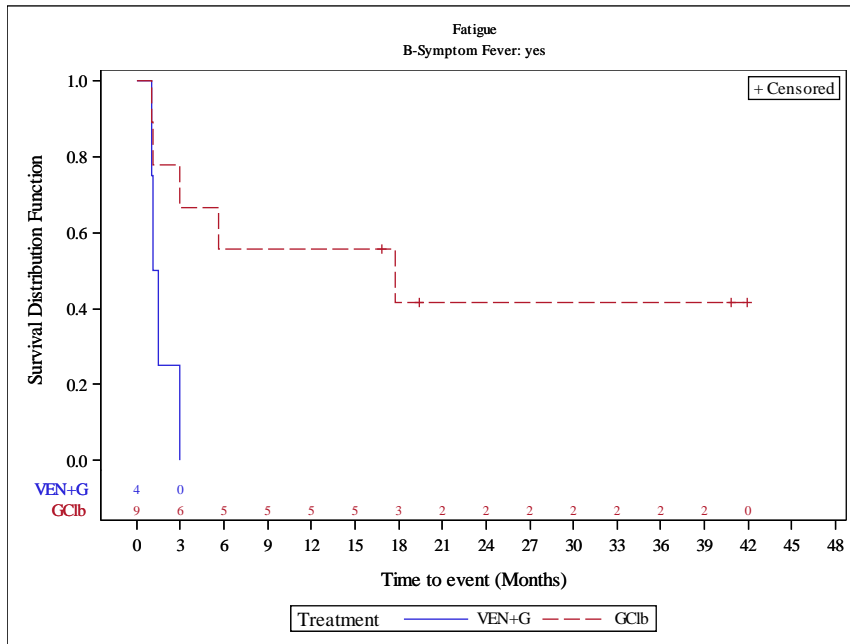


Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (B-Symptome Fieber ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

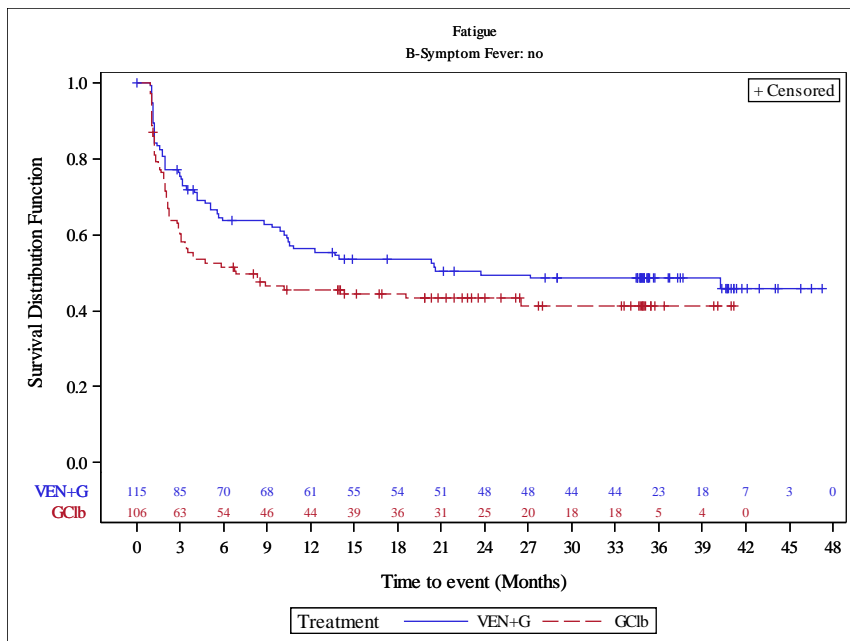


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (B-Symptome Fieber nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

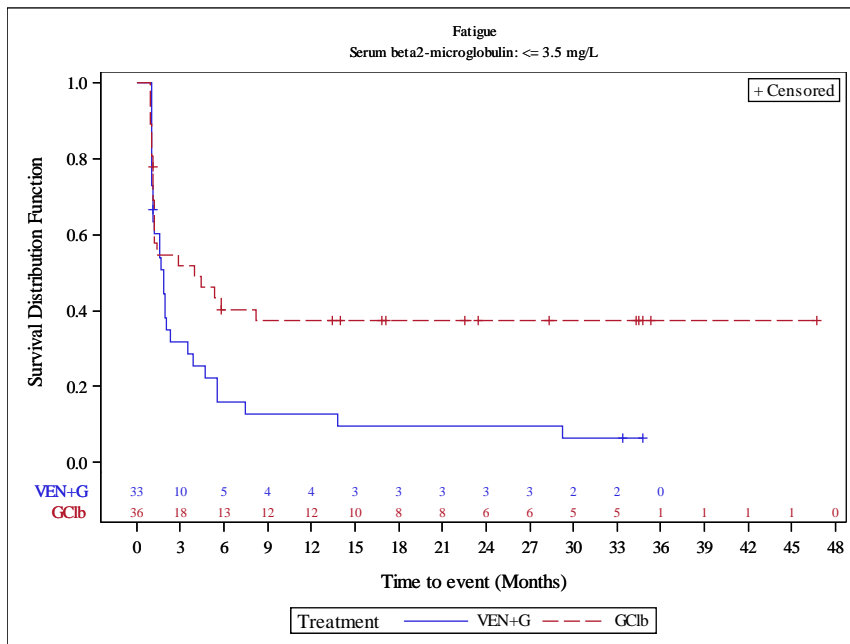


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (Serum-β2-Mikroglobulin ≤ 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

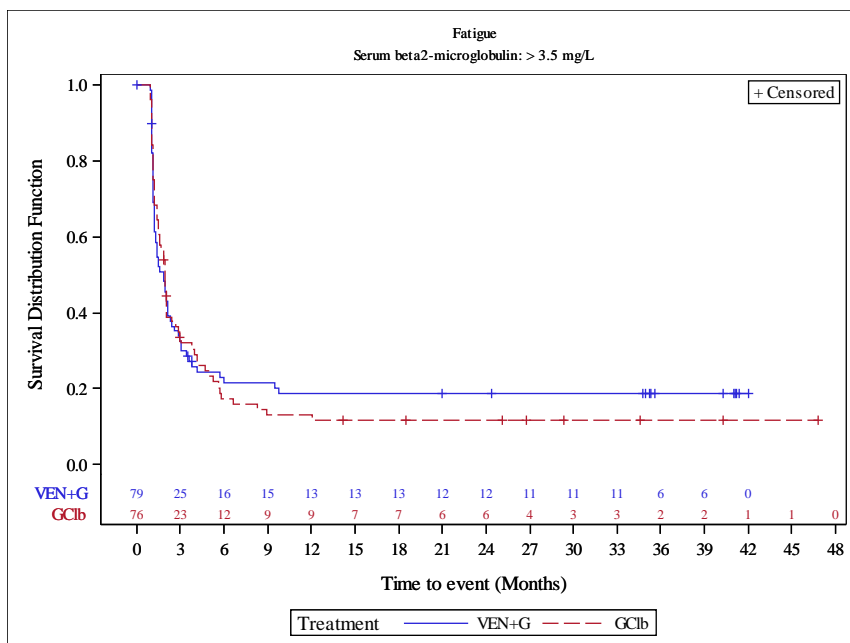


Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (Serum-β2-Mikroglobulin > 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

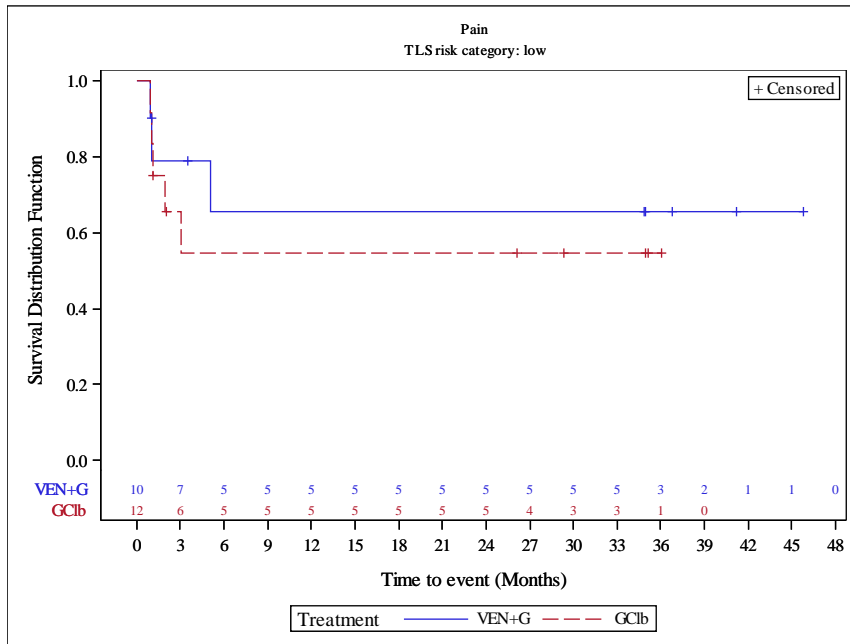


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (TLS-Risikokategorie niedrig) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

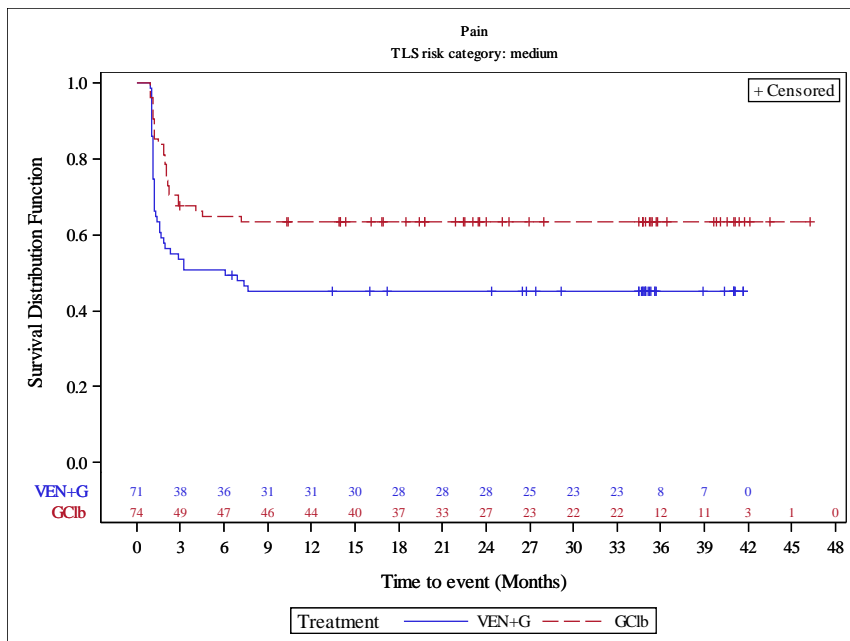


Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (TLS-Risikokategorie medium) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

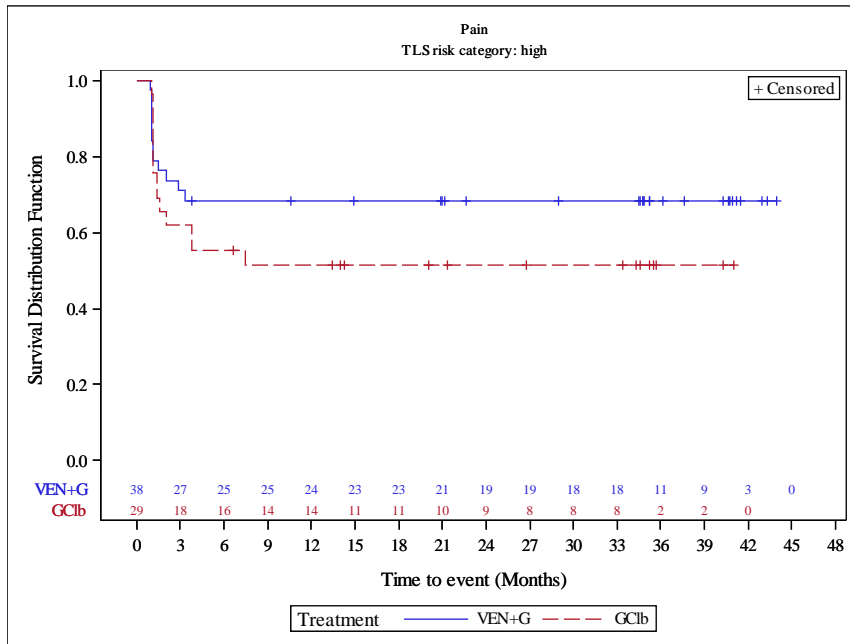


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen (TLS-Risikokategorie hoch) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

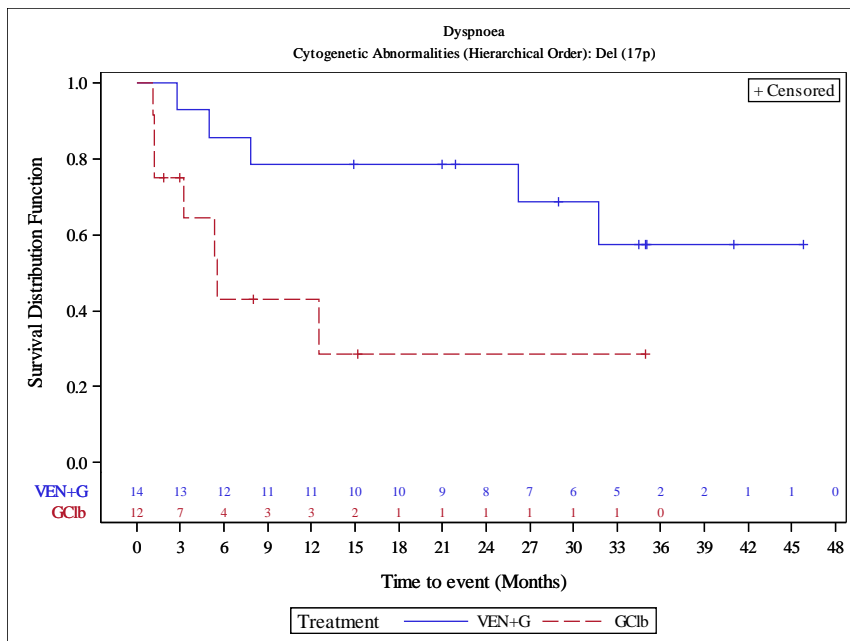


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien del(17p)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14



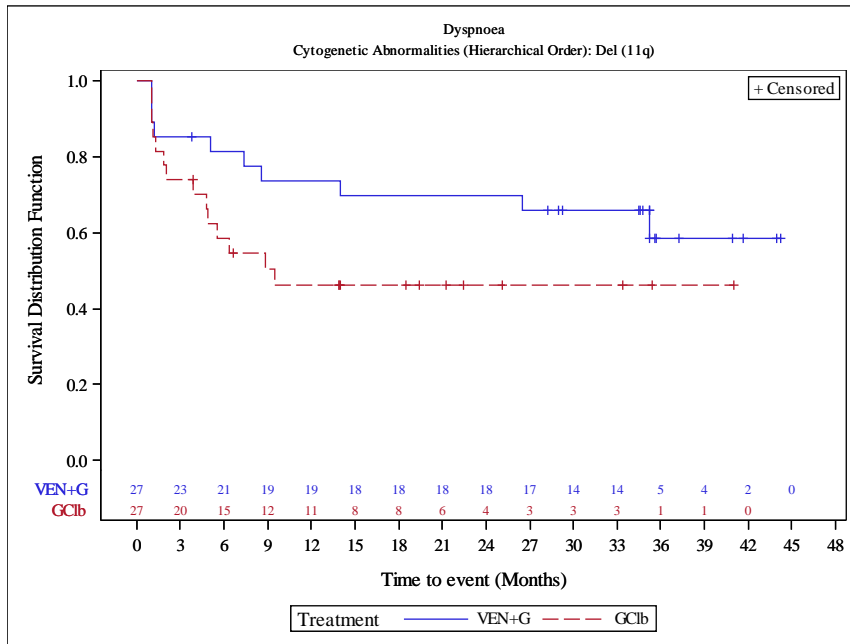


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien del(11q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

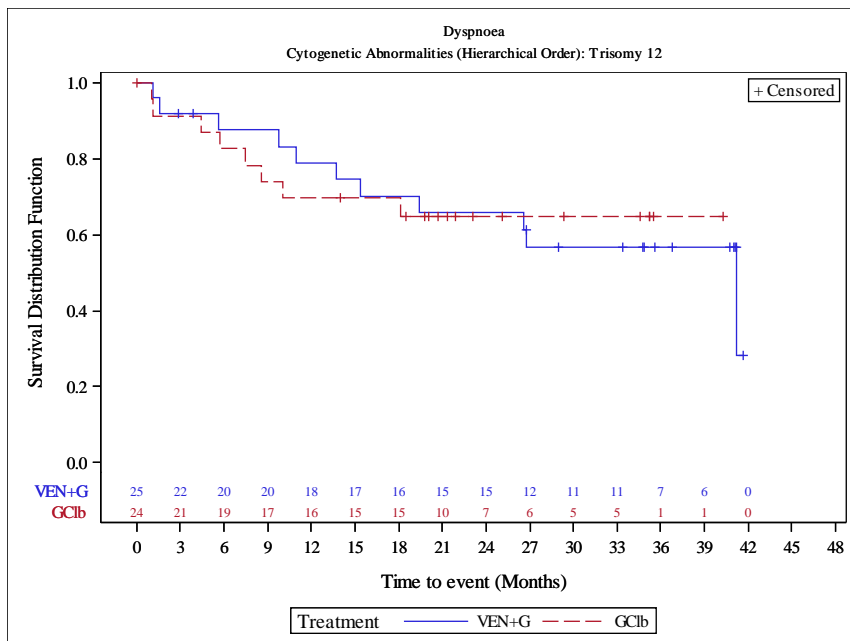


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien Trisomie 12) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

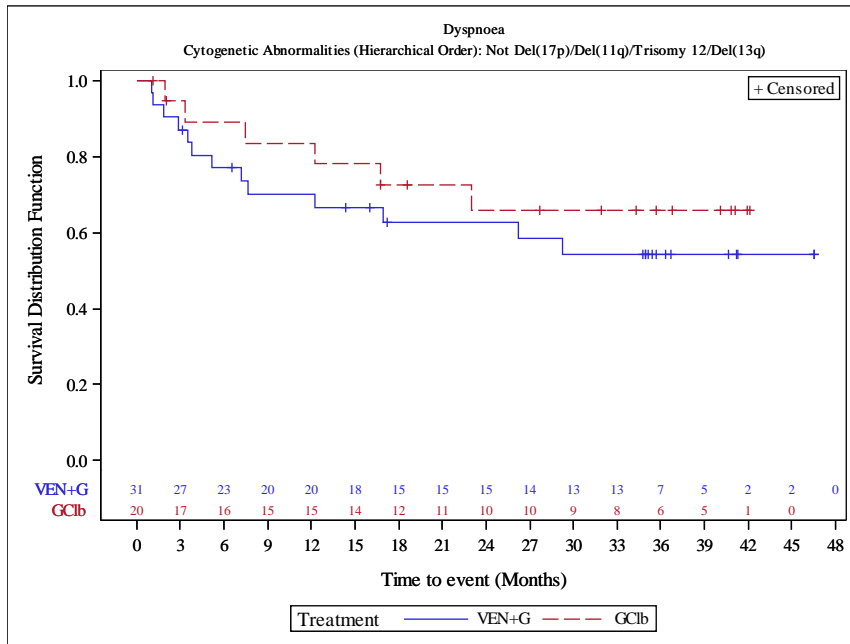


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien Keine del(17p), del(11q), Trisomie 12, del(13q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

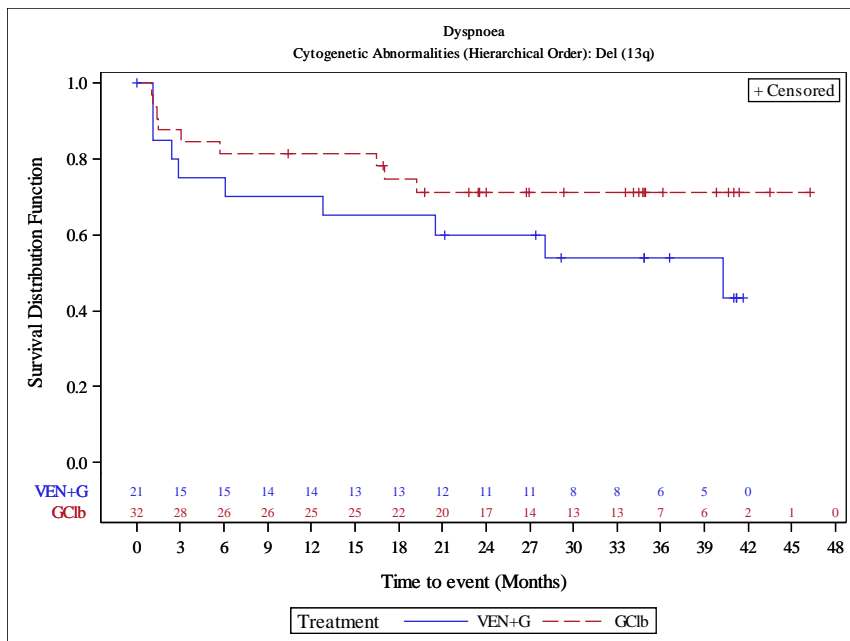


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (Zytogenetische Anomalien del(13q)) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

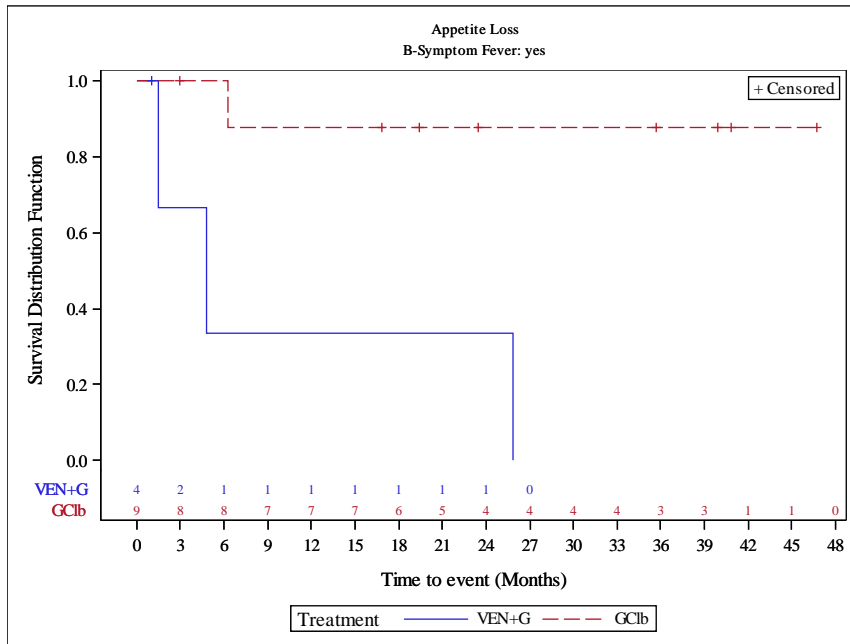


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (B-Symptome Fieber ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

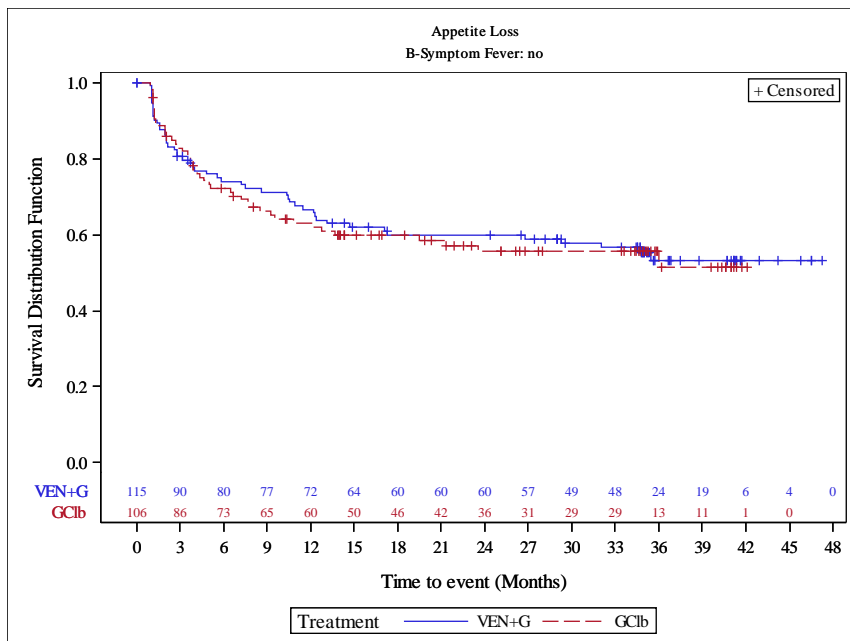


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (B-Symptome Fieber nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

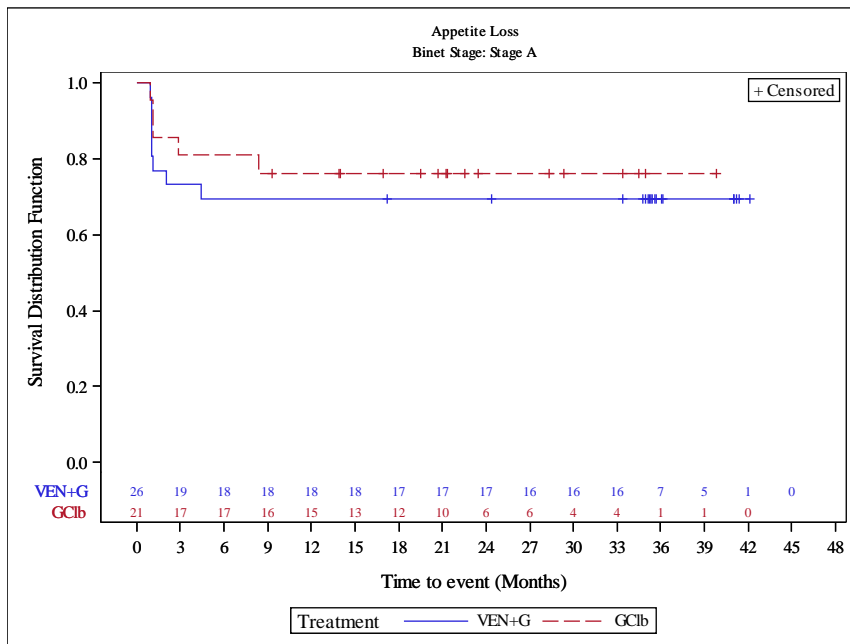


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

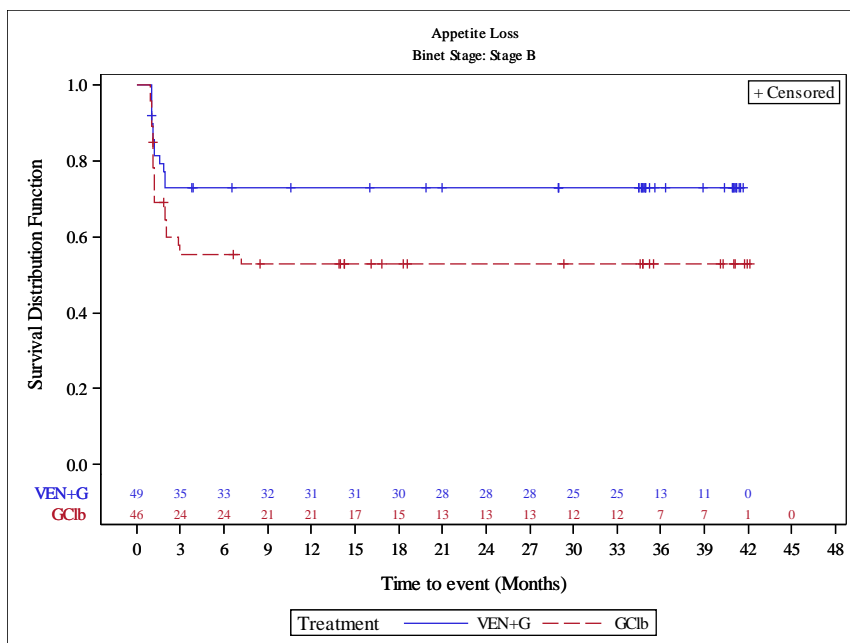


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

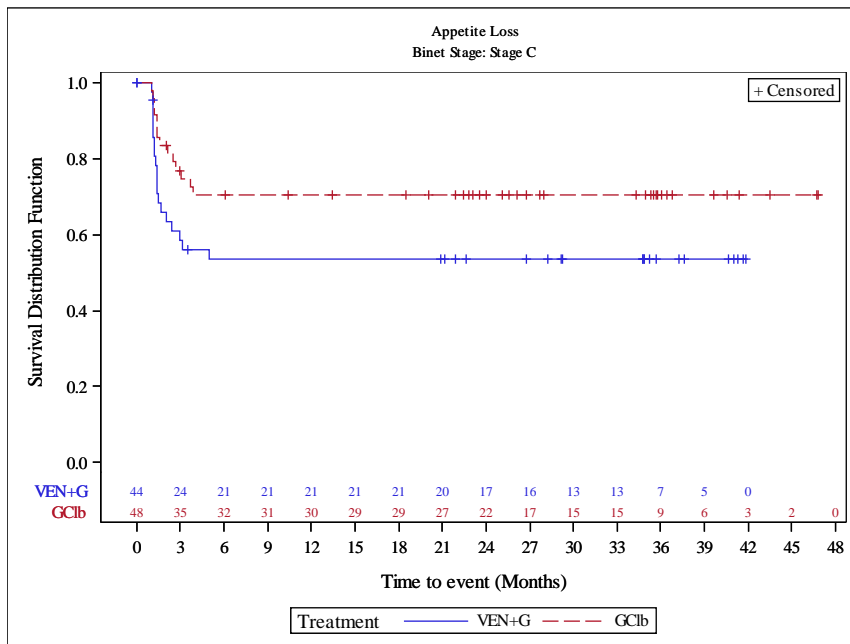


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

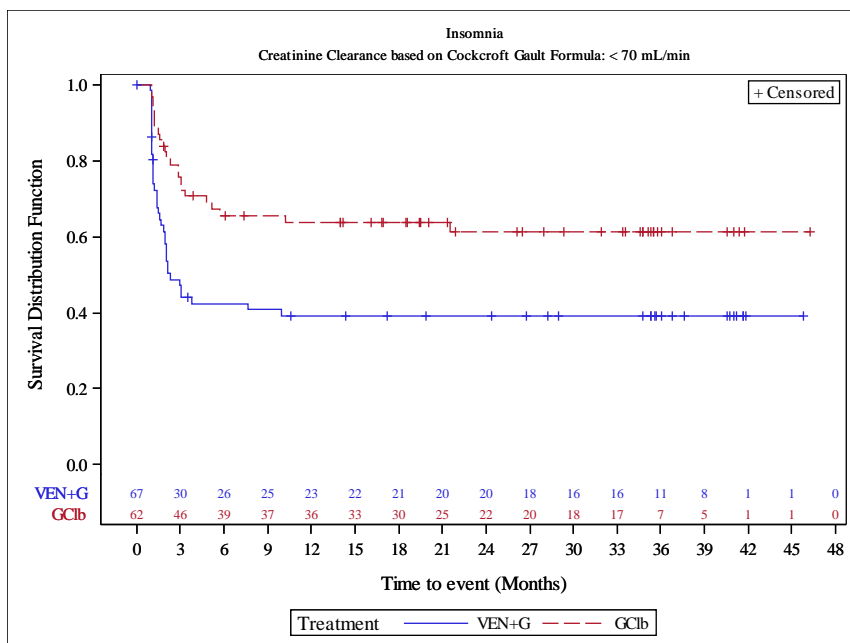


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (Kreatinin-Clearance < 70 mL/min) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

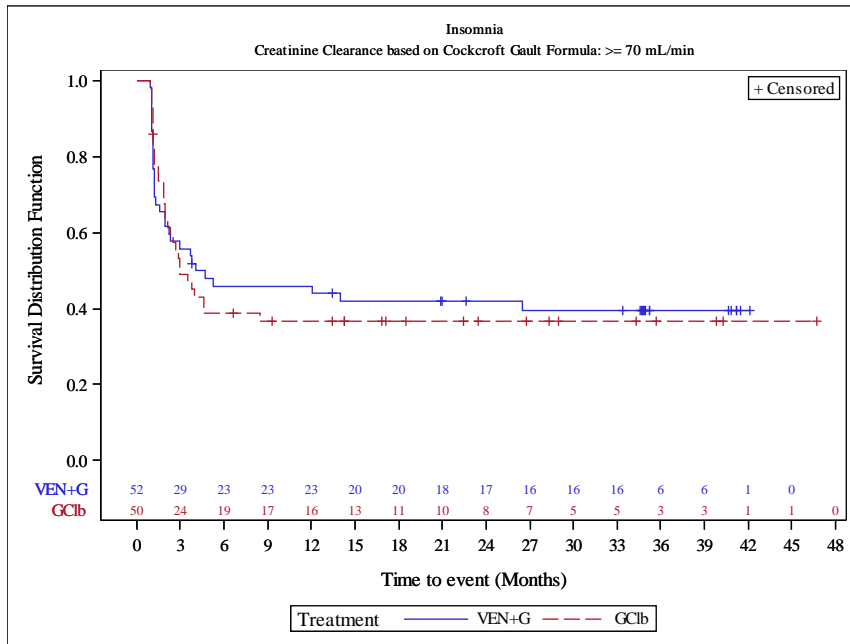


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (Kreatinin-Clearance  $\geq 70$  mL/min) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

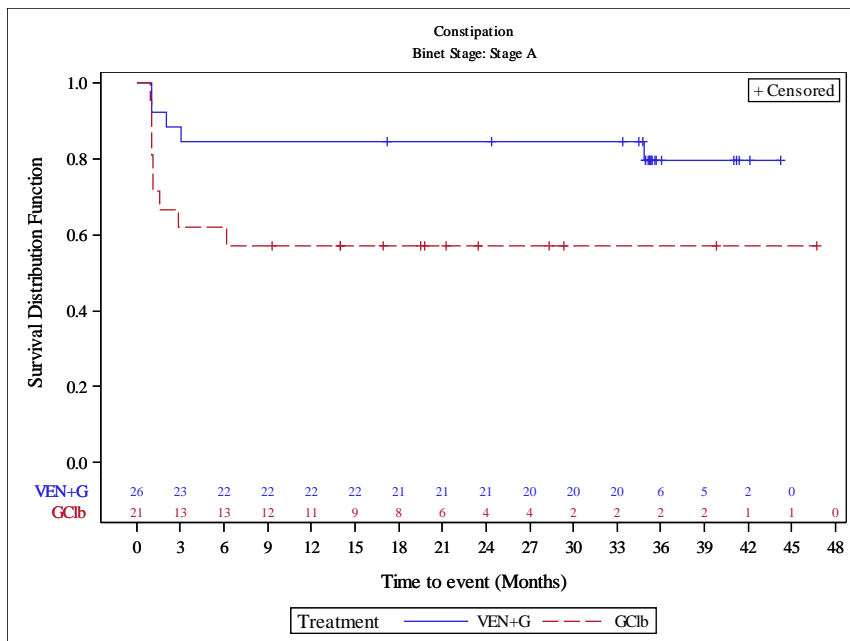


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

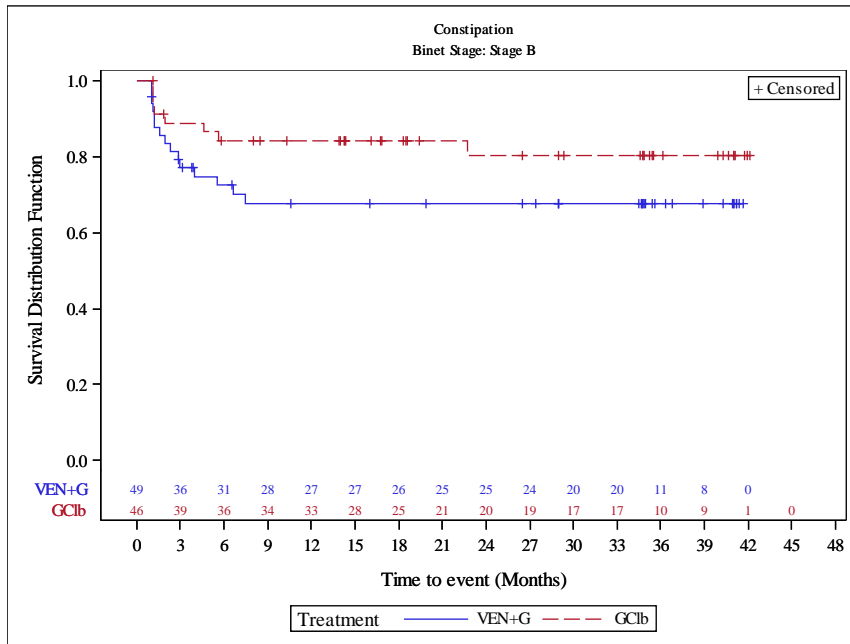


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

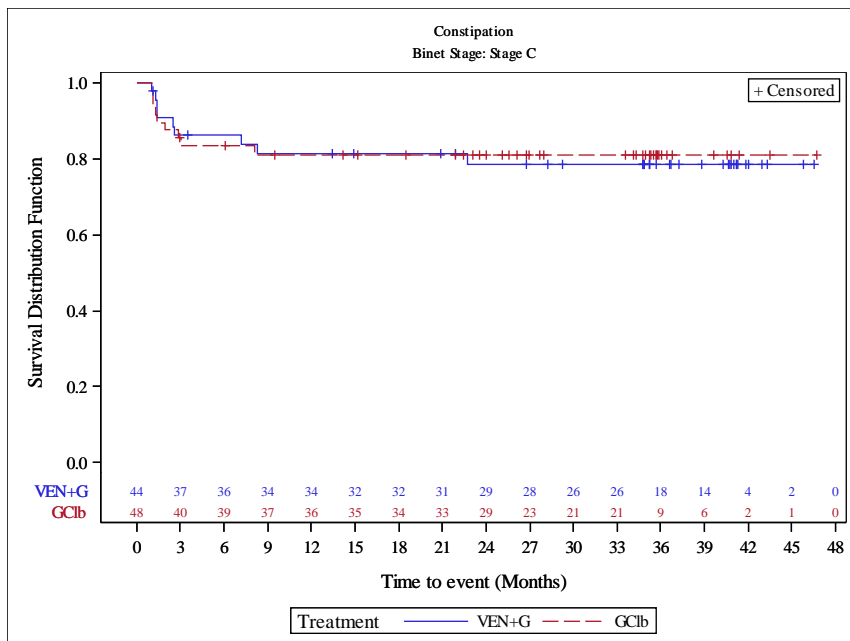


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Es ergaben sich keine Belege für eine Effektmodifikation für den Endpunkt EQ-5D-VAS

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-178: Subgruppenergebnisse für EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>TLS-Risikokategorie (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
niedrig	10	4 (40,0)	NB [3,5; NB]	12	5 (41,7)	NB [7,4; NB]	1,04 [0,28; 3,88] 0,957
medium	71	37 (52,1)	13,1 [7,5; NB]	74	37 (50,0)	18,3 [7,7; NB]	1,01 [0,64; 1,60] 0,959
hoch	38	12 (31,6)	NB [40,2; NB]	28	18 (64,3)	6,6 [2,0; 18,4]	0,34 [0,16; 0,70] 0,003
Analysepopulation: PRO-Population KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test CIT: Chemoimmuntherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell gingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom							



Für die EQ-5D-VAS (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe TLS-Risikokategorie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie hoch zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für die EQ-5D-VAS kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

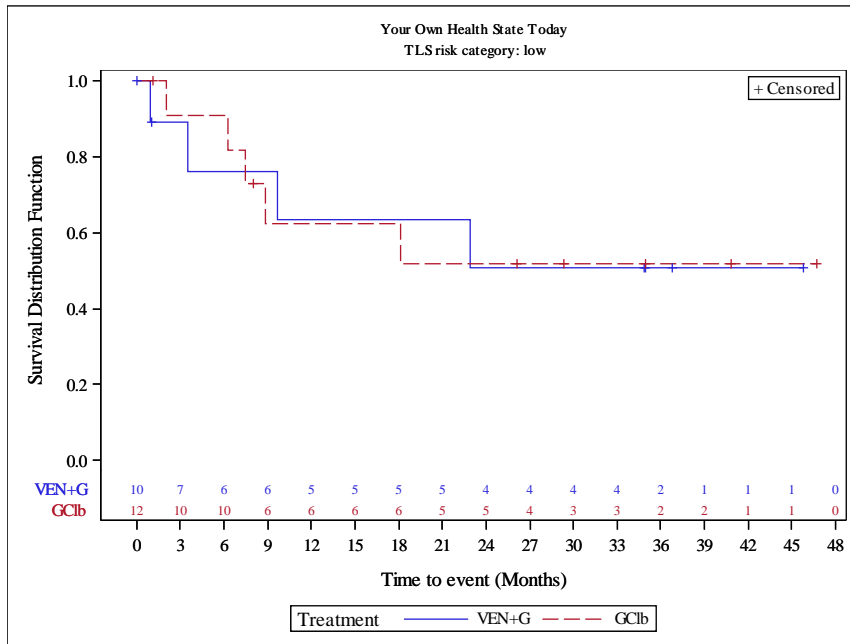


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS (TLS-Risikokategorie niedrig) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

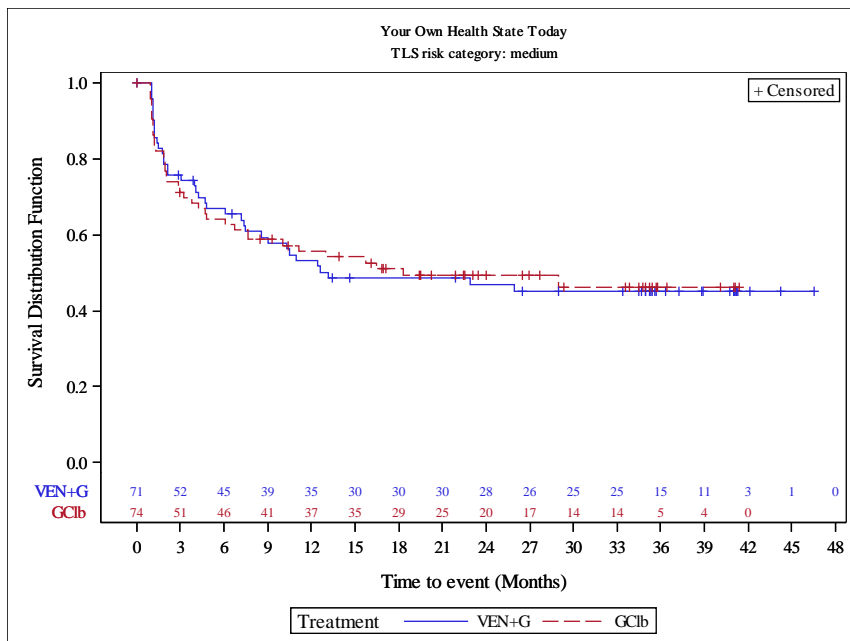


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS (TLS-Risikokategorie medium) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

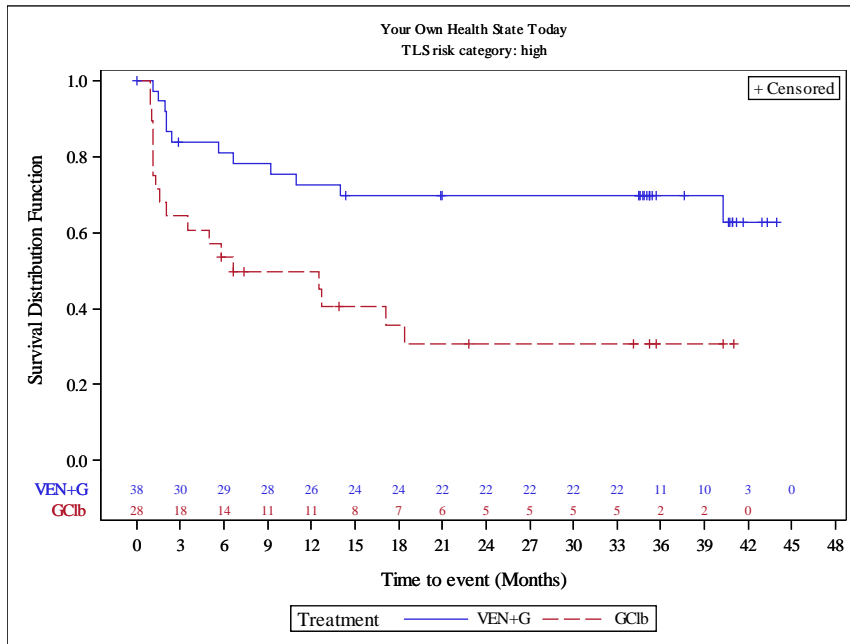


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS (TLS-Risikokategorie hoch) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

**FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse für MDASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Symptom-Schweregrad</b>							
<b>ECOG-PS (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
0	24	7 (29,2)	NB [NB; NB]	38	15 (39,5)	NB [8,5; NB]	0,63 [0,26; 1,56] 0,316
1	36	8 (22,2)	NB [NB; NB]	23	12 (52,2)	19,8 [6,8; NB]	0,36 [0,15; 0,88] 0,020
≥ 2	8	4 (50,0)	8,4 [2,8; NB]	11	1 (9,1)	NB [NB; NB]	8,62 [0,96; 77,6] 0,021
Analysepopulation: PRO-Population KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für den MDASI ergab sich beim Symptom-Schweregrad in der Subgruppe ECOG-PS ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung zugunsten von Ven-Obi in der Subgruppenkategorie ECOG-PS = 1 und zuungunsten von Ven-Obi in der Subgruppenkategorie ECOG-PS ≥ 2. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde die Aussagekraft der Ergebnisse für diese Subgruppe als

---

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

vermindert eingeschätzt. Insgesamt liegt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen für alle Subgruppen deutlich unter der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen für den Endpunkt MDASI. Daher werden die Effektmodifikationen als zufällig und nicht fazitrelevant erachtet.

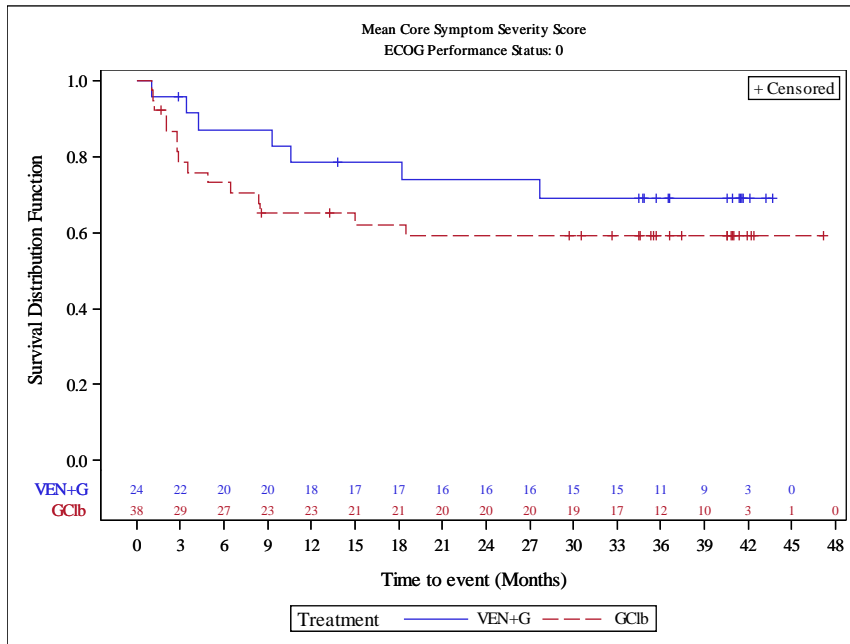


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (ECOG-PS 0) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

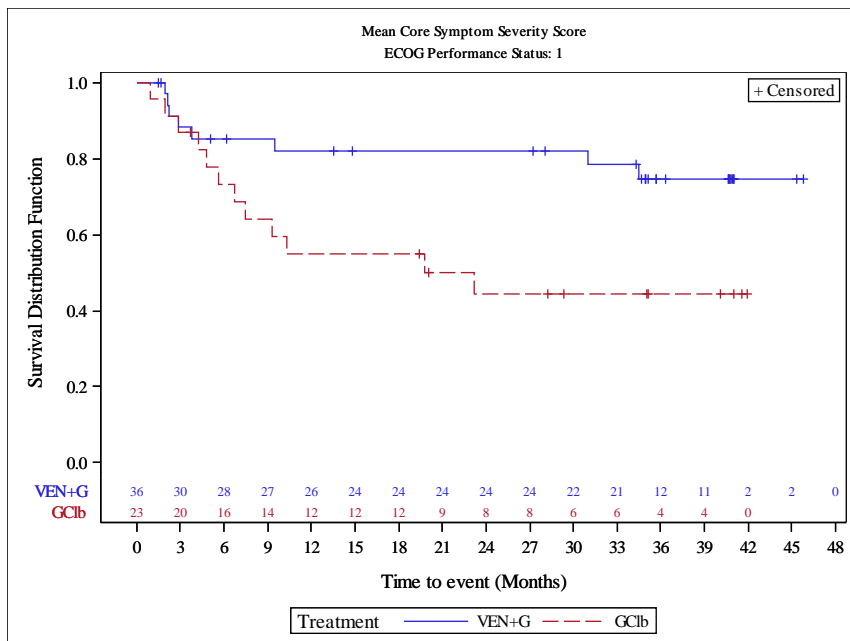


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (ECOG-PS 1) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

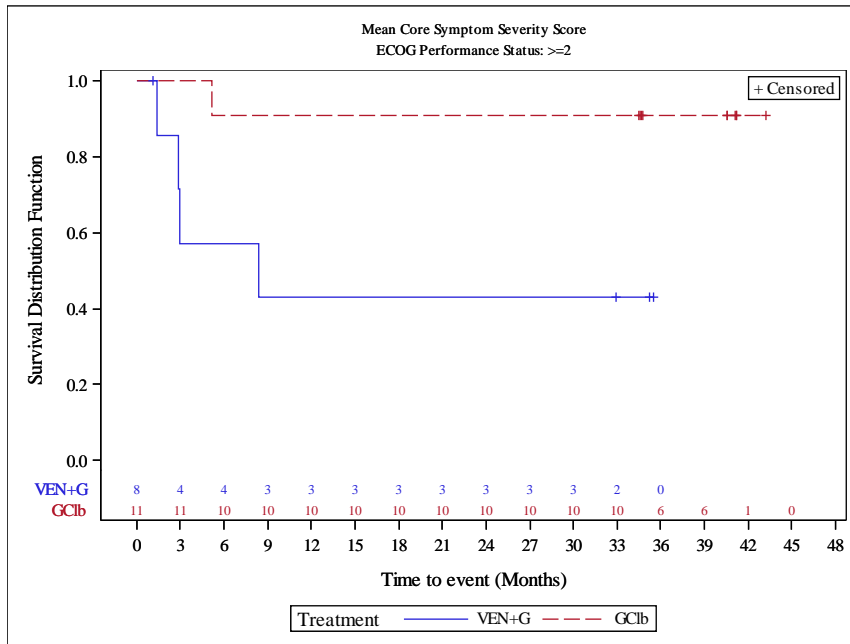


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (ECOG-PS  $\geq$  2) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-180: Subgruppenergebnisse für MDASI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Endpunkt	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
<b>Symptom-Beeinträchtigung</b>							
<b>TP53-Mutationsstatus (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
Mutiert	19	16 (84,2)	2,3 [2,3; NB]	18	6 (33,3)	NB [5,6; NB]	5,42 [2,00; 14,7] < 0,001
Unmutiert	98	49 (50,0)	8,1 [2,5; NB]	99	58 (58,6)	4,9 [2,1; NB]	0,86 [0,59; 1,26] 0,424
<b>Symptom-Schweregrad</b>							
<b>Serum-β2-Mikroglobulin (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
≤ 3,5 mg/L	33	16 (48,5)	44,2 (12,1; 44,2)	37	9 (24,3)	NB [NB; NB]	2,11 [0,93; 4,81] 0,068
> 3,5 mg/L	79	18 (22,8)	NB [NB; NB]	77	23 (29,9)	NB [36,0; NB]	0,64 [0,34; 1,19] 0,154
Analysepopulation: PRO-Population							
KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test							
CIT: Chemoimmuntherapie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53							



---

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

Für den MDASI in der Skala Symptom-Beeinträchtigung (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe TP53-Mutationsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie Mutiert zugunsten von Ven-Obi. Die Kategorie Unmutiert zeigte keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für den MDASI kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den MDASI in der Skala Symptom-Schweregrad (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Insgesamt liegt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen für alle Subgruppen unter der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen für den Endpunkt MDASI. Daher werden die Effektmodifikationen als zufällig und nicht fazitrelevant erachtet.

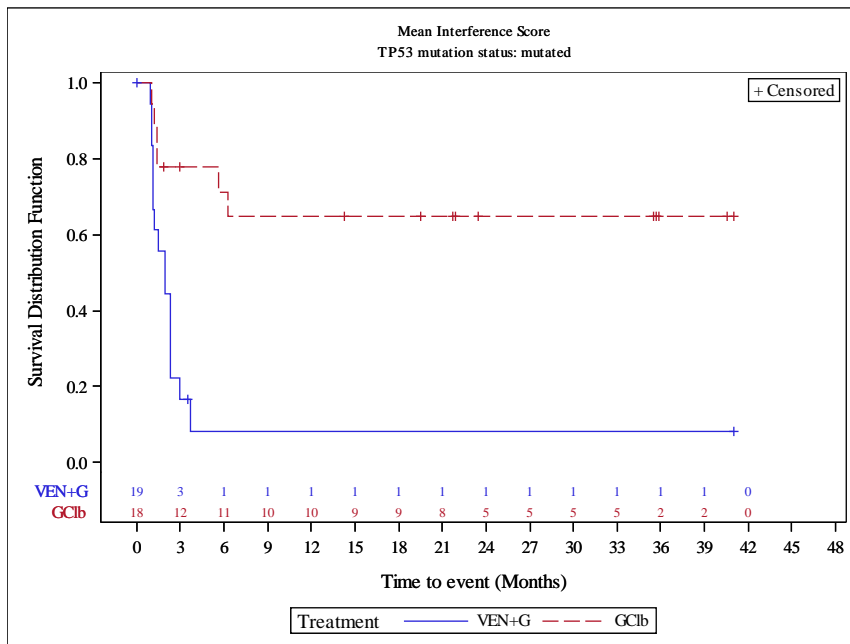


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung (*TP53*-Mutationsstatus Mutiert) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

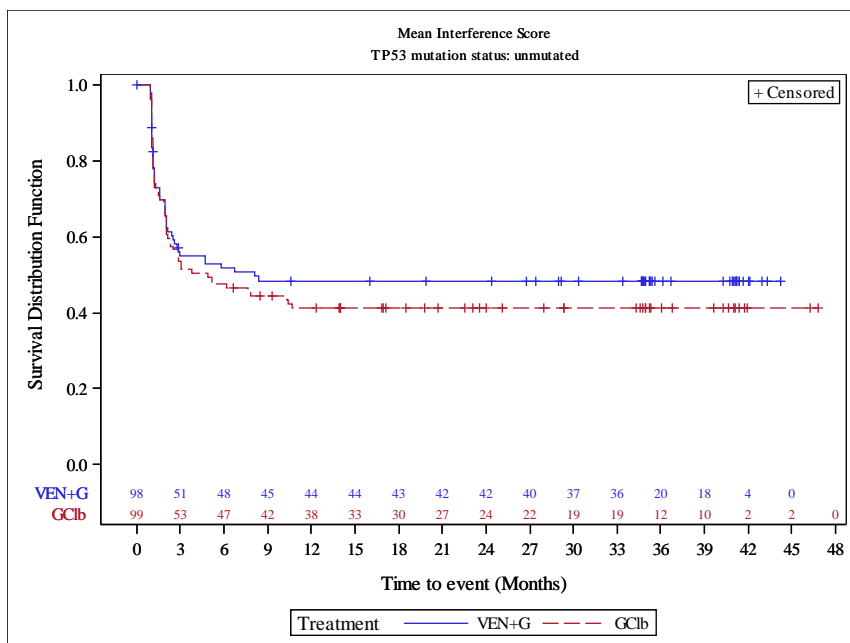


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung (*TP53*-Mutationsstatus Unmutiert) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

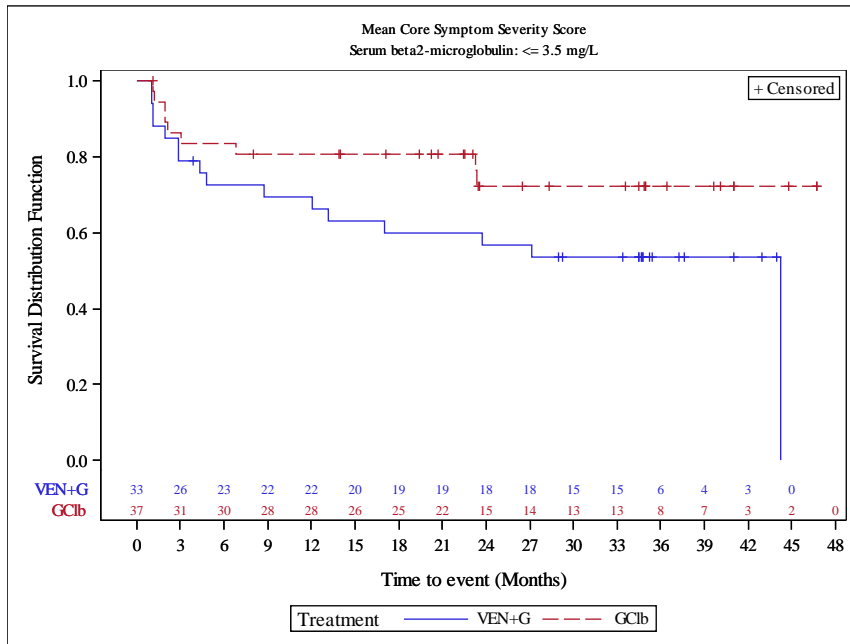


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (Serum-β2-Mikroglobulin ≤ 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

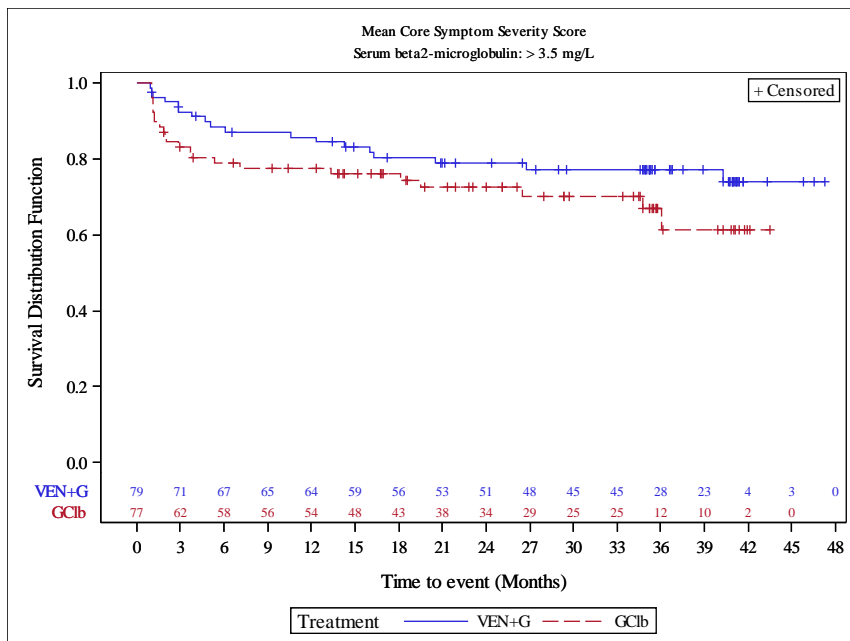


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad (Serum-β2-Mikroglobulin > 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

**4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30 – Subgruppen****FCR-ungeeignete Population**

Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Endpunkt	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>							
<b>Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
< 3 Jahre	28	15 (53,6)	3,8 [2,0; NB]	35	22 (62,9)	2,4 [1,1; NB]	0,72 [0,38; 1,40] 0,341
≥ 3 Jahre und < 6 Jahre	17	15 (88,2)	3,0 [1,0; 4,4]	18	10 (55,6)	31,3 [3,0; NB]	3,16 [1,31; 7,60] 0,007
≥ 6 Jahre	22	15 (68,2)	5,8 [2,1; 35,3]	19	12 (63,2)	6,0 [2,1; NB]	1,05 [0,49; 2,24] 0,903

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

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Emotionale Funktion</b>							
<b>B-Symptome Nachtschweiß (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
ja	28	18 (64,3)	8,9 [2,8; 29,2]	30	10 (33,3)	NB [17,1; NB]	2,56 [1,18; 5,56] 0,014
nein	39	13 (33,3)	NB [25,6; NB]	43	17 (39,5)	NB [12,2; NB]	0,81 [0,39; 1,67]; 0,568
<b>Kognitive Funktion</b>							
<b>Serum-β2-Mikroglobulin (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
≤ 3,5 mg/L	36	13 (34,2)	NB [25,8; NB]	32	19 (59,4)	4,9 [1,4; NB]	0,41 [0,20; 0,83] 0,011
> 3,5 mg/L	28	14 (50,0)	8,3 [2,0; NB]	39	14 (35,9)	NB [21,5; NB]	1,65 [0,78; 3,46] 0,188
<b>Soziale Funktion</b>							
<b>Serum-β2-Mikroglobulin (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
≤ 3,5 mg/L	38	13 (34,2)	NB [12,5; NB]	32	12 (37,5)	NB [2,8; NB]	0,73 [0,33; 1,60] 0,451
> 3,5 mg/L	28	17 (60,7)	2,9 [1,3; NB]	39	11 (28,2)	NB [NB; NB]	3,19 [1,49; 6,85] 0,002
<b>ECOG-PS (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
0	24	6 (25,0)	NB [NB; NB]	38	9 (23,7)	NB [NB; NB]	1,02 [0,36; 2,86] 0,974
1	35	20 (57,1)	3,7 [1,9; NB]	24	6 (25,0)	NB [NB; NB]	2,80 [1,12; 7,01] 0,021
≥ 2	8	4 (50,0)	12,5 [1,1; NB]	11	9 (81,8)	2,8 [1,0; 3,1]	0,37 [0,11; 1,22] 0,097

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

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>CIRS-Score (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
≤ 6	10	9 (90,0)	1,8 [1,5; 4,1]	16	8 (50,0)	35,2 [2,3; NB]	2,75 [0,99; 7,64] 0,044
> 6	57	32 (56,1)	18,2 [4,4; NB]	57	34 (59,6)	9,4 [4,8; 36,4]	0,91 [0,56; 1,47] 0,692
Analysepopulation: PRO-Population							
KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test							
CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

In der Skala Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $\geq 3$  Jahre und  $< 6$  Jahre zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe B-Symptome Nachtschweiß ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie ja zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte aber in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie ja.

In der Skala Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $\leq 3,5$  mg/L zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Aktuell ist kein ausreichend valider medizinischer Grund dafür bekannt, warum die Patienten in Abhängigkeit von der Subgruppe Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin unterschiedliche Ereignisraten bezüglich der Kognitiven Funktion beziehungsweise unterschiedliche Zeiten bis zur Verbesserung der Kognitiven Funktion zwischen den Behandlungsarmen aufweisen sollten. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Soziale Funktion (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $> 3,5$  mg/L zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte aber in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie  $> 3,5$  mg/L. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Soziale Funktion (Zeit bis zur Verbesserung) ergab bei der Subgruppe ECOG-PS ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie 1 zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte aber in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie 1. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe CIRS-Score ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $\leq 6$  zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Zudem liegen mehrere Effektmodifikationen gleichzeitig vor, sodass für die nicht-adjustierten Interaktionstests nur eine eingeschränkte Aussagekraft vorliegt. Außerdem liegt insgesamt die tatsächliche Anzahl an Interaktionen für alle Subgruppen unter der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen für den Endpunkt EORTC QLQ C30. Zusammenfassend werden daher die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant erachtet.

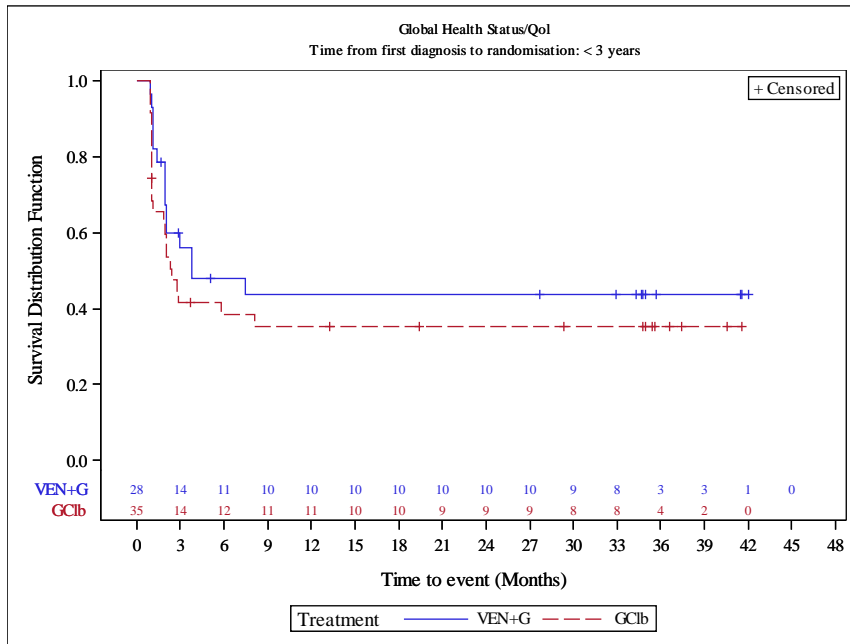


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung < 3 Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

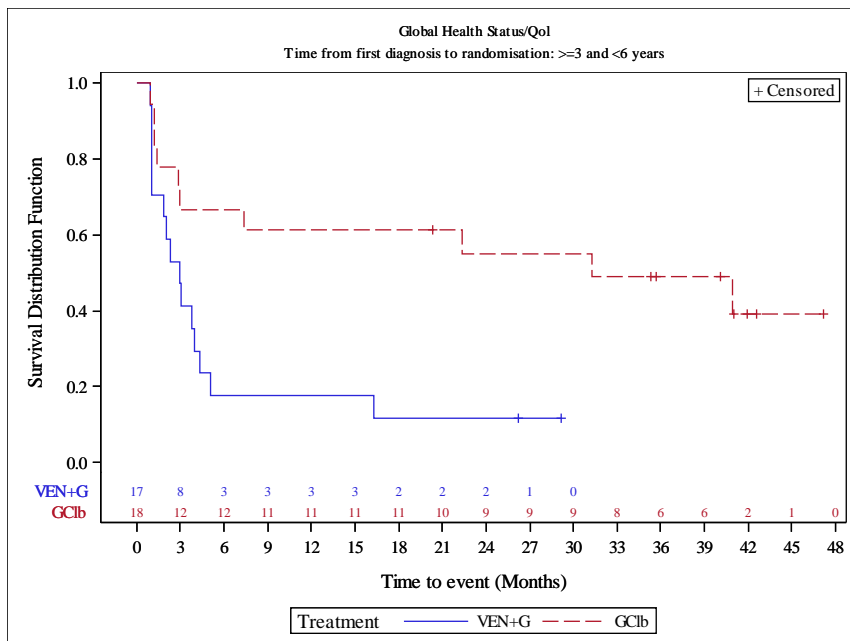


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung ≥ 3 Jahre und < 6 Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14



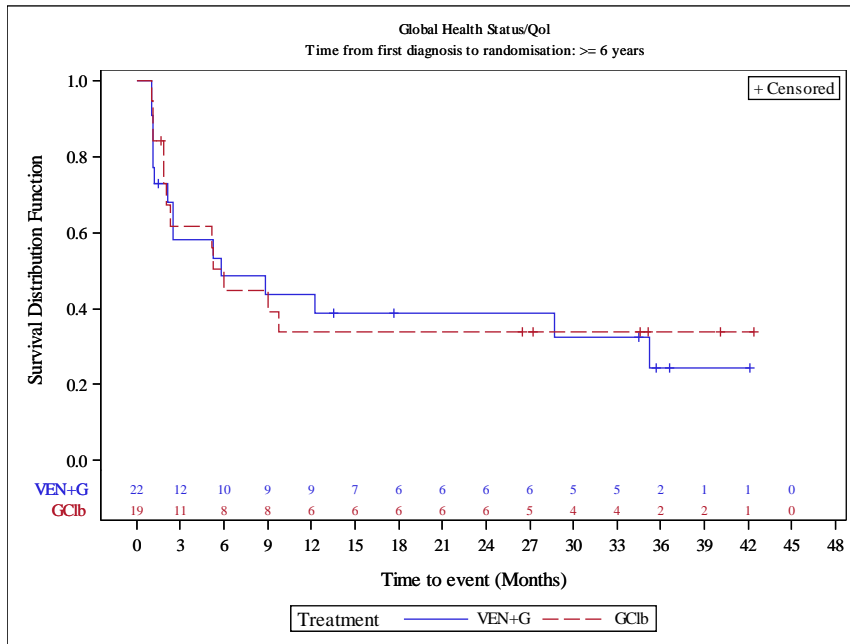


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung  $\geq 6$  Jahre) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

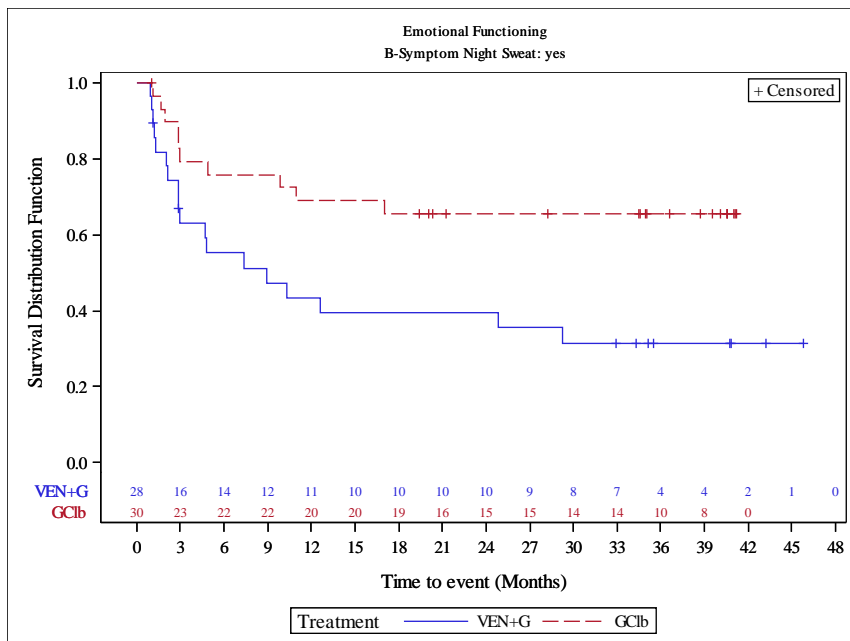


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (B-Symptome Nachtschweiß ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

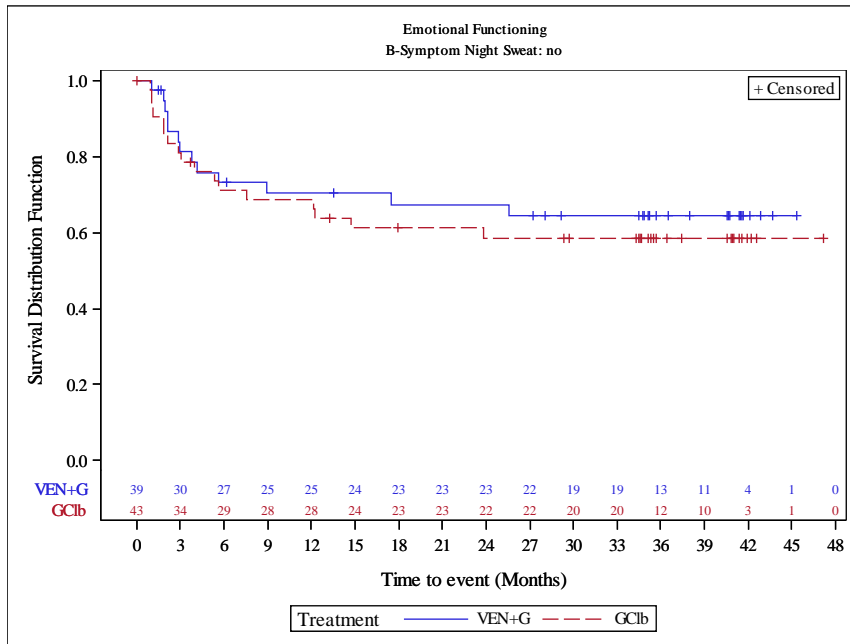


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (B-Symptome Nachtschweiß nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

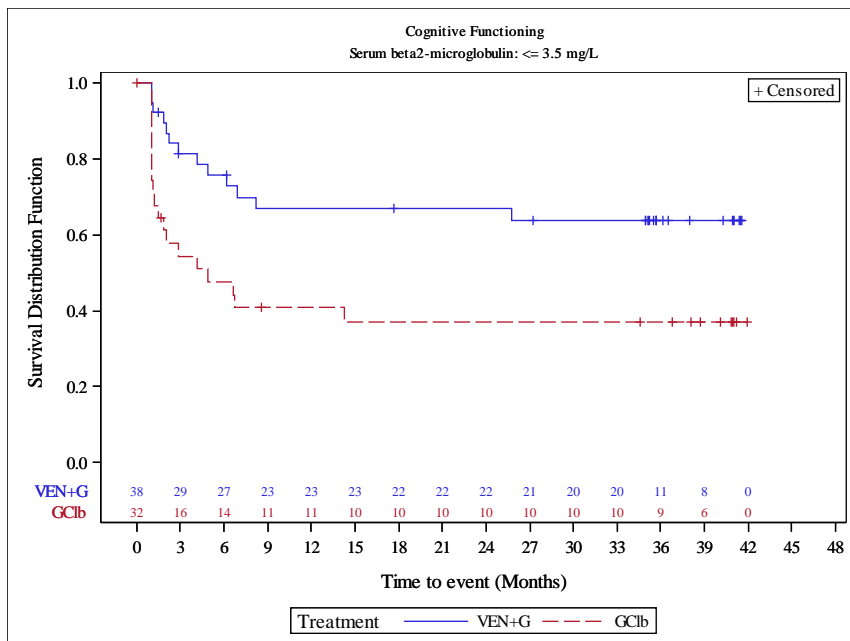


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (Serum-β2-Mikroglobulin ≤ 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

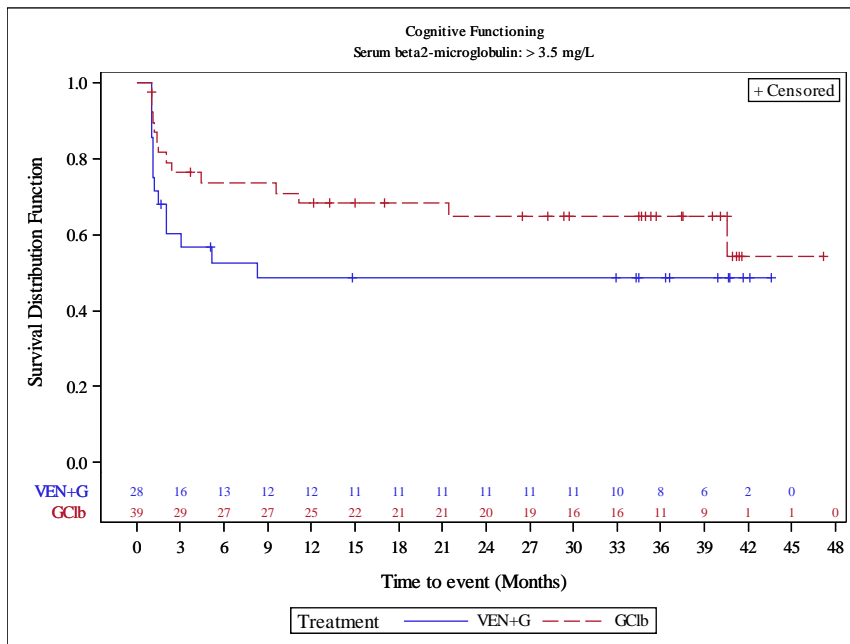


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (Serum-β2-Mikroglobulin > 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

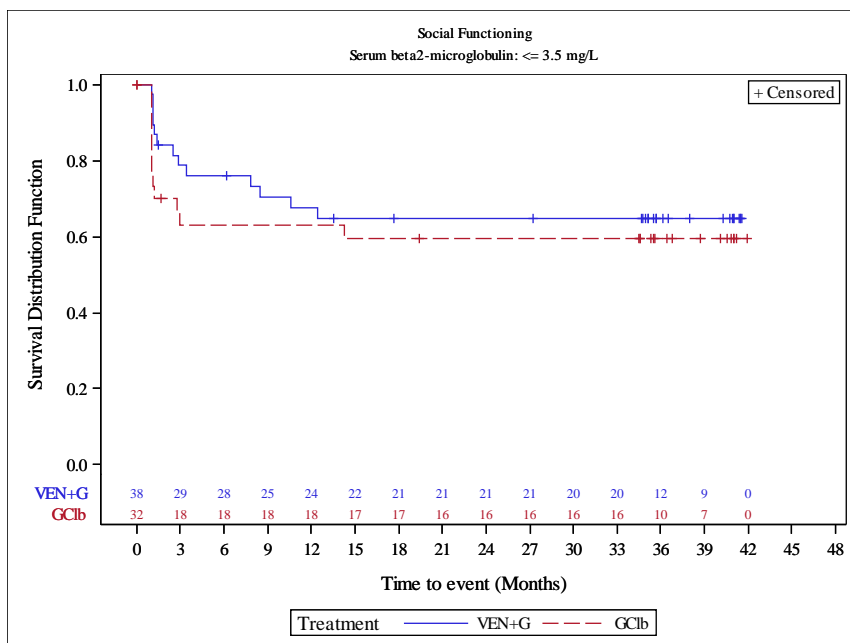


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Serum-β2-Mikroglobulin ≤ 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

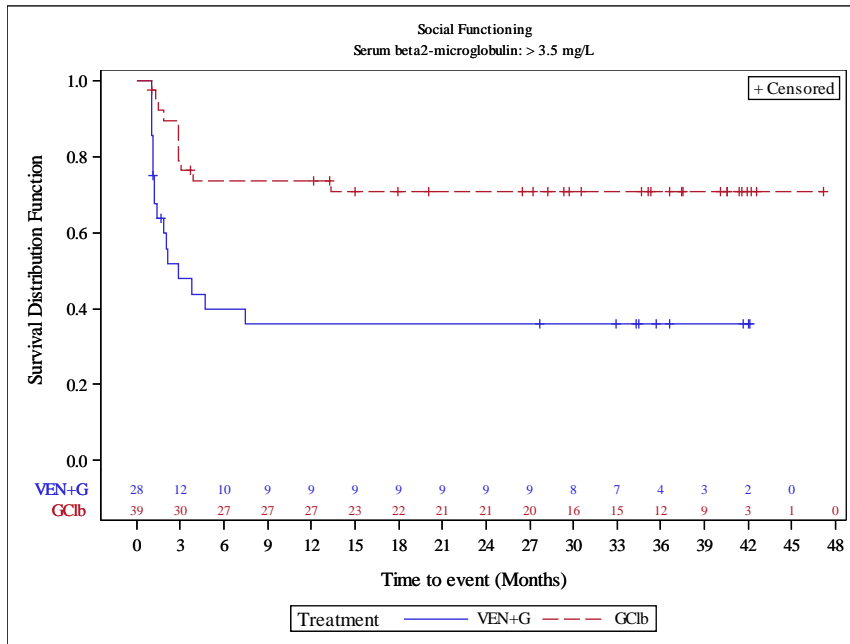


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Serum-β2-Mikroglobulin > 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

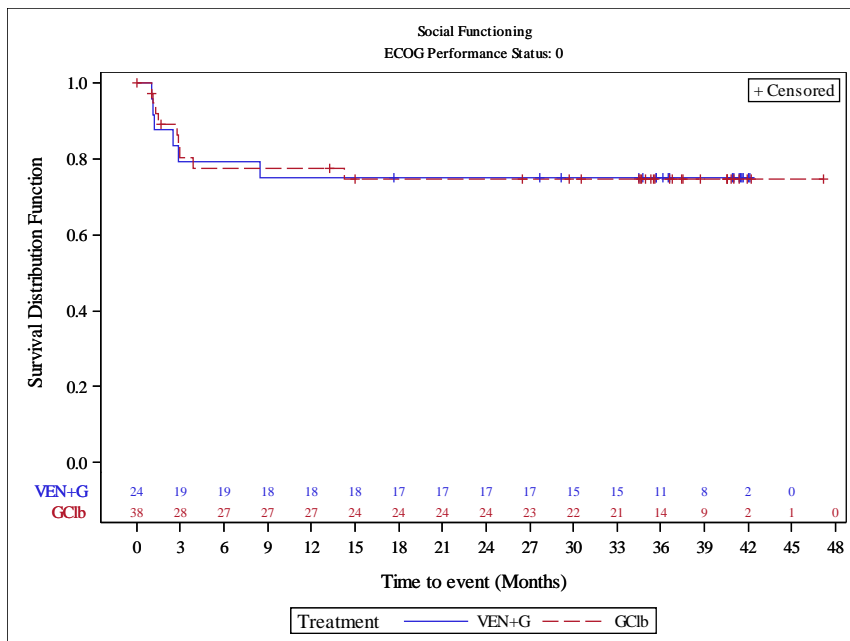


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (ECOG-PS 0) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

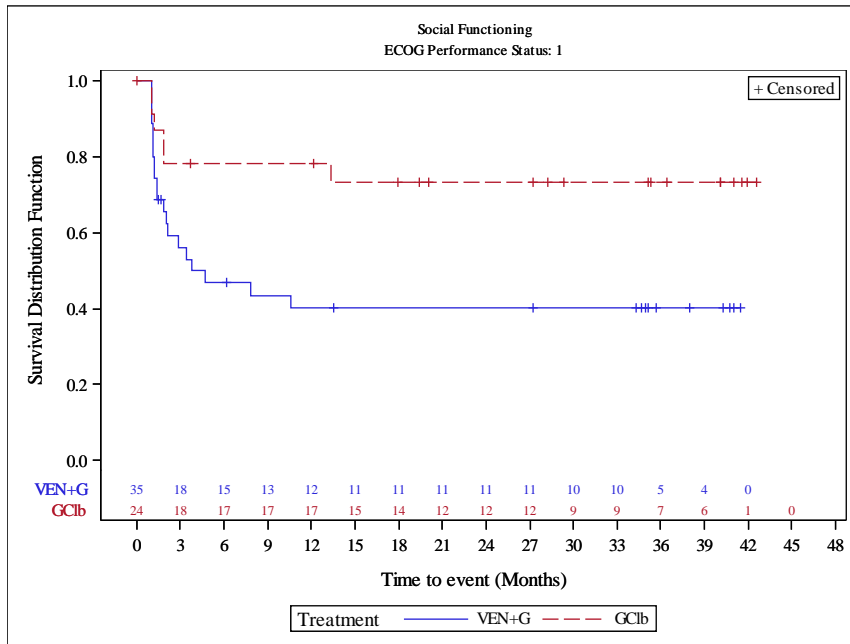


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (ECOG-PS 1) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

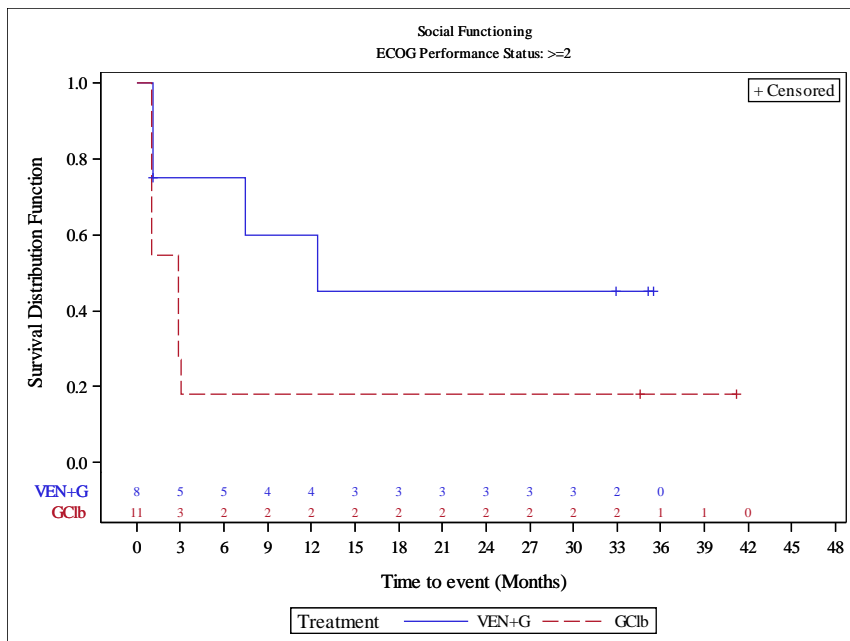


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (ECOG-PS  $\geq 2$ ) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

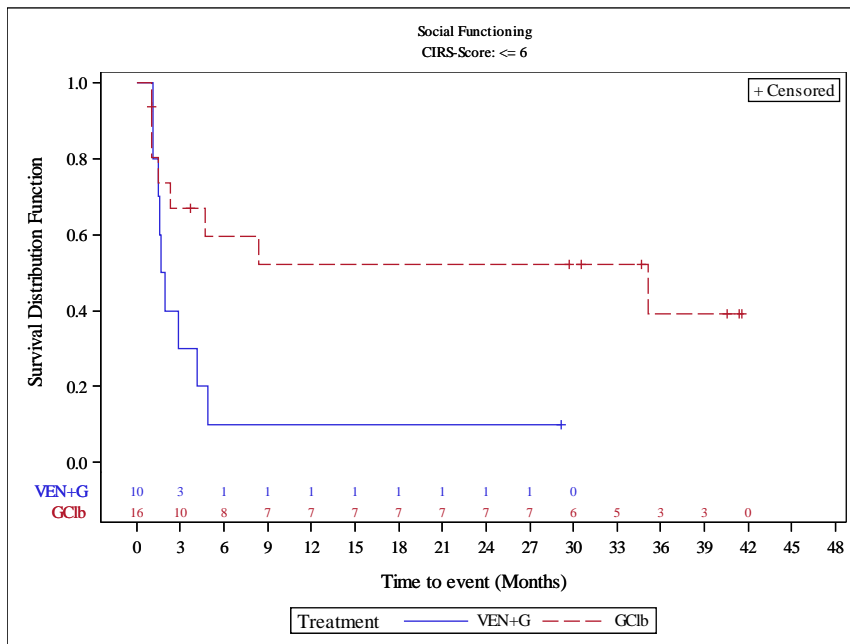


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (CIRS-Score ≤ 6) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

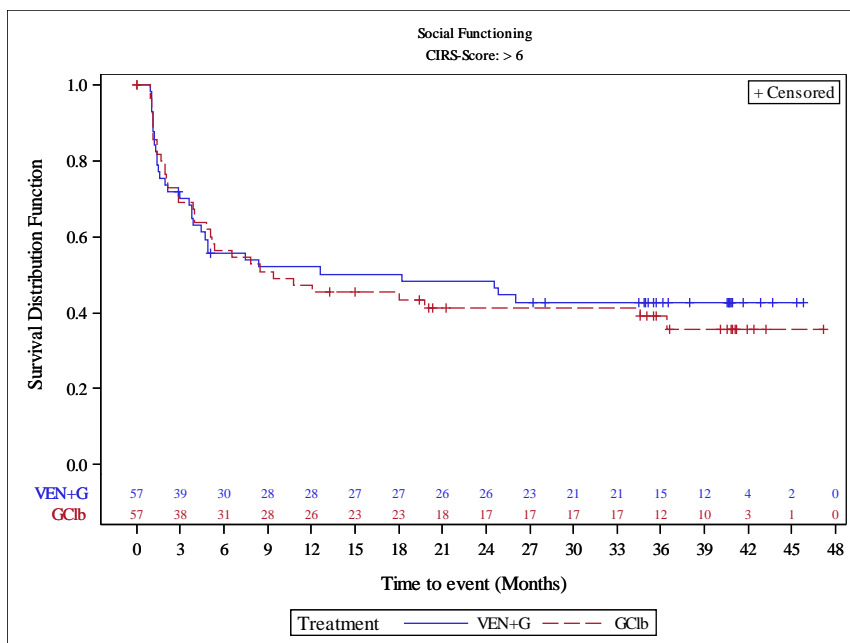


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (CIRS-Score > 6) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, FCR-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

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

**CIT-ungeeignete Population**

Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Endpunkt	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>							
<b>B-Symptome Fieber (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
ja	4	4 (100,0)	1,1 [1,0; 3,3]	9	3 (33,3)	NB [5,1; NB]	8,03 [1,41; 45,6] 0,006
nein	115	53 (46,1)	40,3 [17,8; NB]	106	59 (55,7)	10,2 [6,8; 34,7]	0,71 [0,49; 1,03] 0,069
<b>TLS-Risikokategorie (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
niedrig	10	8 (80,0)	4,3 [1,3; 10,2]	12	5 (41,7)	NB [3,9; NB]	2,18 [0,71; 6,69] 0,160
medium	71	37 (52,1)	28,9 [13,1; NB]	74	36 (48,6)	28,9 [9,3; NB]	0,98 [0,62; 1,56] 0,944
hoch	38	12 (31,6)	NB [NB; NB]	29	21 (72,4)	5,3 [2,8; 17,1]	0,34 [0,16; 0,69] 0,002
<b>Region (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
Australien/ Neuseeland/Asien	23	20 (87,1)	1,5 [1,2; 2,3]	20	15 (75,0)	4,5 [2,0; 10,7]	1,82 [0,92; 3,58] 0,078
Zentral- und Osteuropa	37	27 (73,0)	2,1 [1,6; 5,4]	36	29 (80,6)	2,1 [1,2; 3,1]	0,93 [0,55; 1,57] 0,774
Lateinamerika	8	6 (75,0)	2,2 [1,1; NB]	7	3 (42,9)	NB [1,1; NB]	2,30 [0,57; 9,35]; 0,222

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

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
USA/Kanada/ Zentralamerika	11	10 (90,9)	1,3 [1,1; 3,0]	10	4 (40,0)	17,0 [5,1; NB]	4,20 [1,28; 13,8] 0,011
Westeuropa	40	27 (67,5)	3,8 [2,3; 8,5]	42	30 (71,4)	2,9 [1,9; 9,5]	0,86 [0,51; 1,46] 0,561
<b>Serum-β2-Mikroglobulin (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
≤ 3,5 mg/L	33	18 (54,5)	29,0 [9,7; NB]	36	15 (41,7)	NB [7,9; NB]	1,23 [0,61; 2,45] 0,565
> 3,5 mg/L	79	33 (41,8)	NB [13,7; NB]	76	47 (61,8)	8,4 [4,9; 18,6]	0,56 [0,36; 0,87] 0,010
<b>Rollenfunktion</b>							
<b>Binet-Stadium (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
A	26	13 (50,0)	NB [2,8; NB]	21	15 (71,4)	1,6 [1,0; 3,8]	0,48 [0,23; 1,00] 0,047
B	49	26 (53,1)	3,0 [1,9; NB]	46	26 (56,5)	3,2 [1,4; NB]	0,89 [0,52; 1,53] 0,663
C	44	28 (63,6)	1,9 [1,3; 30,9]	48	26 (54,2)	4,6 [2,0; NB]	1,53 [0,90; 2,62] 0,116
<b>Körperliche Funktion</b>							
<b>Geschlecht (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
männlich	85	44 (51,8)	28,8 [14,0; NB]	80	30 (37,5)	NB [26,5; NB]	1,32 [0,83; 2,10] 0,241
weiblich	34	12 (35,3)	47,3 [NB; NB]	35	18 (51,4)	18,0 [5,8; NB]	0,53 [0,25; 1,12] 0,091



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

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Binet-Stadium (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
A	26	10 (38,5)	NB [9,5; NB]	21	15 (71,4)	4,2 [1,6; 12,2]	0,35 [0,15; 0,79] 0,009
B	49	25 (62,5)	5,7 [3,0; 9,5]	46	25 (54,3)	10,4 [2,9; NB]	0,91 [0,52; 1,59] 0,749
C	44	29 (65,9)	3,7 [1,9; 6,2]	48	27 (56,3)	14,6 [4,2; NB]	1,54 [0,91; 2,61] 0,104
<b>Emotionale Funktion</b>							
<b>Kreatinin-Clearance (Zeit bis zur Verschlechterung)</b>							
< 70 mL/min	67	36 (53,7)	27,1 [16,4; NB]	62	20 (32,3)	NB [NB; NB]	1,64 [0,94; 2,84] 0,076
≥ 70 mL/min	52	21 (40,4)	44,2 [26,9; NB]	50	28 (56,0)	9,4 [6,5; NB]	0,56 [0,32; 0,99] 0,045
<b>Soziale Funktion</b>							
<b>B-Symptome Nachtschweiß (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
ja	56	35 (62,5)	3,1 [1,5; 36,2]	53	21 (39,6)	NB [7,2; NB]	1,84 [1,07; 3,16] 0,026
nein	63	26 (41,3)	NB [6,4; NB]	62	30 (48,4)	NB [3,0; NB]	0,81 [0,48; 1,38] 0,443
<b>Binet-Stadium (Zeit bis zur Verbesserung)</b>							
A	26	14 (53,8)	11,0 [3,4; NB]	21	4 (19,0)	NB [NB; NB]	3,01 [0,99; 9,18] 0,038
B	49	21 (42,9)	NB [3,1; NB]	46	28 (60,9)	3,6 [2,0; NB]	0,61 [0,35; 1,08] 0,082
C	44	26 (59,1)	4,7 [1,5; NB]	48	19 (39,6)	NB [4,9; NB]	2,00 [1,10; 3,61] 0,020
Analysepopulation: PRO-Population							

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

	Venetoclax+Obinutuzumab			Chlorambucil+Obinutuzumab			Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
Endpunkt	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test  CIT: Chemoimmuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; NB: nicht berechenbar oder nicht erreicht; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom							

In der Skala Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich der Subgruppe B-Symptome Fieber ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie ja zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte nicht in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie ja. Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen wird von einer zufälligen Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe TLS-Risikostatus ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie hoch zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte aber in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie hoch. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Region ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie USA/Kanada/Zentralamerika zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter

Unterschied. Das HR zeigte aber in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie USA/Kanada/Zentralamerika. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $> 3,5$  mg/L zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte aber in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie  $> 3,5$  mg/L. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Insgesamt wird auf Basis dieses zufälligen Interaktionsmusters und teilweise sehr kleinen Größe der jeweiligen Subgruppen (B-Symptome) weder positive noch negative Effekte in den einzelnen Subgruppen der Skala globaler Gesundheitsstatus abgeleitet. Zudem liegen mehrere Effektmodifikationen gleichzeitig vor, sodass für die nicht-adjustierten Interaktionstests nur eine eingeschränkte Aussagekraft vorliegt.

In der Skala Rollenfunktion (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Binet-Stadium ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie A zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Es wird von einer zufälligen Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe Geschlecht kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe Binet-Stadium ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie A zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das HR zeigte aber in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie A. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Skala Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung) ergab sich bei der Subgruppe Kreatinin-Clearance ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $\geq 70$  mL/min zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Es wird von einer zufälligen Effektmodifikation ausgegangen.

---

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

In der Skala Soziale Funktion (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich bei der Subgruppe B-Symptome Nachtschweiß ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie ja zugunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Skala Soziale Funktion (Zeit bis zur Verbesserung) ergab sich zudem bei der Subgruppe Binet-Stadium ein statistisch signifikanter Unterschied in den Kategorien A und C zugunsten von Ven-Obi. Die Kategorie B zeigte keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Da mehrere Effektmodifikationen gleichzeitig vorliegen, ist die Aussagekraft der nicht-adjustierten Interaktionstests eingeschränkt. Insgesamt wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

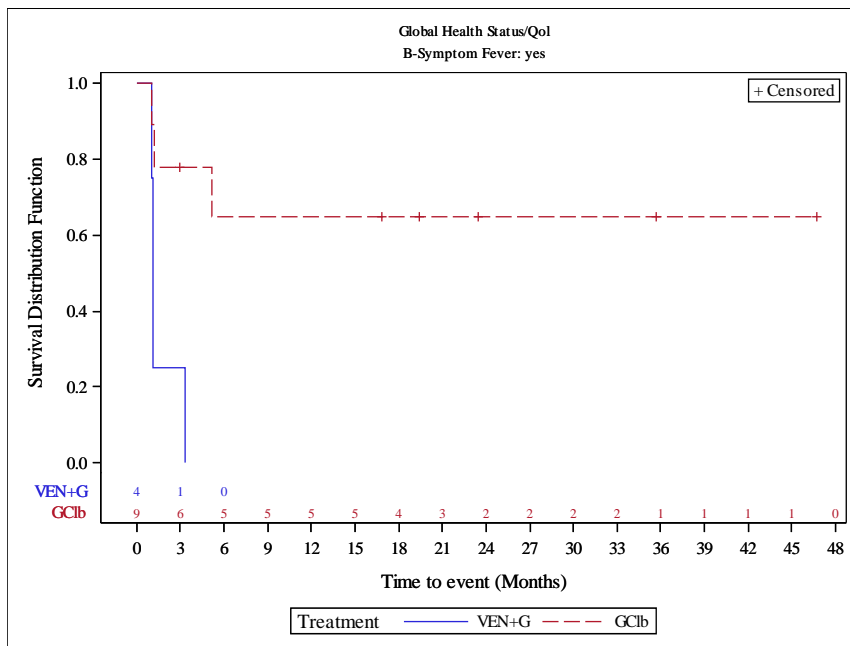


Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (B-Symptome Fieber ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

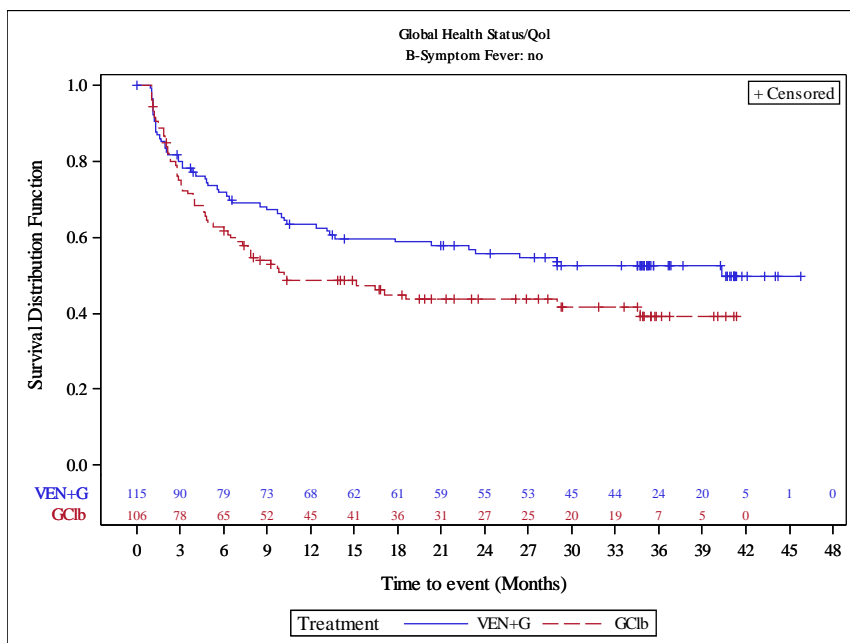


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (B-Symptome Fieber nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

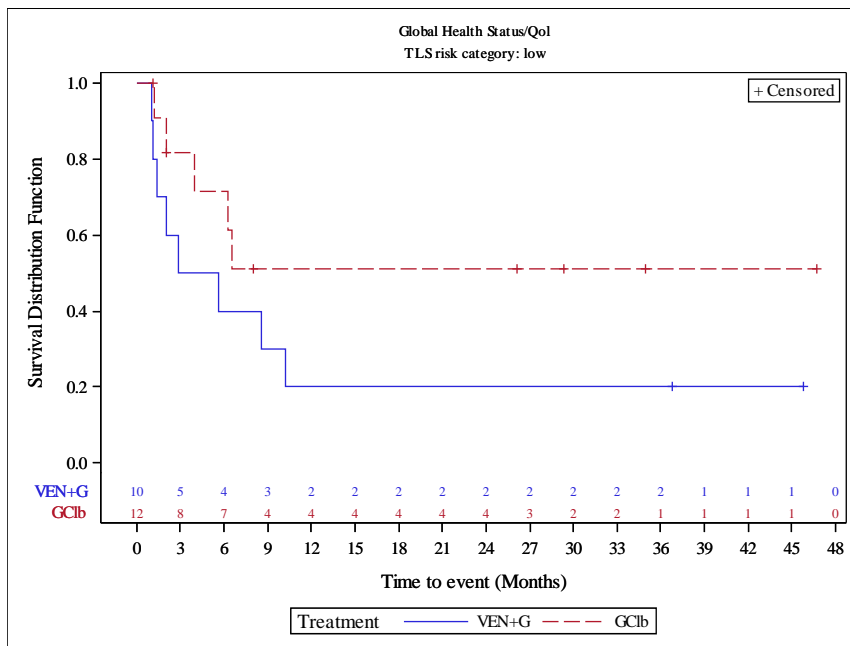


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (TLS-Risikokategorie niedrig) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

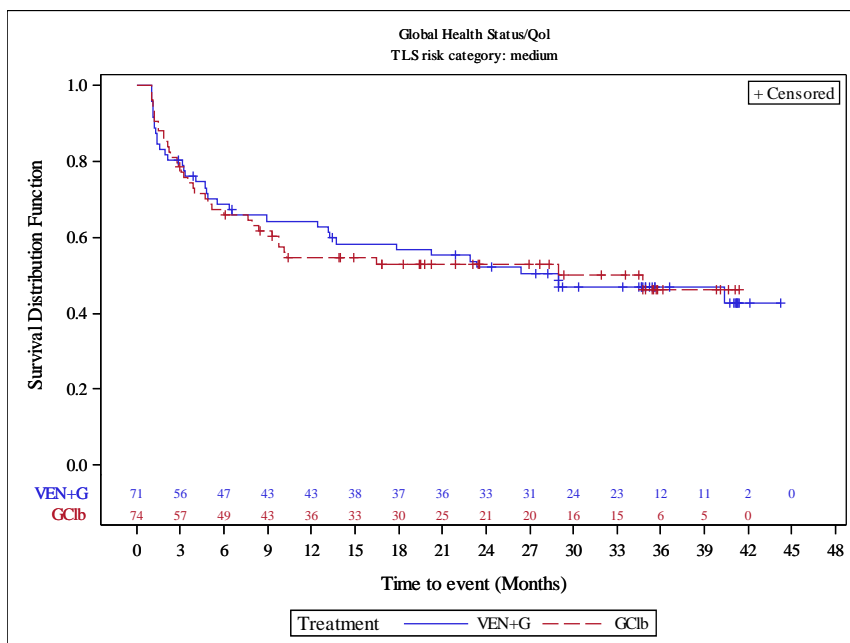


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (TLS-Risikokategorie medium) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

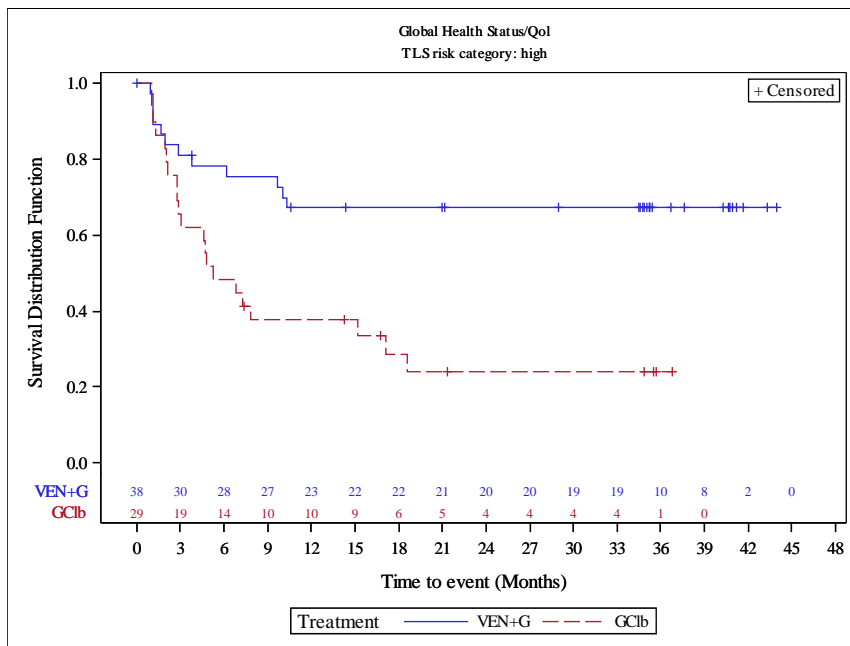


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (TLS-Risikokategorie hoch) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

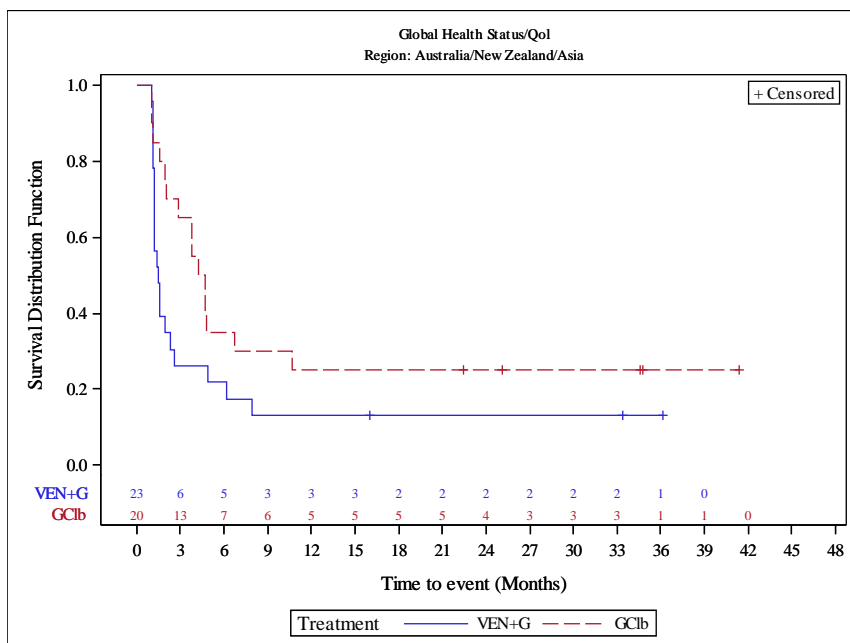


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region Australien/Neuseeland/Asien) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

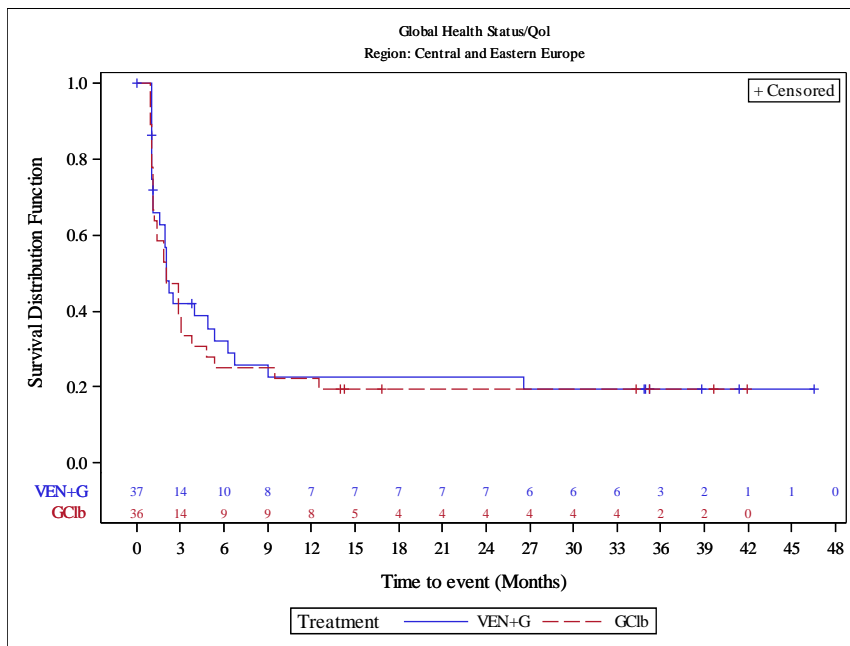


Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region Zentral- und Osteuropa) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

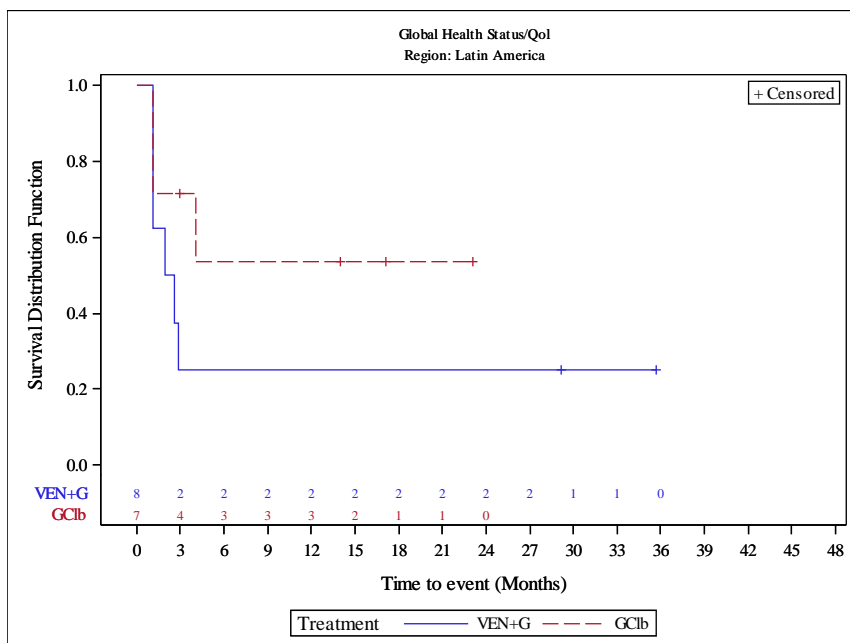


Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region Lateinamerika) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14



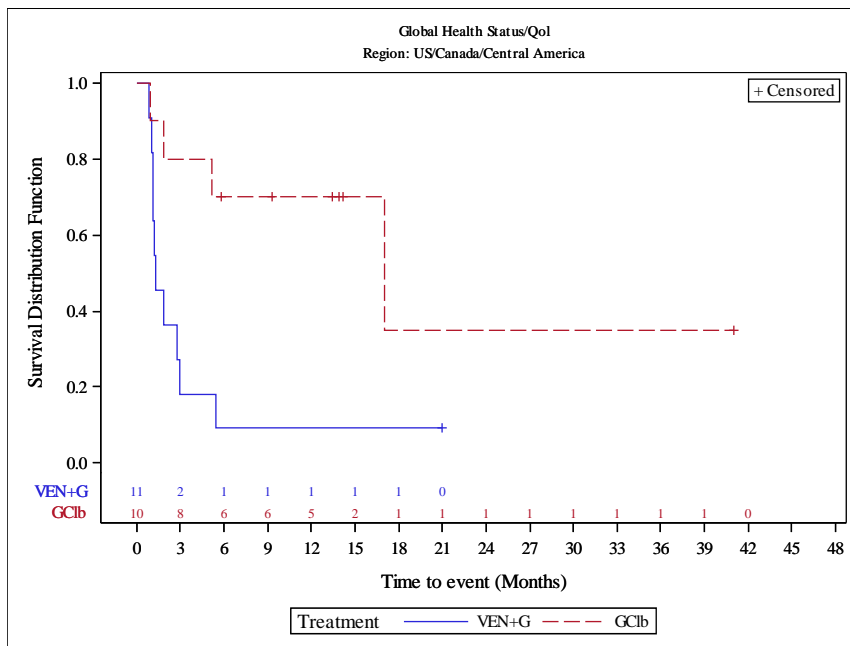


Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region USA/Kanada/Zentralamerika) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

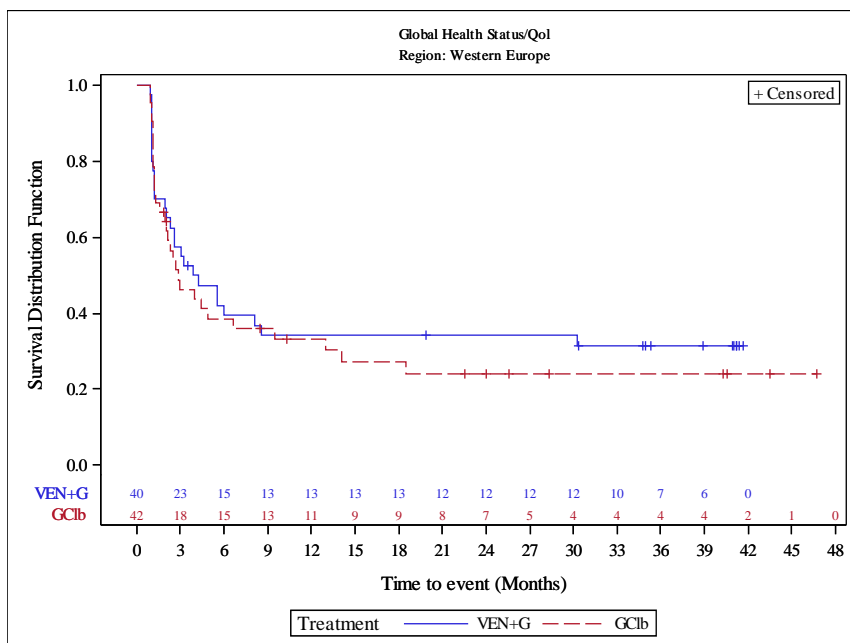


Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Region Westeuropa) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

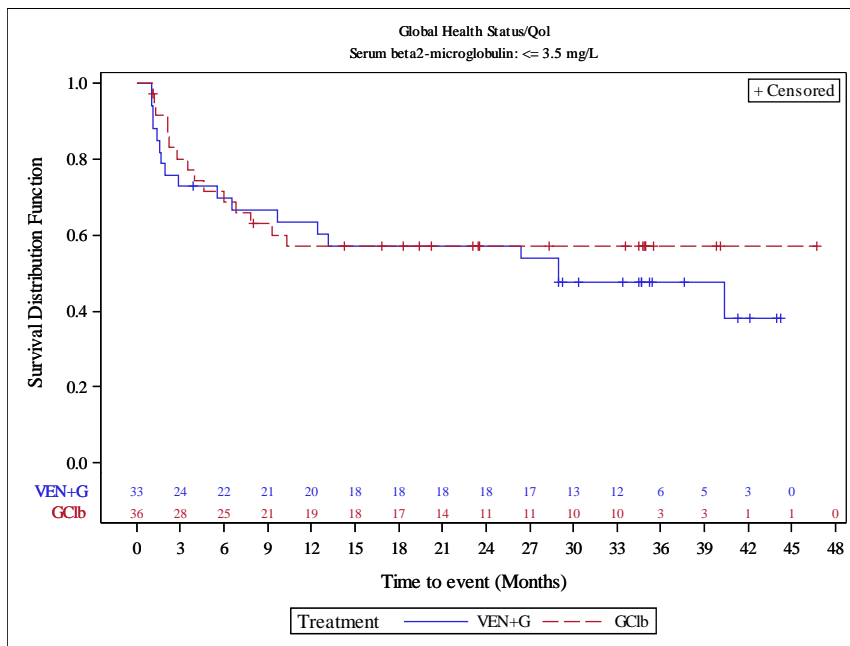


Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Serum-β2-Mikroglobulin ≤ 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

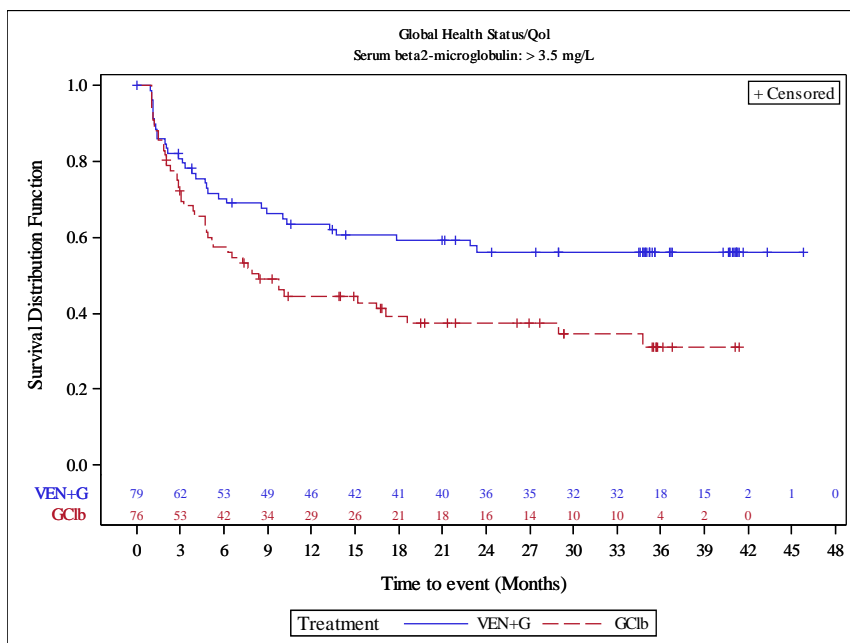


Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Serum-β2-Mikroglobulin > 3,5 mg/L) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

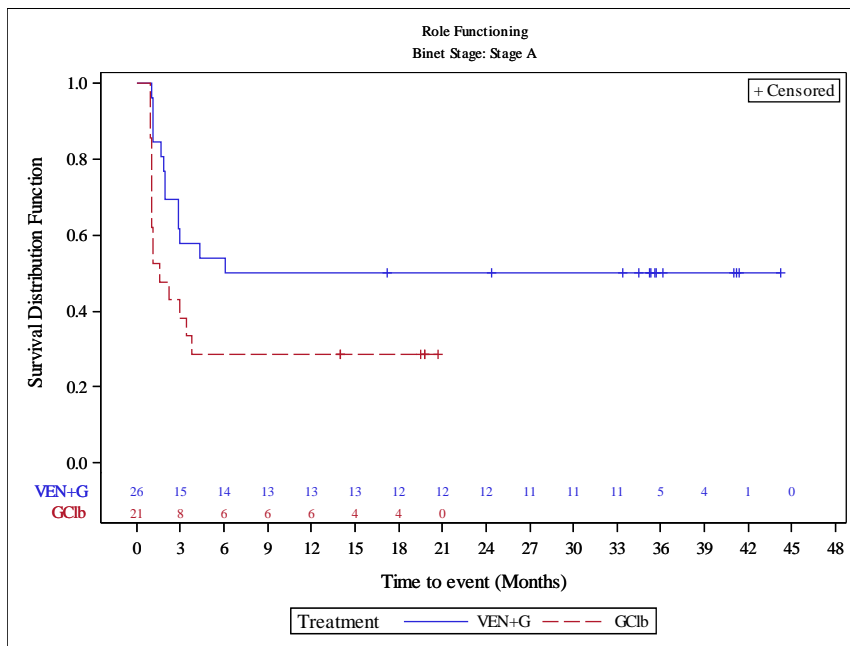


Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

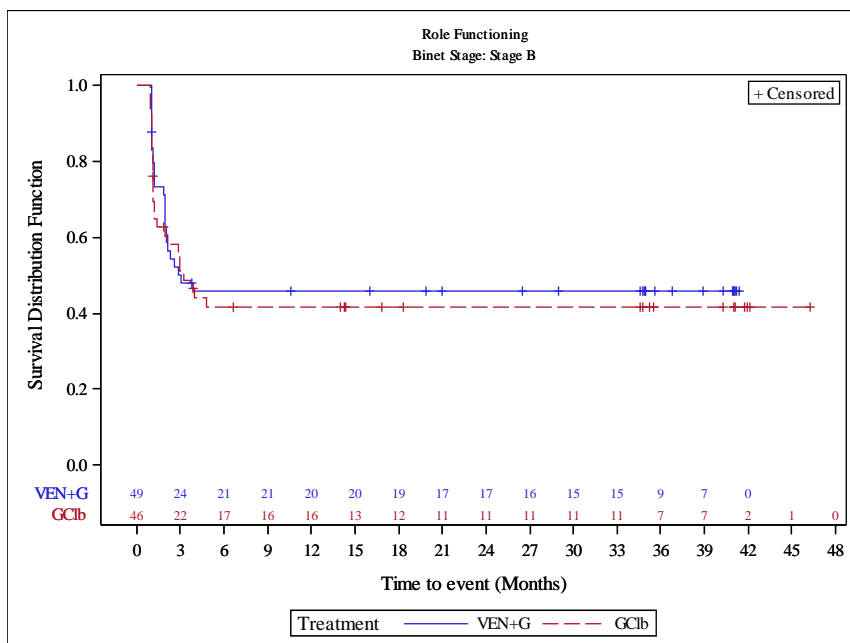


Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

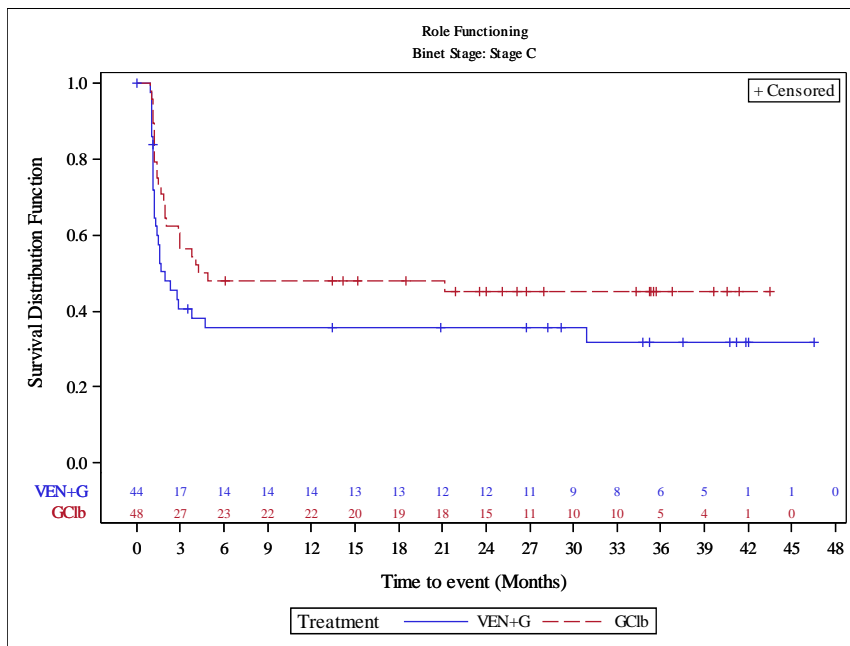


Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

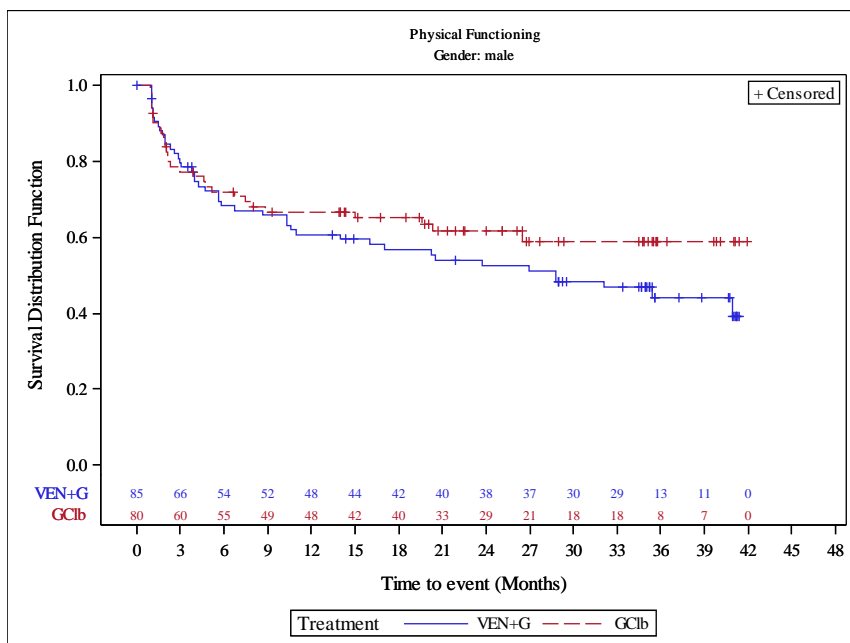


Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Geschlecht männlich) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)

Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

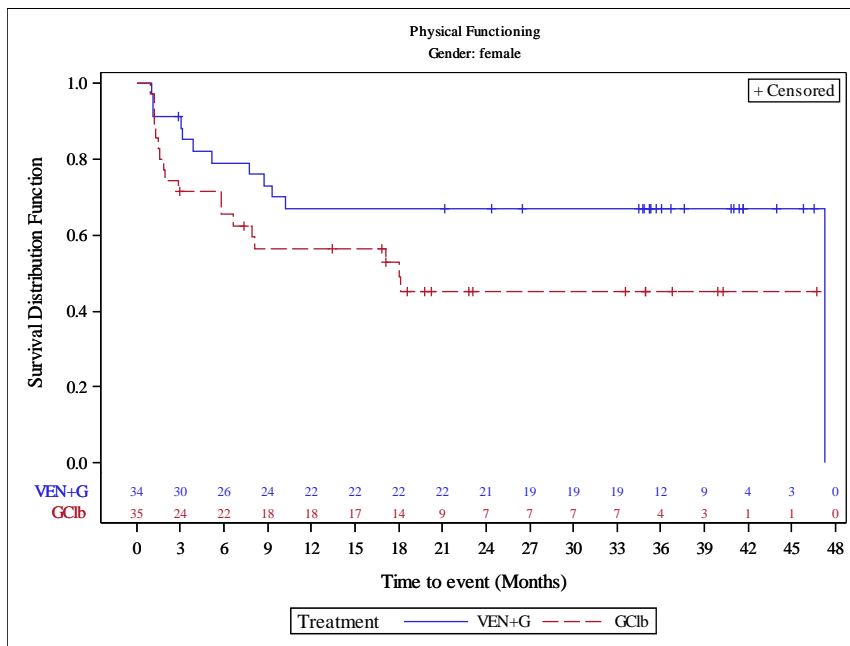


Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Geschlecht weiblich) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

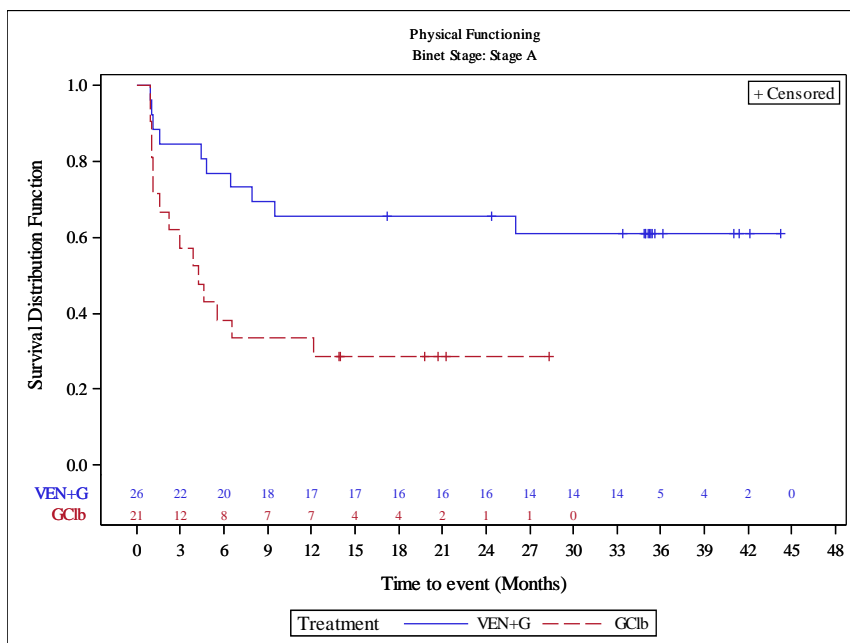


Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

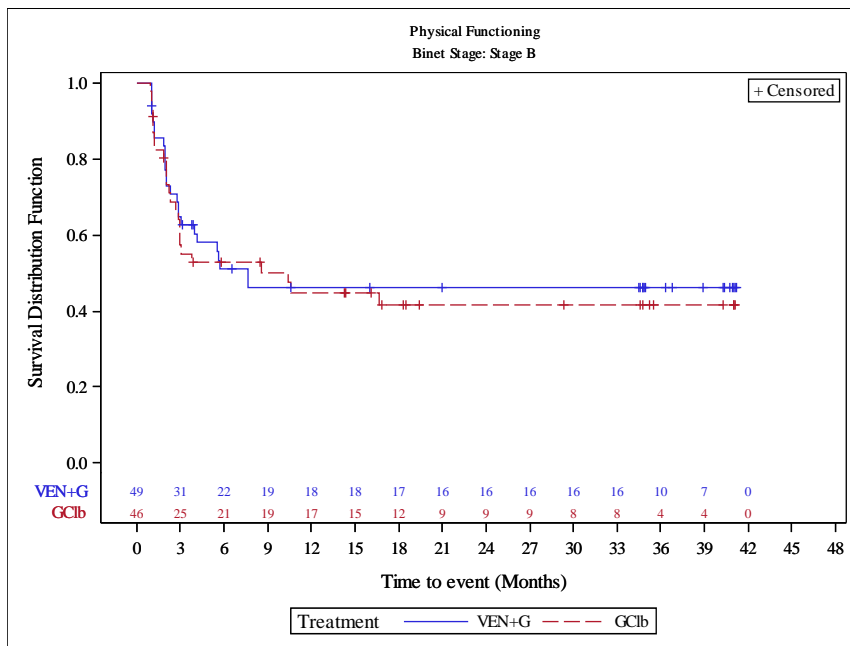


Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

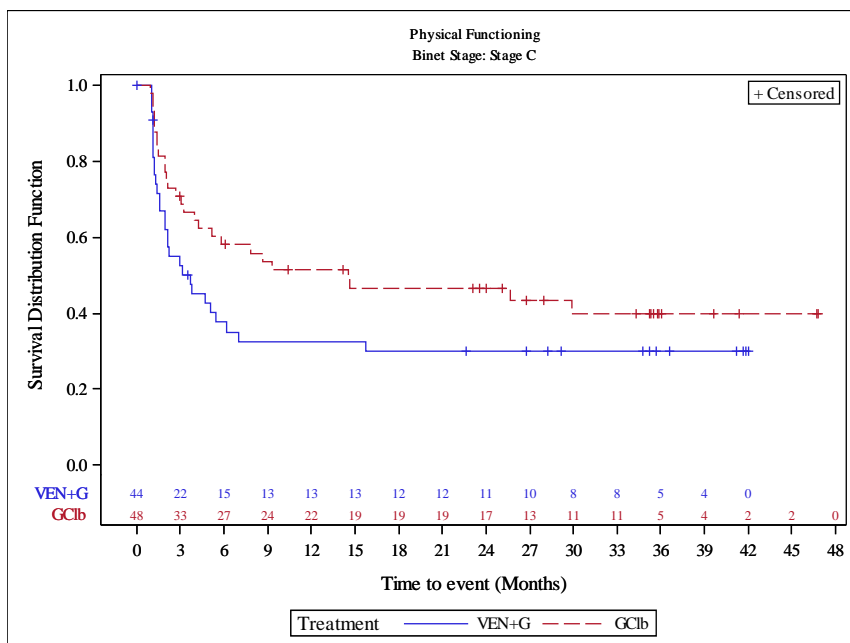


Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

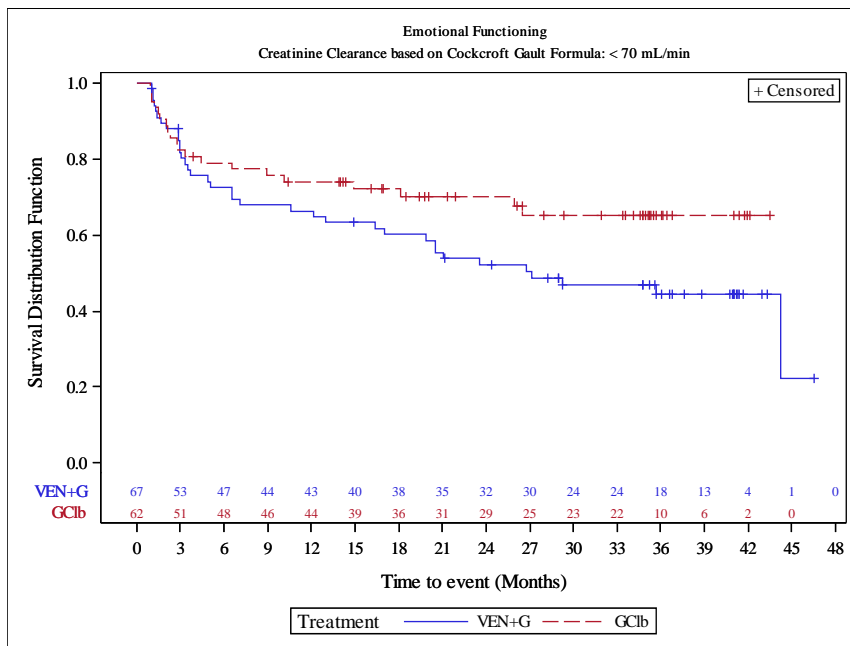


Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (Kreatinin-Clearance < 70 mL/min) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

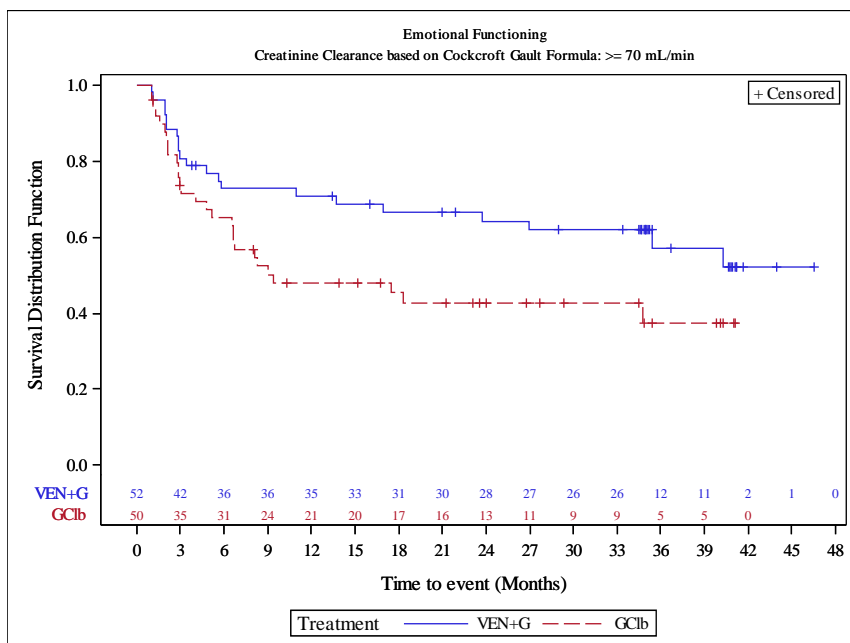


Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (Kreatinin-Clearance ≥ 70 mL/min) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

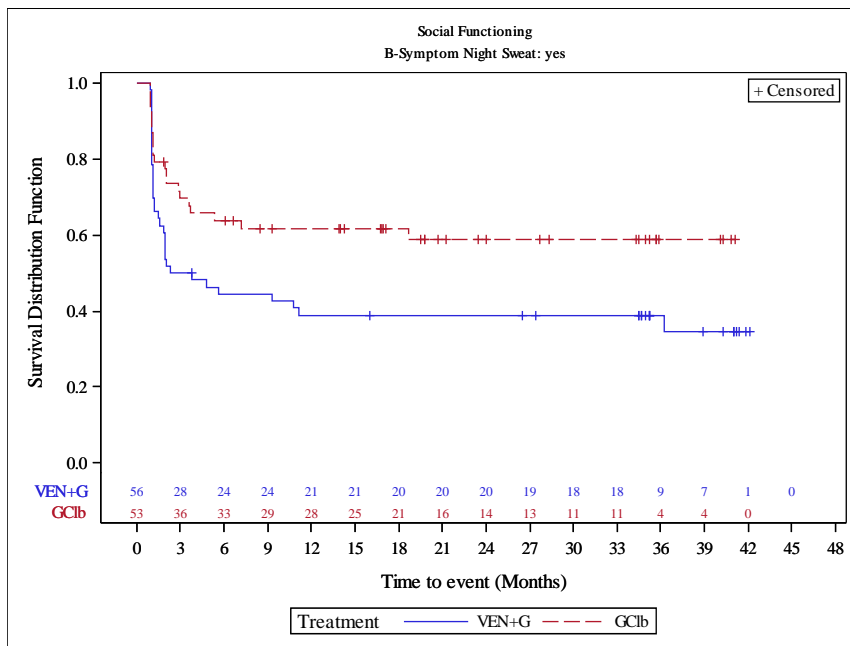


Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (B-Symptome Nachtschweiß ja) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

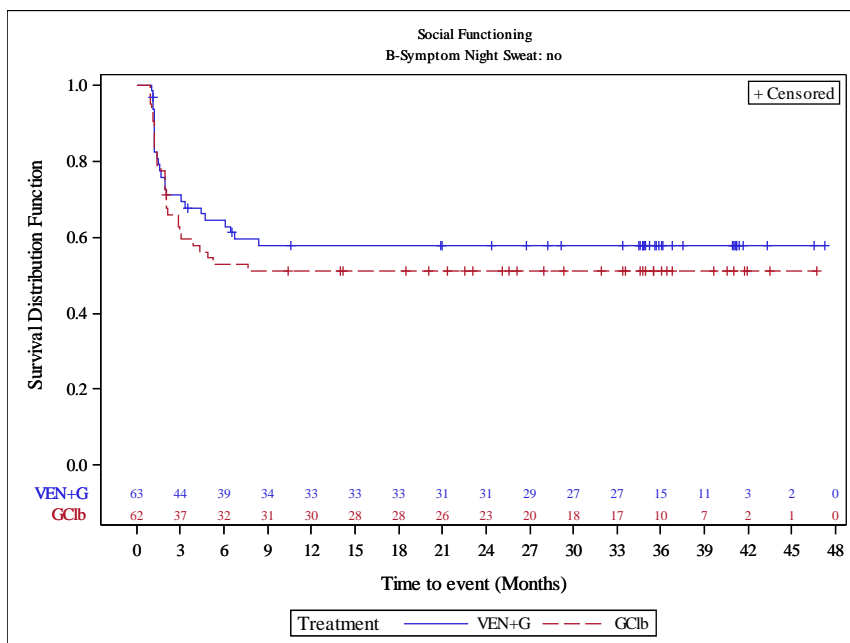


Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (B-Symptome Nachtschweiß nein) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14



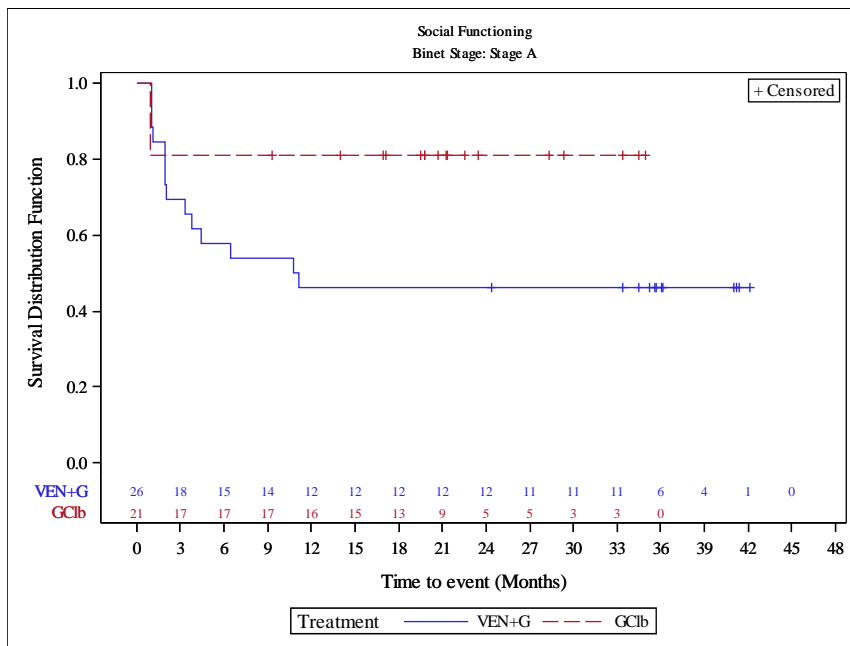


Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Binet-Stadium A) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

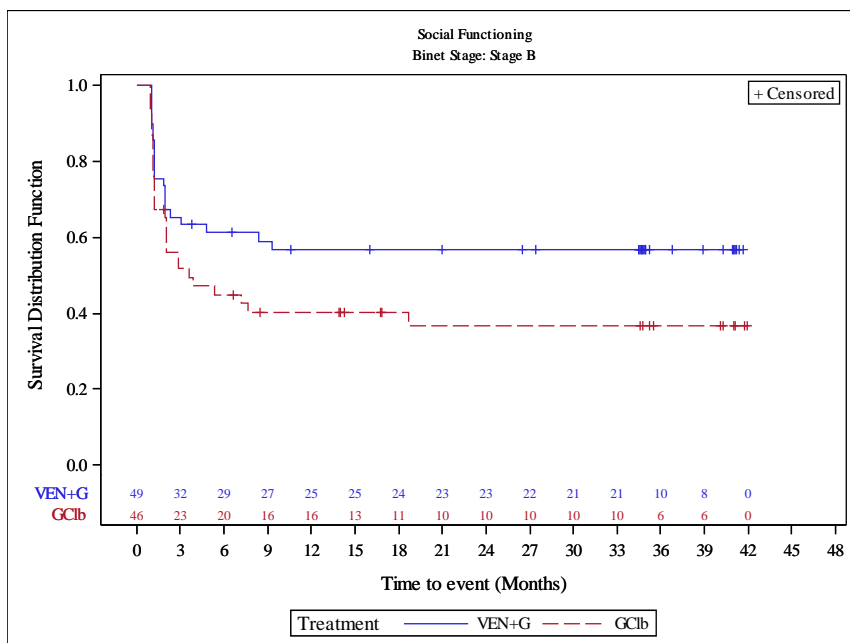


Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Binet-Stadium B) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

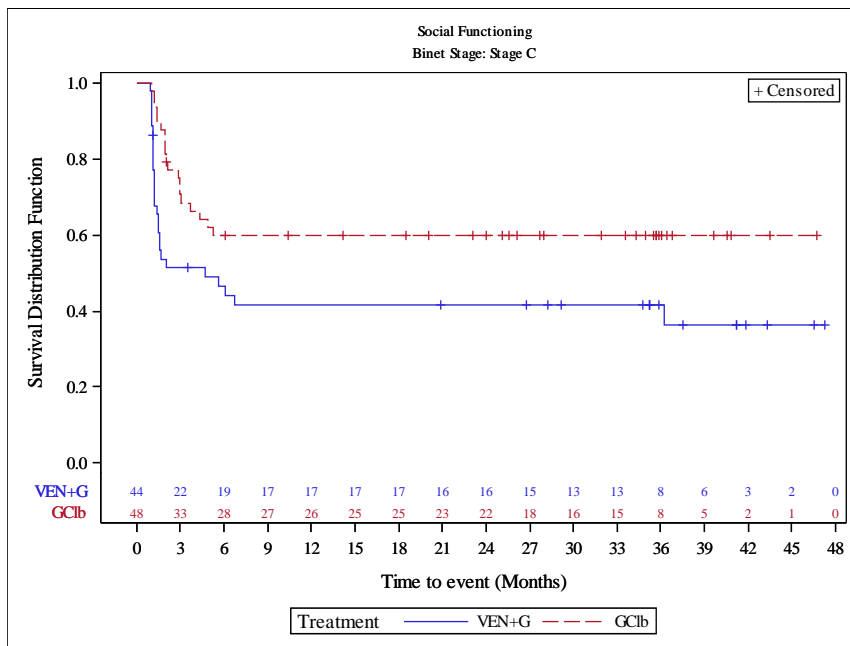


Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Binet-Stadium C) (Datenschnitt 08/2019) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRO-Population, CIT-ungeeignet)  
 Quelle: Analysen (DS: 23.08.2019) CLL14

#### 4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen

##### FCR-ungeeignete Population

Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse für die FCR-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>SUE</b>					
<b>ECOG-PS</b>					
0	26	16 (61,5)	40	12 (30,0)	2,05 [1,17; 3,60] 0,012
1	36	14 (38,9)	24	13 (54,2)	0,72 [0,41; 1,25] 0,238
≥ 2	8	4 (50,0)	13	6 (46,2)	1,08 [0,44; 2,69] 0,863

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm)</b>					
<b>Pyrexie (PT)</b>					
<b>Alter</b>					
< 70 Jahre	48	12 (25,0)	50	2 (4,0)	6,25 [1,48; 26,47] 0,013
≥ 70 Jahre	22	3 (13,6)	27	5 (18,5)	0,74 [0,20; 2,75] 0,649
<b>Geschlecht</b>					
männlich	42	13 (31,0)	48	3 (6,3)	4,95 [1,51; 16,20] 0,008
weiblich	28	2 (7,1)	29	4 (13,8)	0,52 [0,10; 2,61] 0,425
<b>Serum-β2-Mikroglobulin</b>					
≤ 3,5 mg/L	41	7 (17,1)	33	6 (18,2)	0,94 [0,35; 2,53] 0,901
> 3,5 mg/L	28	8 (28,6)	41	1 (2,4)	11,71 [1,55; 88,53] 0,017
<b>Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes (SOC)</b>					
<b>Alter</b>					
< 70 Jahre	48	19 (39,6)	50	7 (14,0)	2,83 [1,31; 6,11] 0,008
≥ 70 Jahre	22	8 (36,4)	27	10 (37,0)	0,98 [0,47; 2,06] 0,961
Analysepopulation: Safety-Population; Analysezeitpunkt für RR: Follow-up Tag 28					
RR basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Log-Link für die Berechnung des RR					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell gingen; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Bei den SUE ergab sich bei der Subgruppe ECOG-PS ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie 0 zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Das RR zeigte aber in dieselbe Richtung wie die der Analyse der Kategorie 0. Für ECOG-PS sind die Ergebnisse der beschriebenen Subgruppen für die SUE nicht sinnvoll interpretierbar. Es wird daher von einer zufälligen und nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei der PT Pyrexie ergab sich bei der Subgruppe Alter ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie < 70 Jahre zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten

Population zeigte sich für diese Skala ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei der PT Pyrexie ergab sich bei der Subgruppe Geschlecht ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie männlich zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei der PT Pyrexie ergab sich bei der Subgruppe Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $> 3,5$  mg/L zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Insgesamt sind die Ergebnisse der beschriebenen Subgruppen für den PT Pyrexie nicht sinnvoll interpretierbar, da zum einen die Anzahl der Ereignisse sehr klein ist und zum anderen die nicht-adjustierten Interaktionstests im Beisein mehrerer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft haben. Es wird daher von einer zufälligen und nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei der SOC Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes ergab sich bei der Subgruppe Alter ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie  $< 70$  Jahre zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der FCR-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi.

### CIT-ungeeignete Population

Tabelle 4-184: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse für die CIT-ungeeignete Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
UE					
ECOG-PS					
0	54	53 (98,1)	58	58 (100,0)	0,98 [0,95; 1,02] 0,317

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+ Obinutuzumab		Chlorambucil+ Obinutuzumab		Venetoclax+ Obinutuzumab vs. Chlorambucil+ Obinutuzumab
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
1	56	51 (91,1)	57	56 (98,2)	0,93 [0,85; 1,01] 0,095
≥ 2	19	16 (84,2)	12	12 (100,0)	0,84 [0,69; 1,02] 0,084
<b>UESI zweite primäre Malignität</b>					
<b>Kreatinin-Clearance</b>					
< 70 mL/min	73	16 (21,9)	67	5 (7,5)	2,94 [1,14; 7,58] 0,026
≥ 70 mL/min	56	3 (5,4)	57	7 (12,3)	0,44 [0,12; 1,60] 0,212
<b>UESI Reaktionen in Verbindung mit einer Infusion Grad ≥ 3</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	91	8 (8,8)	87	13 (14,9)	0,59 [0,26; 1,35] 0,211
weiblich	38	5 (13,2)	40	0	11,56 [0,66; 202,3] 0,094
Analysepopulation: Safety-Population; Analysezeitpunkt für RR: Follow-up Tag 28					
RR basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Log-Link für die Berechnung des RR					
CIT: Chemotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell gingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					

Bei den UE ergab sich bei der Subgruppe ECOG-PS kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei dem UE von speziellem Interesse zweite primäre Malignität ergab sich bei der Subgruppe Kreatinin-Clearance ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie < 70 ml/min zuungunsten von Ven-Obi. Die anderen Kategorien dieser Subgruppe zeigten keine statistische Signifikanz. In den Analysen der CIT-ungeeigneten Population zeigte sich für diese Skala kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Ereigniszahlen in den Subgruppenkategorie jedoch teilweise sehr klein sind und außerdem die tatsächliche Anzahl an Interaktionen für alle Subgruppen unter der Anzahl an zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen für die UE von speziellem Interesse liegt, wird insgesamt von einer zufälligen und nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei dem UE von speziellem Interesse Reaktionen in Verbindung mit einer Infektion Grad ≥ 3 ergab sich bei der Subgruppe Geschlecht kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

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

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

Da nur eine Studie vorlag wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Gesamtschau konnte sowohl in der FCR-ungeeigneten Population, wie auch in der CIT-ungeeigneten Population bei einem Großteil der Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen werden. Da in der FCR-ungeeigneten Population von insgesamt 688 durchgeführten Interaktionstests lediglich 17 (2,5 %) einen signifikanten p-Wert aufwiesen, wird bei den Subgruppen, die nicht als nicht fazitrelevant beurteilt werden konnten, von zufälligen Effektmodifikationen ausgegangen. Dasselbe gilt für die Subgruppenanalysen der CIT-ungeeigneten Population. Hier waren 28 (3,4 %) von 814 Interaktionstests signifikant.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-185: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen
CLL14	Studienbericht (19, 82) Analysen (122-127) Studienregistereinträge: ClinicalTrials.gov (NCT02242942, (77)) EU-CTR (2014-001810-24, (78)) ICTRP (DRKS00007642, (79); EUCTR2014-001810-24-DE, (80); NCT02242942, (81)) Publikation (76) <sup>a</sup>
<p>a: Der Letter to the editor von Fischer et al. (83), welcher im CSR aufgelistet wird (19), wurde nicht berücksichtigt, da in der Referenz lediglich die einarmige Safety-Run-In-Phase der CLL14-Studie beschrieben wird.</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform;</p>	

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-186: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-187: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.



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

Tabelle 4-188: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-190: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
- Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-191: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-192: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-193: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-194: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
- Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

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

Tabelle 4-195: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-196: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	



*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse*

*die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ven-Obi in diesem Anwendungsgebiet wurden drei Fragestellungen formuliert (siehe Tabelle 4-4).

Für Fragestellung 1 (Teilpopulation I, FCR-geeignet) liegt keine relevante Studie vor, daher erfolgt für diese Fragestellung keine Ableitung eines Zusatznutzens.

Für Fragestellung 2 (Teilpopulation II, FCR-ungeeignet) und Fragestellung 3 (Teilpopulation III, CIT-ungeeignet) liegt eine relevante Studie vor. Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden zwei entsprechende Teilpopulationen der randomisierten, kontrollierten CLL14-Studie mit Ven-Obi vs. Clb-Obi herangezogen. Der Vergleichsarm (Clb-Obi) der CLL14-Studie spiegelt für die FCR-ungeeignete Population (Teilpopulation II) die vom G-BA festgelegte ZVT wider. Bei Clb-Obi handelt es sich um eine etablierte Therapie für die FCR-ungeeignete Population (s. Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2).

Für die CIT-ungeeignete Population stellt die Therapie mit Clb-Obi im Vergleichsarm der CLL14-Studie nicht die vom G-BA festgelegte ZVT dar, dennoch existiert damit für Teilpopulation III ein aktiver Vergleich, der als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen wird.

### **Evidenzstufe**

Die vorliegende CLL14-Studie, die zur Beantwortung der Fragestellungen 2 und 3 im Dossier verwendet wurde, entspricht der Evidenzstufe Ib, da es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handelt.

### **Studienqualität**

Die herangezogene klinische Studie wurde anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft.

Aufgrund des konsequent umgesetzten Studiendesigns (Randomisierung) und der umfassenden und transparenten Auswertung und Berichterstattung ist das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene als niedrig zu bewerten. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen.

### **Validität der Endpunkte**

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität/Symptomatik, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer

Instrumente erhoben und gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet (ITT-Prinzip). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und MRD-Negativität ist als niedrig zu bewerten. Das Verzerrungspotenzial der übrigen Endpunkte wird als hoch eingestuft, da die CLL14-Studie unverblindet war.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Am 09. März 2020 erhielt Venetoclax durch Erweiterung der seit 05. Dezember 2016 bestehenden Zulassung das folgende neue Anwendungsgebiet: Venetoclax (Venclyxto) in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (1).

Die CLL ist eine indolente Neoplasie der Leukozyten und wird durch eine massive Zunahme von reifen B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und der Milz charakterisiert

(128). Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung, bei der verschiedene Faktoren die Prognose beeinflussen können. Vor allem genetische Faktoren, insbesondere das Vorhandensein von del(17p) und/oder *TP53*mut sowie ein unmutierter *IGHV*-Status, beschleunigen den Erkrankungsverlauf und können das Ansprechen auf Chemo- oder Chemoimmuntherapien reduzieren (18, 60, 84). Auch der Allgemeinzustand der Patienten beeinflusst den Verlauf der Erkrankung.

Trotz der Entwicklung zielgerichteter Therapien und der Verfügbarkeit von CIT sind die Möglichkeiten in der Erstlinienbehandlung der CLL begrenzt und mit diversen Herausforderungen und Risiken verbunden, weswegen der Entwicklung von hochwirksamen, gut verträglichen und insbesondere auch zeitlich begrenzten alternativen Therapieoptionen nach wie vor eine große Bedeutung zukommt.

Venetoclax ist der erste und bisher einzige zugelassene Inhibitor des antiapoptotischen B-Zell-Lymphom-2-Proteins und stellt hocheffektiv die Apoptosefähigkeit in malignen Zellen wieder her (1). Die Kombinationstherapie aus Venetoclax und dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab ermöglicht die zielgerichtete Therapie nicht vorbehandelter CLL-Patienten, wobei aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen die Heterogenität der CLL besser adressiert werden kann (129).

Durch die Therapie mit Ven-Obi werden tiefe und langanhaltende Remissionen mit MRD-Negativität erreicht, unabhängig von einer *TP53*-Aberration oder vom *IGHV*-Mutationsstatus. Es handelt sich um eine nicht zytotoxische, zielgerichtete Therapie mit zeitlich begrenzter Behandlungsdauer, die eine anschließende therapiefreie Periode ermöglicht.

Ven-Obi ist eine sichere und verträgliche Therapieoption für alle nicht vorbehandelten Patienten, insbesondere auch für die bisher schwer behandelbare Gruppe der älteren und komorbiden Patienten. Somit stellt die Kombinationstherapie Ven-Obi den ersten und zurzeit auch den einzigen zeitlich begrenzten, hocheffektiven und nicht zytotoxischen Therapieansatz in der Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten dar.

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab hat der pU die Zielpopulation für die vorliegende frühe Nutzenbewertung in folgende Teilanwendungsgebiete/-populationen aufgeteilt (siehe Tabelle 4-197).

Tabelle 4-197: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	Komparator/ZVT
<b>Teilpopulation I</b>			
1	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (FCR-geeignet)	Ven-Obi	FCR

Fragestellung	Population	Intervention	Komparator/ZVT
<b>Teilpopulation II</b>			
2	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (FCR-ungeeignet)	Ven-Obi	BR oder <b>Clb-Obi</b> oder Clb-R
<b>Teilpopulation III</b>			
3	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen <sup>a</sup> nicht angezeigt ist <sup>b</sup> (CIT-ungeeignet)	Ven-Obi	Ibrutinib
<p>a: Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise Patienten umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. Der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus kann dabei im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen Berücksichtigung finden.</p> <p>b: Als beste verfügbare Evidenz werden die Ergebnisse von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi für diese Teilpopulation im Dossier herangezogen.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemoimmuntherapie; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; Clb-R: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; <i>TP53</i>mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

### **Beschreibung des Zusatznutzens für Teilpopulation I (FCR-geeignet)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ven-Obi gegenüber der ZVT FCR liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

### **Beschreibung des Zusatznutzens für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)**

Tabelle 4-198 enthält eine Zusammenfassung der Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen für die Teilpopulation II.

Für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) erfolgt die Bewertung gegenüber der ZVT auf Basis der Studie CLL14, einer unverblindeten, randomisierten, aktivkontrollierten, multizentrischen

Phase-III-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Komorbiditäten (CIRS-Score > 6 oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) untersucht. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde eine Teilpopulation der Studie herangezogen, die Patienten umfasst, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind (Ven-Obi-Arm: N = 71; Clb-Obi-Arm: N = 77) (zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-23). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse des letzten (3.) Datenschnitts (Hauptdatenschnitt) der Studie vom 23.08.2019.

Das Follow-up der Patienten in Teilpopulation II lag im Median bei 40,3 Monaten (Ven-Obi) bzw. 40,6 Monaten (Clb-Obi).

Da für diese Population ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT (Clb-Obi) aus einer einzelnen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial vorliegt, ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden Endpunkt als Hinweis zu werten (vgl. Abschnitt 4.4.1.)

Tabelle 4-198: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) für die Studie CLL14

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
<b>Mortalität</b>				
OS	7/71 (9,9)	4/77 (5,2)	HR: 2,20 [0,63; 7,67] 0,207	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik</b>				
PFS <sup>b</sup>	9/71 (12,7)	25/77 (32,5)	HR: 0,40 [0,18; 0,87] 0,017	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTNT	10/71 (14,1)	10/77 (13,0)	HR: 1,19 [0,49; 2,89] 0,709	Zusatznutzen nicht belegt
MRD-Negativität (im peripheren Blut)	52/71 (73,2)	35/77 (45,5)	RR: 1,61 [1,22; 2,14] 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
MRD-Negativität (im Knochenmark)	37/71 (52,1)	19/77 (24,7)	RR: 2,11 [1,35; 3,31] 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
<b>Morbidität/Symptomatik - EORTC QLQ-C30</b>				
Erschöpfung – Zeit bis zur Verbesserung	55/67 (82,1)	52/73 (71,2)	HR: 1,23 [0,81; 1,88] 0,297	Zusatznutzen nicht belegt
Erschöpfung – Zeit bis zur Verschlechterung	41/67 (61,2)	44/73 (60,3)	HR: 0,90 [0,57; 1,43] 0,655	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verbesserung	12/67 (17,9)	10/73 (13,7)	HR: 1,19 [0,48; 2,96] 0,686	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung	30/67 (44,8)	27/73 (37,0)	HR: 1,16 [0,67; 2,00] 0,599	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verbesserung	29/67 (43,3)	37/73 (50,7)	HR: 0,75 [0,45; 1,26] 0,279	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung	43/67 (64,2)	46/73 (63,0)	HR: 1,09 [0,69; 1,71] 0,717	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	26/67 (38,8)	29/73 (39,7)	HR: 0,98 [0,56; 1,72] 0,959	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	28/67 (41,8)	36/73 (49,3)	HR: 0,71 [0,42; 1,20] 0,190	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	35/67 (52,2)	36/73 (49,3)	HR: 1,01 [0,62; 1,66] 0,883	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	37/67 (55,2)	34/73 (46,6)	HR: 1,38 [0,84; 2,26] 0,203	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	17/67 (25,4)	18/73 (24,7)	HR: 1,01 [0,50; 2,00] 0,929	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	32/67 (47,8)	25/73 (34,2)	HR: 1,53 [0,86; 2,70] 0,145	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verbesserung	19/67 (28,4)	16/73 (21,9)	HR: 1,38 [0,67; 2,85] 0,376	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verschlechterung	36/67 (53,7)	30/73 (41,1)	HR: 1,21 [0,73; 2,02] 0,453	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verbesserung	10/67 (14,9)	19/73 (26,0)	HR: 0,58 [0,26; 1,28] 0,174	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung	35/67 (52,2)	26/73 (35,6)	HR: 1,65 [0,95; 2,86] 0,071	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – EQ-5D-VAS</b>				
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	46/66 (69,7)	51/73 (69,9)	HR: 1,01 [0,66; 1,55] 0,884	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	33/66 (50,0)	34/73 (46,6)	HR: 1,01 [0,61; 1,67] 0,960	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – MDASI</b>				
Symptom- Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	32/68 (47,1)	31/72 (43,1)	HR: 1,14 [0,68; 1,91] 0,544	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom- Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	31/68 (45,6)	28/72 (38,9)	HR: 1,20 [0,71; 2,04] 0,488	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom-Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	33/68 (48,5)	32/72 (44,4)	HR: 1,07 [0,64; 1,79] 0,750	Zusatznutzen nicht belegt



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

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
Symptom-Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	19/68 (27,9)	28/72 (38,9)	HR: 0,69 [0,37; 1,29] 0,245	Zusatznutzen nicht belegt
Modul-Symptom- Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	39/68 (57,4)	32/72 (44,4)	HR: 1,65 [1,00 <sup>c</sup> ; 2,71] 0,046	Zusatznutzen nicht belegt
Modul-Symptom- Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	14/68 (20,6)	13/72 (18,1)	HR: 1,23 [0,57; 2,64] 0,592	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30</b>				
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verbesserung	45/67 (67,2)	44/73 (60,3)	HR: 1,21 [0,78; 1,88] 0,389	Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verschlechterung	42/67 (62,7)	42/73 (57,5)	HR: 0,99 [0,63; 1,57] 0,987	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	27/67 (40,3)	41/73 (56,2)	HR: 0,66 [0,39; 1,11] 0,129	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	36/67 (53,7)	32/73 (43,8)	HR: 1,24 [0,74; 2,05] 0,410	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verbesserung	37/67 (55,2)	37/73 (50,7)	HR: 1,26 [0,78; 2,03] 0,323	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verschlechterung	40/67 (59,7)	41/73 (56,2)	HR: 1,08 [0,68; 1,71] 0,742	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	27/67 (40,3)	33/73 (45,2)	HR: 0,85 [0,50; 1,46] 0,583	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	40/67 (59,7)	41/73 (56,2)	HR: 1,07 [0,66; 1,72] 0,786	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	34/67 (50,7)	40/73 (54,8)	HR: 0,88 [0,55; 1,41] 0,642	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	31/67 (46,3)	27/73 (37,0)	HR: 1,47 [0,84; 2,58] 0,174	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	30/67 (44,8)	24/73 (32,9)	HR: 1,52 [0,88; 2,65] 0,123	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	41/67 (61,2)	42/73 (57,5)	HR: 1,09 [0,69; 1,73] 0,698	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>				
UE	68/70 (97,1)	77/77 (100)	RR: 0,97 [0,93; 1,01] 0,157	Kein zusätzlicher Schaden
SUE	34/70 (48,6)	31/77 (40,3)	RR: 1,21 [0,84; 1,74] 0,312	
UE mit CTCAE- Grad ≥ 3	57/70 (81,4)	59/77 (76,6)	RR: 1,06 [0,90; 1,26] 0,474	
UE mit CTCAE- Grad < 3	67/70 (95,7)	73/77 (94,8)	RR: 1,01 [0,94; 1,09] 0,795	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten <sup>d</sup>	10/70 (14,3)	12/77 (15,6)	RR: 0,92 [0,42; 1,99] 0,826	
UE, die zum Tod führten	5/70 (7,1)	1/77 (1,3)	RR: 5,50 [0,66; 45,94] 0,115	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
Häufigste UE nach SOC/PT <sup>e,f</sup>				
Diarrhö (PT)	19/70 (27,1)	10/77 (13,0)	RR: 2,09 [1,04; 4,18] 0,037	
Pyrexie (PT)	15/70 (21,4)	7/77 (9,1)	RR: 2,36 [1,02; 5,44] 0,045	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	27/70 (38,6)	17/77 (22,1)	RR: 1,75 [1,05; 2,92] 0,033	
<p>a: Basierend auf dem Datenschnitt von 08/2019</p> <p>b: Gemäß Prüfarztbewertung (präspezifizierte und primäre Analyse)</p> <p>c: Gerundeter Wert; tatsächlicher Wert ist &lt; 1,0 (0,999)</p> <p>d: Abbruch mind. einer Behandlung</p> <p>e: <math>\geq 10</math> % der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1</math> % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm</p> <p>f: Bei den UESI, den häufigsten SUE nach SOC/PT, den häufigsten UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach SOC/PT sowie der Mehrheit der häufigsten UE nach SOC/PT (unabhängig vom Schweregrad) traten zum 3. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Bei den häufigsten UE nach SOC/PT (unabhängig vom Schweregrad) zeigten sich lediglich für Diarrhö (PT), Pyrexie (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi. Hierbei handelte es sich überwiegend um nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse, die zudem in keinem Fall zu einem Abbruch der gesamten Studienmedikation führten. Spezifisch für die Diarrhoe gab es in der Diarrhö-Skala des EORTC QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch in den Skalen zur Lebensqualität (Abschnitt 4.3.1.3.1.6) war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline über die gesamte Beobachtungsdauer lediglich gering. In der Gesamtschau lässt sich schließen, dass die aufgetretenen Ereignisse die Lebensqualität der Patienten nicht maßgeblich beeinträchtigten. Die Effekte bei diesen einzelnen häufigen Ereignissen werden insgesamt als nicht mehr als geringfügig gesehen. In der Gesamtschau aller Ergebnisse wird für die Kategorie Verträglichkeit kein zusätzlicher Schaden abgeleitet.</p> <p>Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>				

### ***Mortalität***

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und eines der primären Therapieziele bei der Behandlung der CLL. Allerdings sind bei diesem Endpunkt angesichts des langen Krankheitsverlaufs und teilweise bedingt durch die hohe Effektivität der neu verfügbaren Folgetherapien reife Daten erst nach langen Nachbeobachtungszeiten zu erwarten.

Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 3. Datenschnitt sind in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 40,6 Monaten insgesamt 7 Todesfälle (9,9 %) im Ven-Obi-Arm und 4 Todesfälle (5,2 %) im Clb-Obi-Arm aufgetreten.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi. Das HR beträgt 2,20 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,63; 7,67]; 0,2072).

In der Kategorie Mortalität ergibt sich für die Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Clb-Obi.

### ***Morbidität/Symptomatik***

#### *Progressionsfreies Überleben*

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der progressionsfreien Zeit ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der CLL. PFS dient als Indikator für die Wirksamkeit und die Dauer der Erkrankungskontrolle einer Therapie. Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben, was die Patientenrelevanz von PFS unterstreicht (20). Eine systematische Analyse der Erstlinietherapien in der CLL bestätigt den starken prädiktiven Stellenwert von PFS für das Gesamtüberleben und unterstreicht die große Bedeutung von PFS als Endpunkt für die Erstlinientherapie in der CLL (130).

Das mediane PFS nach Prüfarzt wurde zum 3. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ven-Obi-Arm noch nicht erreicht. Im Clb-Obi-Arm betrug das mediane PFS nach Prüfarzt 42,9 Monate (95 %-KI: [40,7; NB]).

Für PFS zeigte in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem HR von 0,40 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,18; 0,87]; 0,0167). Demnach verringert Ven-Obi das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben, statistisch signifikant um 60 % im Vergleich zu Clb-Obi. Dies stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Auf Basis dieses Ergebnisses wird für PFS für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

#### *Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung*

Der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung beschreibt den Zeitraum, in dem keine neue Therapie nötig ist, da im Rahmen der aktuellen Therapie eine wirksame Behandlung erfolgt oder eine bereits abgeschlossene Therapie anhaltende Wirksamkeit zeigt. Bei einer zeitlich begrenzten Therapie wie Ven-Obi bedeutet eine längere Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung die Möglichkeit einer (längeren) therapiefreien Zeit ohne die Nebenwirkungen und Einschränkungen, die mit einer medikamentösen (Dauer-) Therapie verbunden sind.

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung zeigte sich in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit einem HR von 1,19 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,49; 2,89]; 0,709). Insgesamt erhielten mit 10 Patienten (14,1 %) im Ven-Obi-Arm und 10 Patienten (13,0 %) im Clb-Obi-Arm bisher noch wenige Patienten eine folgende Anti-Leukämie-Behandlung. Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Folgetherapien wird von einer Unreife der Daten ausgegangen. Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Aus diesen Gründen und unter Berücksichtigung der relativ kleinen Größe der relevanten Teilpopulation der Studie können die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher interpretiert werden.

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung wird für die Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) **kein Zusatznutzen** festgestellt.

Auf Ebene der gesamten Studienpopulation wurde jedoch eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung im Ven-Obi-Arm (35 Folgetherapien, 16,2 %) im Vergleich zum Clb-Obi-Arm (66 Folgetherapien, 30,6 %) beobachtet (HR [95 %--KI]; p-Wert: 0,51 [0,34; 0,78]; 0,001). Diese Daten unterstreichen die klinische Bedeutung von Ven-Obi als zeitlich begrenzte Therapie in der effektiven, nachhaltigen Erkrankungskontrolle während der therapiefreien Zeit und bestätigen die Ergebnisse der ebenfalls zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab in der rezidierten/refraktären CLL (131-133).

#### *MRD-Negativität im peripheren Blut*

Die MRD-Negativität konnte bei der Behandlung der CLL in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker für PFS und das Gesamtüberleben identifiziert werden (31-41). In den randomisierten Phase-III-Studien in der Erstlinie, CLL8, CLL10 und CLL11, hatten MRD-negative Patienten unabhängig von der Art der Therapie ein längeres PFS und Gesamtüberleben (32, 35, 41, 43).

Die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS konnte in der CLL14-Studie auch für nicht zytotoxische Therapieregime bestätigt werden (44). Patienten, die dieses tiefe Ansprechen erreichen, können mit einer langfristigen Krankheitsfreiheit und in Folge mit einer therapiefreien Zeit rechnen.

Für die MRD-Negativität im peripheren Blut zeigte sich in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 1,61 ([95 %-KI]; p-Wert: [1,22; 2,14]; 0,0009). Zum 3. Datenschnitt waren nach Abschluss der Therapie 52 Patienten (73,2 %) im Ven-Obi-Arm MRD-negativ gegenüber 35 Patienten (45,5 %) im Clb-Obi-Arm.

Die Ergebnisse für die MRD-Negativität im peripheren Blut zeigen einen deutlichen Vorteil zugunsten von Ven-Obi. Dies stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar. Man kann in diesem Fall von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei der Therapie unbehandelter Patienten sprechen.

Für die MRD-Negativität im peripheren Blut lässt sich für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

#### *MRD-Negativität im Knochenmark*

Ähnlich wie die MRD-Negativität im peripheren Blut besitzt die MRD-Negativität im Knochenmark ebenfalls eine starke, positiv prognostische Aussagekraft in der CLL-Behandlung. Die effektive Eliminierung der CLL-Zellen im Kompartiment der frühen Hämatopoese, dem Knochenmark, kann einerseits die MRD-Negativität im peripheren Blut verifizieren, andererseits stellt die MRD-Negativität im Knochenmark einen zusätzlichen Indikator für die Regeneration der Knochenmarksfunktion dar.

Für die MRD-Negativität im Knochenmark zeigte sich in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 2,11 ([95 %-KI]; p-Wert [1,35; 3,31]; 0,0011). Nach Abschluss der Therapie waren 37 Patienten (52,1 %) im Ven-Obi-Arm MRD-negativ im Knochenmark gegenüber 19 Patienten (24,7 %) im Clb-Obi-Arm.

Für die MRD-Negativität im Knochenmark lässt sich für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

#### *Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)*

Für den EORTC QLQ-C30 ergab sich weder in der Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung noch mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi. Für diesen Endpunkt wird **kein Zusatznutzen** festgestellt.

### *Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS*

Für die EQ-5D-VAS ergab sich weder in der Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung noch mit einer Verschlechterung um mindestens 7 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi. Für diesen Endpunkt wird **kein Zusatznutzen** festgestellt.

### *Symptomatik anhand des MDASI*

Für den MDASI ergab sich weder in der Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung noch mit einer Verschlechterung um mindestens 0,98 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi. Für diesen Endpunkt wird **kein Zusatznutzen** festgestellt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### *Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30*

Für den EORTC QLQ-C30 ergab sich weder in der Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung noch mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi. Für diesen Endpunkt wird **kein Zusatznutzen** festgestellt.

### *Verträglichkeit*

Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Verträglichkeit betrug in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten 12,1 Monate im Ven-Obi-Arm und 11,6 Monate im Clb-Obi-Arm.

Bei Betrachtung aller übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (UE, SUE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , UE mit CTCAE-Grad  $< 3$ , UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE, die zum Tod führten) sowie bei den UE von speziellem Interesse zeigten sich zum 3. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der Betrachtung der häufigsten SUE nach SOC/PT (SUE mit einer Häufigkeit von  $\geq 5$  % der Patienten oder  $\geq 1$  % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Studienarm) sowie der häufigsten schweren UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten zum 3. Datenschnitt in keiner SOC und keinem PT SUE bzw. schwere UE mit einem statistisch signifikanten Effekt zwischen den Behandlungsarmen auf.

Bei Betrachtung der häufigsten UE nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad ( $\geq 10$  % der Patienten in einem Behandlungsarm oder  $\geq 1$  % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) gab es in den meisten UE jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; es zeigten sich lediglich vereinzelt statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi:

Für den PT Diarrhö zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 2,09 (95 %-KI; p-Wert: [1,04; 4,18]; 0,037). Die meisten Ereignisse im Ven-Obi-Arm waren dabei nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend (16 von 19) und führten nicht zum Abbruch der gesamten Studienmedikation (122). In der Diarrhö-Skala des EORTC QLQ-C30 gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den PT Pyrexie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 2,36 (95 %-KI; p-Wert: [1,02; 5,44]; 0,045). Im Vergleich zu Clb-Obi trat unter Ven-Obi häufiger Pyrexie auf. In beiden Behandlungsarmen wurden diese in einem vergleichbaren hohen Anteil an Patienten mit Pyrexie-Ereignissen als nicht schwerwiegend eingestuft (13 von 15 Patienten unter Ven Obi, 6 von 7 Patienten unter Clb-Obi). Keines der Ereignisse war schwer oder führte zum Abbruch der gesamten Studienmedikation (122).

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 1,75 (95 %-KI; p-Wert: [1,05; 2,92]; 0,033). Im Vergleich zu Clb-Obi kam es unter Ven-Obi häufiger zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Ein hoher Anteil an Patienten hatte nicht schwere Ereignisse (25 von 27 Patienten unter Ven-Obi und 15 von 17 Patienten unter Clb Obi). Keines der Ereignisse war schwerwiegend oder führte zum Abbruch der gesamten Studienmedikation (122).

Zusammenfassend zeigte sich weder in einer der Hauptkategorien der Endpunkte zur Verträglichkeit inklusive SUE und schwere UE nach CTCAE-Grad  $\geq 3$  noch bei den häufigen schweren UE bzw. SUE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Ven-Obi und der Behandlung mit Clb-Obi. Auch bei den allermeisten häufigen UE nach PT und SOC (unabhängig vom Schweregrad) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Lediglich bei einzelnen häufigen UE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ven-Obi, wobei der größte Teil der Ereignisse von milder bis mittelschwerer Ausprägung war und nicht zum Abbruch der Studienmedikation führte. Auch in den Skalen zur Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6) war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline über die Beobachtungsdauer lediglich gering. In der Gesamtschau lässt sich schließen, dass die aufgetretenen Ereignisse die Lebensqualität der Patienten nicht maßgeblich beeinträchtigten. Die Unterschiede in diesen einzelnen UE werden daher insgesamt als nicht mehr als geringfügig und damit als nicht fazitrelevant eingestuft.

Insgesamt wird in der Kategorie Verträglichkeit für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) **kein zusätzlicher Schaden** festgestellt.



### ***Subgruppen***

Über alle Endpunkte betrachtet zeigten sich nur vereinzelt potenzielle Belege für eine Interaktion. Es ist kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, das die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigt. Somit wird davon ausgegangen, dass keine Patientengruppe stärker oder geringer von der Therapie mit Ven-Obi im Vergleich zur ZVT profitiert. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten abgeleitet

### ***Abschließende Bewertung für Teilpopulation II***

Für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen für Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) direkt vergleichende Daten gegenüber der ZVT aus einer Teilpopulation der RCT CLL14 vor. Für die Ergebnisse dieser Teilpopulation werden Aussagen abgeleitet, die jeweils als Hinweis gewertet werden.

In Teilpopulation II zeigt Ven-Obi statistisch signifikante Vorteile beim PFS, der MRD-Negativität im peripheren Blut sowie der MRD-Negativität im Knochenmark. Von besonderer Bedeutung sind die statistisch signifikanten positiven Effekte von Ven-Obi in Bezug auf die MRD-Negativität, da der langanhaltende Therapieerfolg in der Erstlinientherapie der CLL in hohem Maße von der Tiefe der Remission abhängt.

Während die MRD ursprünglich als sensitivere Ergänzung zum klinischen Ansprechen betrachtet wurde, ist inzwischen nachgewiesen, dass der MRD-Status eine höhere prognostische Aussagekraft besitzt als das klinische Ansprechen (komplette/partielle Remission) (28). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die MRD-Negativität ein Indikator für die Langzeitprognose ist, wobei das Erreichen einer MRD-Negativität mit einem längeren PFS sowie Gesamtüberleben korreliert (28, 32, 35, 41, 43). Außerdem ist die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS bzw. Gesamtüberleben sowohl unabhängig von der Art der Behandlung als auch von der Behandlungslinie. Den größten Einfluss auf PFS und das Gesamtüberleben hat das Erreichen von MRD-Negativität jedoch bei der Erstlinienbehandlung (42, 134).

Bei Behandlung mit den derzeit verfügbaren Therapien in der Erstlinientherapie der CLL wurden tiefe Remissionen mit relativ hohen MRD-Negativitätsraten primär bei jüngeren, fitteren Patienten mit intensiveren Chemoimmuntherapieregimen beobachtet; bei älteren und komorbideren Patienten weisen die aktuellen Therapieoptionen keine zufriedenstellenden MRD-Negativitätsraten auf (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die eine tiefe molekulare Remission insbesondere bei diesen Patienten erzielen können. Diese Lücke kann durch die Therapie mit Ven-Obi geschlossen werden, die statistisch signifikante Vorteile bei der MRD-Negativität sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark zeigt. Diese tiefe und anhaltende Remission mit Ven-Obi korreliert mit einem statistisch signifikant längeren PFS und ermöglicht einen guten und nachhaltigen Therapieerfolg sowohl während der Behandlung als auch in der

anschließenden therapiefreien Zeit (44). Diese Ergebnisse stimmen mit den bisherigen Beobachtungen in den klinischen Studien mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei rezidivierender/refraktärer CLL überein (131-133).

Die klinische Bedeutung, die mit einer tiefen molekularen Remission einhergeht, ist patientenrelevant. Durch das schnelle Erreichen einer tiefen molekularen Remission wird erstmals eine zeitliche Begrenzung der zielgerichteten Therapie in der Erstlinienbehandlung der CLL ermöglicht. Die behandlungsfreie Zeit kann in vielerlei Hinsicht zur Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens beitragen, wie zur Erhöhung der Lebensqualität der Patienten, zur Vermeidung der (Langzeit-)Toxizitäten, die häufig mit einer Dauertherapie einhergehen, oder zur Minimierung des Risikos von Resistenzbildungen gegen den Wirkstoff aufgrund des dauerhaften Selektionsdrucks bei einer Langzeitbehandlung. Eine zeitliche Begrenzung der Therapie mit anschließender therapiefreier Zeit wirkt sich, besonders im Vergleich zu einer Dauertherapie, auch positiv auf die Therapiekosten aus.

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi ist abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Auf Basis der Ergebnisse zur Verträglichkeit lässt sich auf keinen zusätzlichen Schaden von Ven-Obi schließen. In den Erhebungen zur Lebensqualität durch den patientenberichteten Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorhanden. Das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizitäten, die bei einer Dauertherapie zu Therapieabbrüchen führen können, wird durch die zeitlich begrenzte Gabe von Venetoclax und Obinutuzumab mit der Möglichkeit einer sich anschließenden therapiefreien Zeit stark reduziert.

Die Möglichkeit, nicht zytotoxisches Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar. Vor der Verfügbarkeit von Ven-Obi gab es im Bereich der Erstlinienbehandlung für CLL-Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand keine zielgerichtete Therapie, die gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer von unter einem Jahr eine tiefe und langanhaltende Remission zeigte.

Für die FCR-ungeeignete Teilpopulation ist zusammenfassend für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung einer nicht vorbehandelten CLL bei Erwachsenen **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

### **Beschreibung des Zusatznutzens für Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)**

Für Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT (Ibrutinib) vor. Die Studie CLL14 enthält jedoch auch Patienten dieser Teilpopulation. Der in der Studie vorliegende Komparator Clb-Obi entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Teilpopulation, dennoch existiert damit für Teilpopulation III ein aktiver Vergleich aus einer RCT, der als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des

Zusatznutzens herangezogen wird. Aufgrund dieses Sachverhalts wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Endpunkte mit einem Vorteil für die Therapie mit Ven-Obi als nicht quantifizierbar eingestuft und die Aussagesicherheit für jeden Endpunkt als Anhaltspunkt eingeschätzt.

Um eine Einordnung der verfügbaren Evidenz zu Ven-Obi gegenüber Ibrutinib zu ermöglichen, wurden zudem die Ergebnisse der Ven-Obi-Behandlung bei der CIT-ungeeigneten Teilpopulation aus der CLL14-Studie mit Ergebnissen einer Therapie mit Ibrutinib verglichen (vgl. Tabelle 4-200).

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die nicht für eine Therapie mit CIT geeignet sind (Ven-Obi-Arm: N = 130; Clb-Obi-Arm: N = 128).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse des letzten verfügbaren (3.) Datenschnitts (Hauptdatenschnitt) vom 23.08.2019.

Das Follow-up der Patienten in Teilpopulation III lag im Median bei 39,8 Monaten (Ven-Obi) bzw. 39,1 Monaten (Clb-Obi).

Tabelle 4-199: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) für die Studie CLL14

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
<b>Mortalität</b>				
OS	18/130 (13,8)	21/128 (16,4)	HR: 0,90 [0,48; 1,70] 0,752	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik</b>				
PFS <sup>b</sup>	30/130 (23,1)	81/128 (63,3)	HR: 0,25 [0,16; 0,38] <0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
TTNT	22/130 (16,9)	52/128 (40,6)	HR: 0,37 [0,23; 0,62] <0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
MRD-Negativität (im peripheren Blut)	102/130 (78,5)	35/128 (27,3)	RR: 2,87 [2,13; 3,86] <0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
MRD-Negativität (im Knochenmark)	79/130 (60,8)	15/128 (11,7)	RR: 5,19 [3,16; 8,51] <0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Morbidität/Symptomatik – EORTC QLQ-C30</b>				
Erschöpfung – Zeit bis zur Verbesserung	99/119 (83,2)	89/115 (77,4)	HR: 1,16 [0,86; 1,57] 0,333	Zusatznutzen nicht belegt
Erschöpfung – Zeit bis zur Verschlechterung	62/119 (52,1)	65/115 (56,5)	HR: 0,83 [0,58; 1,18] 0,297	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verbesserung	21/119 (17,6)	16/115 (13,9)	HR: 1,37 [0,71; 2,64] 0,344	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung	58/119 (48,7)	46/115 (40,0)	HR: 1,15 [0,77; 1,71] 0,503	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verbesserung	54/119 (45,4)	46/115 (40,0)	HR: 1,37 [0,91; 2,07] 0,118	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung	70/119 (58,8)	76/115 (66,1)	HR: 0,77 [0,54; 1,08] 0,126	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	61/119 (51,3)	55/115 (47,8)	HR: 1,15 [0,79; 1,67] 0,475	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	49/119 (41,2)	44/115 (38,3)	HR: 0,93 [0,61; 1,41] 0,732	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	70/119 (58,8)	56/115 (48,7)	HR: 1,44 [1,01; 2,06] 0,047	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	57/119 (47,9)	58/115 (50,4)	HR: 0,89 [0,61; 1,30] 0,546	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	40/119 (33,6)	40/115 (34,8)	HR: 1,04 [0,67; 1,64] 0,840	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	52/119 (43,7)	46/115 (40,0)	HR: 1,01 [0,67; 1,52] 0,956	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verbesserung	29/119 (24,4)	26/115 (22,6)	HR: 1,03 [0,60; 1,78] 0,902	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verschlechterung	64/119 (53,8)	61/115 (53,0)	HR: 0,99 [0,68; 1,43] 0,939	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verbesserung	20/119 (16,8)	26/115 (22,6)	HR: 0,77 [0,43; 1,38] 0,375	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung	76/119 (63,9)	54/115 (47,0)	HR: 1,38 [0,96; 1,99] 0,076	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – EQ-5D-VAS</b>				
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	100/119 (84,0)	81/114 (71,1)	HR: 1,48 [1,09; 2,01] 0,011	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	53/119 (44,5)	60/114 (52,6)	HR: 0,76 [0,52; 1,10] 0,151	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – MDASI</b>				
Symptom- Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	65/118 (55,1)	64/117 (54,7)	HR: 1,16 [0,81; 1,66] 0,415	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
Symptom- Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	55/118 (46,6)	53/117 (45,3)	HR: 0,94 [0,64; 1,39] 0,746	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	59/118 (50,0)	56/117 (47,9)	HR: 1,16 [0,80; 1,68] 0,453	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	38/118 (32,2)	34/117 (29,1)	HR: 1,10 [0,69; 1,77] 0,689	Zusatznutzen nicht belegt
Modul Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	74/118 (62,7)	73/117 (62,4)	HR: 0,96 [0,69; 1,34] 0,797	Zusatznutzen nicht belegt
Modul Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	24/118 (20,3)	24/117 (20,5)	HR: 0,92 [0,51; 1,66] 0,793	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30</b>				
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verbesserung	90/119 (75,6)	81/115 (70,4)	HR: 1,26 [0,92; 1,73] 0,152	Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verschlechterung	57/119 (47,9)	62/115 (53,9)	HR: 0,72 [0,49; 1,06] 0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	64/119 (53,8)	67/115 (58,3)	HR: 0,95 [0,67; 1,36] 0,781	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	56/119 (47,1)	48/115 (41,7)	HR: 1,01 [0,68; 1,51] 0,946	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verbesserung	67/119 (56,3)	67/115 (58,3)	HR: 1,03 [0,72; 1,48] 0,873	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verschlechterung	63/119 (52,9)	63/115 (54,8)	HR: 0,85 [0,59; 1,22] 0,369	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	52/119 (43,7)	54/115 (47,0)	HR: 0,94 [0,64; 1,39] 0,741	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	76/119 (63,9)	65/115 (56,5)	HR: 1,06 [0,75; 1,49] 0,748	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	64/119 (53,8)	54/115 (47,0)	HR: 1,17 [0,81; 1,70] 0,389	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	57/119 (47,9)	48/115 (41,7)	HR: 1,06 [0,71; 1,57] 0,779	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	61/119 (51,3)	51/115 (44,3)	HR: 1,34 [0,91; 1,96] 0,137	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	69/119 (58,0)	66/115 (57,4)	HR: 0,84 [0,59; 1,19] 0,333	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>				
UE	120/129 (93,0)	126/127 (99,2)	RR: 0,94 [0,89; 0,99] 0,011	Kein zusätzlicher Schaden

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
SUE	71/129 (55,0)	59/127 (46,5)	RR: 1,19 [0,93; 1,51] 0,172	
UE mit CTCAE- Grad $\geq 3$	99/129 (76,7)	97/127 (76,4)	RR: 1,01 [0,88; 1,15] 0,945	
UE mit CTCAE- Grad $< 3$	112/129 (86,8)	116/127 (91,3)	RR: 0,95 [0,87; 1,04] 0,248	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten <sup>c</sup>	22/129 (17,1)	23/127 (18,1)	RR: 0,94 [0,55; 1,60] 0,824	
UE, die zum Tod führten	12/129 (9,3)	9/127 (7,1)	RR: 1,31 [0,57; 3,01] 0,520	
Häufigste UE nach SOC/PT mit CTCAE- Grad $\geq 3^{d,e}$ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	17/129 (13,2)	7/127 (5,5)	RR: 2,39 [1,03; 5,57] 0,043	



Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammen- fassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
<p>a: Basierend auf dem Datenschnitt von 08/2019</p> <p>b: Gemäß Prüfarztbewertung (präspezifizierte und primäre Analyse)</p> <p>c: Abbruch mind. einer Behandlung</p> <p>d: <math>\geq 5\%</math> der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1\%</math> der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm</p> <p>e: Bei den UESI, den häufigsten UE nach SOC/PT (unabhängig vom Schweregrad), den häufigsten SUE nach SOC/PT sowie der Mehrheit der häufigsten UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach SOC/PT zeigten sich zum 3. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den häufigsten UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach SOC/PT zeigte sich lediglich für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi. Die Ereignisse traten dabei in den PT Hyperglykämie, Hyperkaliämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyponatriämie, Hyperphosphatämie, Tumolyse-Syndrom, Dehydratation und Hyperkalzämie auf und waren für sich betrachtet nicht statistisch signifikant. Keines der Ereignisse führte zum Abbruch der gesamten Studienmedikation. In der Gesamtschau aller Ergebnisse wird für die Kategorie Verträglichkeit kein zusätzlicher Schaden abgeleitet.</p> <p>CIT: Chemotherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

### **Mortalität**

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und eines der primären Therapieziele bei der Behandlung der CLL. Allerdings sind bei diesem Endpunkt angesichts des langen Krankheitsverlaufs und teilweise bedingt durch die hohe Effektivität der neu verfügbaren Folgetherapien reife Daten erst nach langen Nachbeobachtungszeiten zu erwarten.

Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten in beiden Studienarmen nicht erreicht.

In der CIT-ungeeigneten Teilpopulation sind nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 39,2 Monaten insgesamt 18 Todesfälle (13,8 %) im Ven-Obi-Arm und 21 Todesfälle (16,4 %) im Clb-Obi-Arm aufgetreten.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich für die Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi. Das HR beträgt 0,90 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,48; 1,70]; 0,7515).

In der Kategorie Mortalität ergibt sich für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) für Ven-Obi daher kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Clb-Obi.

### ***Morbidität/Symptomatik***

#### *Progressionsfreies Überleben*

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der progressionsfreien Zeit ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der CLL. Neben dem Ansprechen dient PFS als Indikator für die Wirksamkeit und die Dauer der Erkrankungskontrolle einer Therapie und ist ein wichtiges Kriterium für die Fortführung der begonnenen Therapie bzw. den Wechsel zu einer anderen Behandlung. Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben, was die Patientenrelevanz des PFS unterstreicht (20). Eine systematische Analyse der Erstlinietherapien in der CLL bestätigt den starken prädiktiven Stellenwert von PFS für das Gesamtüberleben und unterstreicht die große Bedeutung von PFS als Endpunkt in der CLL (130).

Das mediane PFS nach Prüfarzt wurde zum 3. Datenschnitt in der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten im Ven-Obi-Arm noch nicht erreicht. Im Clb-Obi-Arm betrug das mediane PFS 26,3 Monate (95 %-KI: [21,8; 34,3]).

Für das PFS zeigte sich in der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem HR von 0,25 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,16; 0,38]; < 0,001). Demnach verringert Ven-Obi das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben, statistisch signifikant um 75 % im Vergleich zu Clb-Obi. Dies stellt eine deutliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für PFS lässt sich daher für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

#### *Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung*

Der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung beschreibt den Zeitraum, in dem keine neue Therapie nötig ist, da im Rahmen der aktuellen Therapie eine wirksame Behandlung erfolgt oder eine bereits abgeschlossene Therapie anhaltende Wirksamkeit zeigt. Bei einer zeitlich begrenzten Therapie wie Ven-Obi bedeutet eine längere Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung die Möglichkeit einer (längeren) therapiefreien Zeit ohne die Nebenwirkungen und Einschränkungen, die mit einer medikamentösen (Dauer-) Therapie verbunden sind.

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung zeigte sich in der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung im Ven-Obi-Arm (im Vergleich zum Clb-Obi-Arm (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,23; 0,62]; < 0,001). Dies bedeutet eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeitspanne bis zum Beginn der nächsten Therapielinie um 63 % unter Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi. Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung wurde in der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten im Interventionsarm Ven-Obi noch nicht erreicht (22 Folgetherapien, 16,9 %). Im Kontrollarm Clb-Obi betrug die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung 44,9 Monate (95 %-KI: [40,6; NB]) (52 Folgetherapien, 40,6 %).

Diese Daten unterstreichen die klinische Bedeutung von Ven-Obi als zeitlich begrenzte Therapie in der effektiven, nachhaltigen Erkrankungskontrolle während der therapiefreien Zeit und bestätigen die Ergebnisse der ebenfalls zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab in der rezidivierten/refraktären CLL (131-133).

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung ergibt sich für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

#### *MRD-Negativität im peripheren Blut*

Die MRD-Negativität konnte bei der Behandlung der CLL in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker für PFS und das Gesamtüberleben identifiziert werden (31-41). In den randomisierten Phase-III-Studien in der Erstlinie, CLL8, CLL10 und CLL11, hatten MRD-negative Patienten unabhängig von der Art der Therapie ein längeres PFS und Gesamtüberleben (32, 35, 41, 43). Die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS konnte in der CLL14-Studie auch für nicht zytotoxische Therapieregime bestätigt werden (44). Patienten, die dieses tiefe Ansprechen erreichen, können mit einer langfristigen Krankheitsfreiheit rechnen.

Für die MRD-Negativität im peripheren Blut zeigte sich in der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 2,87 ([95 %-KI]; p-Wert: [2,13; 3,86]; < 0,0001). Nach Abschluss der Therapie waren 102 Patienten (78,5 %) im Ven-Obi-Arm MRD-negativ gegenüber 35 Patienten (27,3 %) im Clb-Obi-Arm. Dies deutet darauf hin, dass Ven-Obi eine tiefere molekulare Remission auslöst als Clb-Obi und stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar. Man kann in diesem Fall der Therapie von nicht vorbehandelten Patienten in der CLL von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens sprechen, insbesondere bei dieser Patientenpopulation mit prognostisch ungünstigen Faktoren.

Für die MRD-Negativität im peripheren Blut lässt sich daher für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

### *MRD-Negativität im Knochenmark*

Ähnlich wie die MRD-Negativität im peripheren Blut besitzt die MRD-Negativität im Knochenmark ebenfalls eine starke, positiv prognostische Aussagekraft in der CLL-Behandlung. Die effektive Eliminierung der CLL-Zellen im Kompartiment der frühen Hämatopoese, dem Knochenmark, kann einerseits die MRD-Negativität im peripheren Blut verifizieren, andererseits stellt die MRD-Negativität im Knochenmark einen zusätzlichen Indikator für die Regeneration der Knochenmarkfunktion dar.

Für die MRD-Negativität im Knochenmark zeigte sich in der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi mit einem RR von 5,19 ([95 %-KI]; p-Wert: [3,16; 8,51]; < 0,0001). Nach Abschluss der Therapie waren 79 Patienten (60,9 %) im Ven-Obi-Arm MRD-negativ im Knochenmark gegenüber 15 Patienten (11,7 %) im Clb-Obi-Arm. Dies deutet darauf hin, dass Ven-Obi eine tiefere molekulare Remission auslöst als Clb-Obi, und stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar. Man kann in diesem Fall der Therapie von nicht vorbehandelten Patienten in der CLL von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens sprechen, insbesondere bei dieser Patientenpopulation mit prognostisch ungünstigen Faktoren.

Die klinische Bedeutung, die mit einer tiefen molekularen Remission einhergeht, ist patientenrelevant. Durch das schnelle Erreichen einer tiefen molekularen Remission wird zum ersten Mal eine zeitliche Begrenzung der zielgerichteten Therapie in der Erstlinienbehandlung ermöglicht. Die behandlungsfreie Zeit kann in vielerlei Hinsicht zur Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens beitragen, wie zur Erhöhung der Lebensqualität der Patienten, zur Vermeidung der (Langzeit-)Toxizitäten, die häufig mit einer Dauertherapie einhergehen, oder zur Minimierung des Risikos von Resistenzbildungen gegen den Wirkstoff aufgrund des dauerhaften Selektionsdrucks bei einer Langzeitbehandlung.

Für die MRD-Negativität im Knochenmark lässt sich daher für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

### *Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)*

Beim EORTC QLQ-C30 trat in der Kategorie Schlaflosigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ven-Obi auf: Die mediane Zeit bis zur Verbesserung um 10 Punkte lag im Ven-Obi-Arm bei 3,0 Monaten, im Clb-Obi-Arm bei 21,5 Monaten, bei einem HR von 1,44 ([95 %-KI]; p-Wert: [1,01; 2,06]; 0,047). Bei der Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte waren die Unterschiede zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

### *Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS*

Bei der EQ-5D-VAS zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung um 7 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für Ven-Obi bei einem HR von 1,48 ([95 %-KI]; p-Wert: [1,09; 2,01]; 0,0109). Bei der Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte war der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

### *Symptomatik anhand des MDASI*

Für den MDASI ergab sich weder in der Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung noch mit einer Verschlechterung um mindestens 0,98 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi.

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter der Behandlung mit Ven-Obi. Die Unterschiede zugunsten von Ven-Obi in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung spiegeln das schnelle Ansprechen der Ven-Obi-Behandlung wider. Beim MDASI traten keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf. Das u. a. durch die CLL-bedingte Anämie verursachte Symptom Schlaflosigkeit stellt für Patienten eine schwere Beeinträchtigung dar. Eine Linderung dieser Symptomatik hilft den Patienten dabei, wieder in den normalen Lebensalltag zurück zu finden.

In der Kategorie Morbidität/Symptomatik lässt sich in der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

Für den patientenberichteten Endpunkt MDASI wird **kein Zusatznutzen** festgestellt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### *Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30*

Für den EORTC QLQ-C30 ergab sich weder in der Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung noch mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) **kein Zusatznutzen** festgestellt.

### *Verträglichkeit*

Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Verträglichkeit betrug in der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten zum 3. Datenschnitt 12 Monate im Ven-Obi-Arm und 11,7 Monate im Clb-Obi-Arm.

In der Endpunktkategorie jegliche UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,94 [0,89; 0,99]; 0,011). Bei den übrigen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (SUE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , UE mit CTCAE-Grad  $< 3$ , UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE, die zum Tod

fürten), bei den häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad, bei den häufigsten SUE sowie bei den UE von speziellem Interesse zeigten sich zum 3. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lediglich bei Betrachtung der häufigsten schweren UE nach SOC und PT ( $\geq 5\%$  der Patienten in einem Behandlungsarm oder  $\geq 1\%$  der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) zeigte sich zum 3. Datenschnitt mit einem RR von 2,39 ([95 %-KI]; p-Wert: [1,03; 5,57]; 0,043) ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Die Ereignisse führten in keinem Fall zum Abbruch der gesamten Studienmedikation und waren in der Praxis gut kontrollierbar (123). Die Ereignisse innerhalb dieser SOC traten in den einzelnen PT Hyperglykämie, Hyperkaliämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyponatriämie, Hyperphosphatämie, Tumorlysesyndrom, Dehydration und Hyperkalzämie auf, deren Ergebnis an sich gesehen nicht statistisch signifikant unterschiedlich war. Die PT geben einen Hinweis auf eine Veränderung des Stoffwechsels, bedingt vermutlich durch effektive Zerstörung von CLL-Zellen mit Ven-Obi. Eine erhöhte Rate an Tumorlysesyndrom konnte nicht beobachtet werden.

Auch in den Skalen zur Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6) war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline über die Beobachtungsdauer lediglich gering. In der Gesamtschau lässt sich schließen, dass die in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aufgetretenen Ereignisse die Lebensqualität der Patienten nicht maßgeblich beeinträchtigten. Der beobachtete Effekt wird daher insgesamt als nicht mehr als geringfügig und damit als nicht fazitrelevant eingestuft.

Insgesamt wird aufgrund in der Kategorie Verträglichkeit für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) **kein zusätzlicher Schaden** festgestellt.

### ***Subgruppen***

Über alle Endpunkte betrachtet zeigten sich nur vereinzelt potenzielle Belege für eine Interaktion. Es ist kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, das die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigt. Somit wird davon ausgegangen, dass keine Patientengruppe stärker oder geringer von der Therapie mit Ven-Obi im Vergleich zur ZVT profitiert. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Teilpopulation der CIT-ungeeigneten Patienten abgeleitet

### ***Überblick über klinische Studien mit Ibrutinib in Teilpopulation III***

In der CLL14-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ven-Obi gegenüber einer Therapie mit Clb-Obi verglichen. Für die CIT-ungeeignete Teilpopulation wurde vom G-BA Ibrutinib als ZVT vergeben. Für diese Teilpopulation kann anhand der CLL14-Studie kein direkter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT präsentiert werden. Um dennoch eine Einordnung der verfügbaren Evidenz zu Ven-Obi gegenüber Ibrutinib zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der Ven-Obi-Behandlung bei der CIT-ungeeigneten Teilpopulation aus der CLL14-Studie mit Ergebnissen einer Therapie mit Ibrutinib verglichen.

Für diesen Vergleich wurde nach Studien gesucht, in denen Ibrutinib als Monotherapie eingesetzt wurde und eine Population untersucht wurde, die der CIT-ungeeigneten Teilpopulation entspricht (Patienten mit nicht vorbehandelter CLL sowie folgenden Charakteristika: del(17p) oder *TP53*mut oder unmutiertem *IGHV*-Gen). Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche, eine Suche in Studienregistern und eine Suche auf der G-BA-Website durchgeführt (135).

Insgesamt wurden fünf Studien identifiziert, die einen Vergleich von Ven-Obi mit Ibrutinib in der CIT-ungeeigneten Teilpopulation ermöglichen (siehe Tabelle 4-200). Innerhalb der Studien waren teilweise mehrere Patientenpopulationen für den Vergleich relevant. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Homogenität der zu vergleichenden Studienpopulationen und der Operationalisierung der Endpunkte werden die Ergebnisse der Studien lediglich deskriptiv gegenübergestellt.

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

Tabelle 4-200: Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit von Ibrutinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die für eine CIT-Behandlung nicht infrage kommen, im Vergleich zur Therapie mit Ven-Obi

Studie (Behandlungsarm) Definition der Population	N <sup>a</sup> (CLL/SLL) <sup>a</sup>	Quelle Behandlungsdauer	OS Median (Mo) bzw. Rate (%)	PFS <sup>b</sup> Median (Mo) bzw. Rate (%)	CR/CRi <sup>c</sup> n (%)
<b>CLL14 (Ven-Obi)</b>					
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Komorbiditäten sowie del(17p) oder TP53mut oder IGHVunmut (Interventionsarm Ven-Obi)	130 (130/0)	Vorliegendes Modul 4 A und Analysen (123) 11,07 Mo <sup>d</sup>	Median: n. e. 24-Mo: 92,0 % [95 %-KI: 87,2; 96,7]	Median: n. e. 24-Mo: 88,5 % [95 %-KI: 82,8; 94,2]	65 (50) <sup>e</sup>
<b>PCYC-1102<sup>f</sup> (Ibrutinib-Monotherapie)</b>					
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL, ≥ 65 Jahre und IGHVunmut	15 <sup>g</sup>	Byrd, 2015 (136) 30 Mo <sup>h</sup>	k. A.	k. A.	6 (40)
		Studienbericht, 2014 (137) 420-mg-Kohorte: 22,1 Mo 840-mg-Kohorte: 14,8 Mo	Median: n. e. 24-Mo: 93,3 % [95 %-KI: 61,3; 99,0]	Median: n. e. 24-Mo: 92,9 % [95 %-KI: 59,1; 99,0]	3 (20)
<b>NCT01500733 (Ibrutinib-Monotherapie)</b>					
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL und del(17p) oder TP53mut	35 <sup>i</sup>	Ahn, 2018 (138) 57,6 Mo <sup>j</sup>	Median: n. e. 60-Mo: 85,3 % [95 %-KI: 74,2; 98,1] <sup>k</sup>	Median: n. e. 60-Mo: 74,4 % [95 %-KI: 60,2; 92,1]	k. A.
		Farooqui, 2015 (139) k. A. <sup>l</sup>	Median: n. e. 24-Mo: 84 % [95 %-KI: 72; 100] <sup>k</sup>	k. A.	4 (12)



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

<b>Studie (Behandlungsarm)</b> <b>Definition der Population</b>	<b>N<sup>a</sup></b> (CLL/SLL) <sup>a</sup>	<b>Quelle</b> Behandlungsdauer	<b>OS</b> Median (Mo) bzw. Rate (%)	<b>PFS<sup>b</sup></b> Median (Mo) bzw. Rate (%)	<b>CR/CRi<sup>c</sup></b> n (%)
<b>RESONATE-2 (Ibrutinib-Monotherapie)</b>					
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL, ≥ 65 Jahre und <i>IGHV</i> unmut (Ausschluss von del(17p))	58 <sup>m</sup>	Burger, 2019 (88) 57,1 Mo <sup>n</sup>	k. A.	Median: n. b. 60-Mo: 67 %	k. A.
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL, ≥ 65 Jahre und <i>TP53</i> mut (Ausschluss von del(17p))	12 <sup>m</sup>	Burger, 2019 (88) 57,1 Mo <sup>n</sup>	k. A.	Median: n. e. 60-Mo: 56 %	k. A.
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL, ≥ 65 Jahre und <i>IGHV</i> unmut (Ausschluss von del(17p))	58 <sup>m</sup>	Tedeschi, 2019 (140) 46,9 Mo	k. A.	Median: n. e. 30-Mo: 88 %	k. A.
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL, ≥ 65 Jahre und <i>IGHV</i> unmut (Ausschluss von del(17p))	58 <sup>m</sup>	Barr, 2018 (141) 28,5 Mo	k. A.	Median: n. e. 24-Mo: 89 %	12 (21)
<b>ALLIANCE A041202 (Ibrutinib-Monotherapie)</b>					
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ≥ 65 Jahre und <i>IGHV</i> unmut	77 (77/0)	Woyach, 2018 (85) 32 Mo <sup>o</sup>	k. A.	Median: n. e.	k. A.
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, ≥ 65 Jahre und del(17p)	9 (9/0)	Woyach, 2018 (85) 32 Mo <sup>o</sup>	k. A.	Median: n. e.	k. A.
<b>NCT02007044 (Ibrutinib-Monotherapie)</b>					
Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL und del(17p) oder <i>TP53</i> mut	15 <sup>i</sup>	Burger, 2019 (142) k. A. <sup>p</sup>	k. A.	k. A.	3 (20)

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

Studie (Behandlungsarm) Definition der Population	N <sup>a</sup> (CLL/SLL) <sup>a</sup>	Quelle Behandlungsdauer	OS Median (Mo) bzw. Rate (%)	PFS <sup>b</sup> Median (Mo) bzw. Rate (%)	CR/CRi <sup>c</sup> n (%)
<p>Die hier berichteten Ergebnisse bilden jeweils den aktuellsten verfügbaren Datenschnitt der Studien bzw. die aktuellsten Publikationen ab. Ergebnisse aus früheren Datenschnitten bzw. älteren Publikationen wurden zusätzlich dargestellt, wenn dadurch eine bessere Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der CLL14-Studie erreicht wurde (z. B. hinsichtlich von Analysezeitpunkten). Daher werden die Publikationen von O’Brien et al. 2014 (143), Burger et al. 2015 (102), Anonymous 2016 (144), Robak et al. 2018 (145) sowie Daten aus Modul 4 aus einem älteren Verfahren (146) nicht herangezogen. Aufgrund der geringen Aussagekraft wurden Daten zu spezifischen Teilpopulationen erst ab <math>n \geq 5</math> dargestellt.</p> <p>a: Die Angaben beziehen sich auf die Patienten der entsprechenden Populationen, die mit Ibrutinib behandelt wurden.</p> <p>b: Aus den Publikationen zu den Studien NCT01500733 und NCT02007044 sowie aus der Publikation Burger et al. 2019 (88) zu RESONATE-2 geht nicht hervor, ob es sich um eine Ergebnisauswertung nach IRC oder Prüfarzt handelt. In allen anderen Fällen zeigt die Tabelle das PFS nach Prüfarzt.</p> <p>c: Beurteilt gemäß iwCLL-2008-Kriterien durch den Prüfarzt, definiert als CR und CRi. Aus den Angaben zur Studie PCYC-1102 wird nicht ersichtlich, ob die hier gemachten Angaben zur CR auch CRi umfassen.</p> <p>d: Bezogen auf die mediane Dauer der Kombinationstherapie; medianes Follow-up: 29,1 Monate</p> <p>e: Erhebung zum Ende der Behandlung</p> <p>f: Die Studie umfasste zwei Kohorten mit einer Ibrutinib-Tagesdosis von jeweils 420 mg bzw. 840 mg. Die Rekrutierung in die Kohorte mit einer Tagesdosis von 840 mg wurde nach vier Patienten abgebrochen. Zwei der vier Patienten wiesen ein mutiertes <i>IGHV</i>-Gen auf. In den Publikationen zur Studie PCYC-1102 werden gepoolte Ergebnisse für beide Kohorten berichtet. Aufgrund der geringen Fallzahl in der 840-mg-Kohorte ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Betrachtung dieser gepoolten Ergebnisse stark von einer Betrachtung der 420-mg-Kohorte abweichen würde. Entsprechend werden die gepoolten Ergebnisse in der Tabelle dargestellt.</p> <p>g: Von 31 nicht vorbehandelten Patienten hatten 29 eine CLL- und 2 eine SLL-Diagnose. Die Verteilung in der hier betrachteten Teilpopulation ist nicht bekannt.</p> <p>h: Bezogen auf alle nicht vorbehandelten Patienten</p> <p>i: Der Anteil der Patienten mit SLL ist nicht bekannt.</p> <p>j: Mediane Studienteilnahme („Median Time on Study“); bezogen auf alle Studienpatienten, nicht nur auf die hier betrachtete Teilpopulation.</p> <p>k: Das zu Monat 60 berichtete OS (138) war höher als das zu Monat 24 berichtete (139). Die Tabelle zeigt die in den jeweiligen Publikationen berichteten Ergebnisse.</p> <p>l: Medianes Follow-up: 15 Monate</p> <p>m: Von insgesamt 136 Patienten im Ibrutinib-Behandlungsarm hatten 123 eine CLL- und 13 eine SLL-Diagnose (102). Die Verteilung in der hier betrachteten Teilpopulation ist nicht bekannt.</p> <p>n: Mediane Behandlungsdauer für alle Studienpatienten</p> <p>o: Mediane Behandlungsdauer für alle Patienten im Ibrutinib-Behandlungsarm</p> <p>p: Medianes Follow-Up (Ibrutinib-Behandlungsarm): 35,8 Monate</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; del(17p): 17p-Deletion; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; <i>IGHV</i>unmut: unmutiertes <i>IGHV</i>-Gen; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; k. A.: keine Angabe für die relevante Population; KI: Konfidenzintervall; Mo: Monate; N: Anzahl ausgewerteter Patienten in der relevanten Population, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; <i>TP53</i>: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; <i>TP53</i>mut: Mutation im <i>TP53</i>-Gen; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>					

Bisher wurde in keiner der Studien das mediane Gesamtüberleben oder das mediane PFS erreicht. Insgesamt deuten die Ergebnisse zu den Überlebensraten sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim PFS jedoch darauf hin, dass eine Therapie mit Ven-Obi nach 24 Monaten tendenziell ähnliche Überlebensraten liefert wie eine Therapie mit Ibrutinib. Ein leichter Vorteil für die Therapie mit Ven-Obi zeigt sich bei der Tiefe des Ansprechens, da im Vergleich zu Ibrutinib unter Ven-Obi höhere komplette Remissionsraten erreicht werden.

Zur MRD-Negativität finden sich in den identifizierten Publikationen zu Ibrutinib keine auswertbaren Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen. Lediglich die Publikation von Burger et al. 2019 zur Studie NCT02007044 (142) erlaubt Rückschlüsse auf die Anzahl der Patienten in der relevanten Teilpopulation, die im Verlauf der Studie eine MRD-Negativität im Knochenmark erreichten. Die Studie verglich die Ibrutinib-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie aus Ibrutinib und Rituximab und schloss Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (small lymphocytic lymphoma, SLL) und del(17p) oder TP53mut sowie Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL/SLL ein. 3 von 6 Patienten mit MRD-Negativität im Knochenmark waren nicht vorbehandelt, gehörten jedoch alle zum Kombinationstherapiearm. Daraus lässt sich folgern, dass keiner der 15 nicht vorbehandelten Patienten im Ibrutinib-Monotherapie-Behandlungsarm eine MRD-Negativität im Knochenmark erreichte.

Ergebnisse zu UE werden nicht dargestellt, da diese in den identifizierten Publikationen jeweils nur für die Gesamtpopulation berichtet werden.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien nicht einheitlich waren. So war die CLL14-Studie darauf ausgelegt, ältere Patienten mit Komorbiditäten einzuschließen, was sich dementsprechend auch in den Baseline-Charakteristika niederschlägt. Insgesamt betrachtet waren die Patienten der CLL14-Studie in einem schlechteren Allgemeinzustand (größerer Anteil an Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$ ), hatten mehr Komorbiditäten (größerer Anteil an Patienten mit CIRS-Score  $> 6$ ) und waren etwa gleich alt oder älter als die Patienten der anderen betrachteten Studien (Tabelle 4-201).

Tabelle 4-201: Vergleich der Baseline-Charakteristika in Studien mit Ibrutinib als Monotherapie mit der Studie CLL14

Studie	Alter (in Jahren; Median)	ECOG-PS (%)			CIRS-Score (%)	
		0	1	$\geq 2$	$\leq 6$	$> 6$
CLL14 (Teilpopulation III, Ven-Obi-Arm)	71	41,5	43,8	14,6	12,3	87,7
PCYC-1102 <sup>a</sup> (136)	71	74	26	0	k. A.	
NCT01500733 <sup>b</sup> (138)	62	k. A.			k. A.	

Studie	Alter (in Jahren; Median)	ECOG-PS (%)			CIRS-Score (%)	
		0	1	≥ 2	≤ 6	> 6
RESONATE-2 <sup>c</sup> (102)	73	44	48	8	69	31
ALLIANCE A041202 <sup>c</sup> (85)	71	48	49	3	k. A.	
NCT02007044 <sup>c</sup> (142)	65	3	97	0	k. A.	

a: Angaben bezogen auf alle nicht vorbehandelten Patienten  
b: Angaben bezogen auf alle Patienten der *TP53*-Kohorte  
c: Angaben bezogen auf alle Patienten im Ibrutinib-Arm  
CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;  
*TP53*: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

### ***Abschließende Bewertung für Teilpopulation III***

Für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen für Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) direkt vergleichende Daten gegenüber Clb-Obi aus einer Teilpopulation der RCT CLL14 vor. Dies entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Teilpopulation, dennoch liegt für die CIT-ungeeignete Teilpopulation damit ein aktiver Vergleich vor, der zur Beurteilung des Zusatznutzens als beste verfügbare Evidenz herangezogen wird. Aufgrund dieses Sachverhalts wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Endpunkte mit einem Vorteil für die Therapie mit Ven-Obi als nicht quantifizierbar eingestuft und die Aussagesicherheit für jeden Endpunkt als Anhaltspunkt eingeschätzt. Außerdem wurden für die CIT-ungeeignete Teilpopulation die Ergebnisse unter Ven-Obi-Behandlung aus der CLL14-Studie den Ergebnissen aus Studien mit der ZVT Ibrutinib deskriptiv gegenübergestellt.

In Teilpopulation III zeigt Ven-Obi gegenüber Clb-Obi statistisch signifikante Vorteile beim PFS, der Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung, der MRD-Negativität im peripheren Blut, der MRD-Negativität im Knochenmark sowie bei einzelnen Kategorien der patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D-VAS und Skala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30; jeweils Zeit bis zur Verbesserung).

Von besonderer Bedeutung sind die statistisch signifikanten positiven Effekte von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi in Bezug auf die Zeit bis zur nächsten Anti Leukämie-Behandlung und die MRD-Negativität.

Der langanhaltende Therapieerfolg in der Erstlinientherapie der CLL hängt in hohem Maße von der Tiefe der klinischen und molekularen Remission ab. Während die MRD ursprünglich als

sensitivere Ergänzung zum klinischen Ansprechen betrachtet wurde, ist inzwischen nachgewiesen, dass der MRD-Status eine höhere prognostische Aussagekraft besitzt als das klinische Ansprechen (komplette/partielle Remission) (28). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die MRD-Negativität ein Indikator für die Langzeitprognose ist, wobei das Erreichen einer MRD-Negativität mit einem längeren PFS sowie Gesamtüberleben korreliert (28, 32, 35, 41, 43). Die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS konnte in der CLL14-Studie auch für nicht zytotoxische Therapieregime bestätigt werden (44). Außerdem ist die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS sowie Gesamtüberleben sowohl unabhängig von der Art der Behandlung als auch von der Behandlungslinie. Den größten Einfluss auf PFS und das Gesamtüberleben hat das Erreichen von MRD-Negativität jedoch bei der Erstlinienbehandlung (42, 134).

Die Teilpopulation III umfasst die bisher schwer zu behandelnden Patienten, die nicht nur fortgeschrittenes Alter und Komorbiditäten, sondern auch die prognostisch ungünstigen genetischen Faktoren *del(17p)/TP53mut* bzw. ein unmutiertes *IGHV*-Gen aufweisen. Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen in der Erstlinientherapie der CLL zeigen bisher keine zufriedenstellenden tiefen Remissionen bei diesen Patienten (s. Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Daher besteht besonders in der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) ein hoher therapeutischer Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die eine tiefe Remission insbesondere bei diesen Patienten erzielen können. Diese Lücke kann durch die Therapie mit Ven-Obi geschlossen werden, die sehr gute Ergebnisse zur MRD-Negativität sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark auch bei diesen Patienten mit ungünstiger Prognose zeigte, und zwar unabhängig vom Vorliegen von *TP53*-Aberrationen oder vom *IGHV*-Mutationsstatus, und damit diesen Patienten eine therapiefreie Zeit ermöglicht.

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi ist abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Auf Basis der Ergebnisse zur Verträglichkeit lässt sich auf keinen zusätzlichen Schaden von Ven-Obi schließen. In den Erhebungen zur Lebensqualität durch den patientenberichteten Fragebogen EORTC-QLQ-C30 ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorhanden. Das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizitäten, die bei einer Dauertherapie zu Therapieabbrüchen führen können, wird durch die zeitlich begrenzte Gabe von Venetoclax und Obinutuzumab mit der Möglichkeit einer sich anschließenden therapiefreien Zeit stark reduziert.

Die Gegenüberstellung von Studienergebnissen zu Ven-Obi und Ibrutinib scheint darüber hinaus darauf hinzudeuten, dass unter einer Therapie mit Ven-Obi ähnliche Raten beim Gesamtüberleben und PFS erreicht werden wie unter Ibrutinib. Bei der Betrachtung der kompletten Remissionsrate zeigen die Ergebnisse einen Vorteil für Ven-Obi gegenüber Ibrutinib. Zur MRD-Negativität finden sich in den identifizierten Publikationen zu Ibrutinib keine auswertbaren Ergebnisse für diese Teilpopulation. Aufgrund der eingeschränkten Darstellung der Daten für die relevanten Teilpopulationen in den Studien mit Ibrutinib konnten Ergebnisse für UE nicht miteinander verglichen werden. Hervorzuheben ist, dass die guten Ergebnisse unter Ven-Obi erreicht wurden, obwohl die Patientenpopulation der CLL14-Studie

(Teilpopulation III) tendenziell in einem schlechteren Allgemeinzustand war und mehr Komorbiditäten aufwies als die Patienten der Ibrutinib-Studien.

Vor der Verfügbarkeit von Ven-Obi gab es im Bereich der Erstlinienbehandlung der CLL, insbesondere bei den hier betrachteten Hochrisikopatienten mit *TP53*-Aberrationen oder Patienten mit dem prognostisch ungünstigen unmutierten *IGHV*-Gen, sehr eingeschränkte Therapieoptionen. Eine Behandlung mit Chemo-/Chemoimmuntherapien erzielt bei diesen beiden Patientengruppen schlechte Therapieergebnisse und ist mit einem kürzeren PFS und Gesamtüberleben assoziiert (9-14, 111-113). Zwar zeigt die derzeitige zielgerichtete Standardtherapie Ibrutinib bei diesen beiden Risikogruppen im Gegensatz zu den Chemo- und Chemoimmuntherapien eine gute Wirksamkeit, unabhängig vom Risikostatus, allerdings sind die Einschränkungen wie Dauertherapie und Nichteignung wegen dualer Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen und eventuell schwerer Herzinsuffizienz weiterhin Hindernisse für die breite Anwendbarkeit der Ibrutinib-Therapie (16). Außerdem ist eine Ibrutinib-Dauertherapie selten mit einer tiefen molekularen Remission assoziiert (86).

Umso wichtiger ist die Einführung der Ven-Obi-Therapie als erste zielgerichtete Therapie mit zeitlich definierter Therapiedauer von unter einem Jahr, die über alle Risikogruppen hinweg gut und langhaltend wirksam ist und gleichzeitig eine gute Verträglichkeit aufweist. Die Möglichkeit, ein nicht zytotoxisches Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) ist zusammenfassend für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung einer nicht vorbehandelten CLL bei Erwachsenen **ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abzuleiten.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-202: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	beträchtlich (Hinweis)
Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen <sup>a</sup> nicht angezeigt ist	nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)

a: Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise Patienten umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. Der *IGHV*-Mutationsstatus kann dabei im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen Berücksichtigung finden.

CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; *IGHV*: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; *TP53*mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine Daten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien und aus weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.



- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 03/2020) - Venetoclax. 2020.
2. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 5.12.2016 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Venclyxto - Venetoclax" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2016. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/dec\\_136381\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/dec_136381_de.pdf). [Zugriff am: 25.02.2020]
3. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.10.2018 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2016)8345(final) erteilten bedingten Zulassung des Humanarzneimittels „Venclyxto - Venetoclax“. 2018. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181029142821/dec\\_142821\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181029142821/dec_142821_de.pdf). [Zugriff am: 25.02.2020]
4. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® (Stand 04/2019) - Obinutuzumab. 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-137 – Venetoclax. 2019.
6. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. *Blood*. 2017;130(21):2278-82.
7. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-54.

8. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-42.
9. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1840-7.
10. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1848-54.
11. Zenz T, Mertens D, Kupperts R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(1):37-50.
12. Kröber A, Bloehdorn J, Hafner S, Buhler A, Seiler T, Kienle D, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):969-75.
13. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016;127(3):303-9.
14. Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002;100(4):1410-6.
15. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208-15.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2019.
17. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
18. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-60.
19. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report - Study BO25323 (CLL14) - Report No. 1088081. 2019.
20. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre ME, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol.* 2015;22(3):e148-56.
21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 25.02.2020]
22. Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D. Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint. *Oncologist.* 2010;15(5):492-5.
23. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.

24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung. 2013.
25. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 11.02.2020]
26. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, Villamor N, Letestu R, Nomdedeu J, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*. 2016;30(4):929-36.
27. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, Bottcher S, Ghia P, Zehnder JL, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2007;21(5):956-64.
28. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3758-65.
29. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medical products in man (EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2). 2015. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf). [Zugriff am: 25.02.2020]
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Blinatumomab. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab.pdf). [Zugriff am: 11.02.2020]
31. Böttcher S, Hallek M, Ritgen M, Kneba M. The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):267-88.
32. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
33. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*. 2010;116(14):2438-47.
34. Farren TW, Giustiniani J, Fanous M, Liu F, Macey MG, Wright F, et al. Minimal residual disease detection with tumor-specific CD160 correlates with event-free survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J*. 2015;5:e273.
35. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
36. Montserrat E. Treatment of chronic lymphocytic leukemia: achieving minimal residual disease-negative status as a goal. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2884-5.

37. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2971-9.
38. Raponi S, Della Starza I, De Propriis MS, Del Giudice I, Mauro FR, Marinelli M, et al. Minimal residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia patients. A comparative analysis of flow cytometry and ASO IgH RQ-PCR. *Br J Haematol.* 2014;166(3):360-8.
39. Shanafelt TD. Predicting clinical outcome in CLL: how and why. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:421-9.
40. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood.* 2014;123(24):3727-32.
41. Langerak AW, Ritgen M, Goede V, Robrecht S, Bahlo J, Fischer K, et al. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. *Blood.* 2019;133(5):494-7.
42. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, Evans PA, O'Connor SJ, Doughty C, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood.* 2016;128(24):2770-3.
43. Dimier N, Delmar P, Ward C, Morariu-Zamfir R, Fingerle-Rowson G, Bahlo J, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood.* 2018;131(9):955-62.
44. Fischer K, Ritgen M, Al-Sawaf O, Robrecht S, Tandon M, Fink AM, et al. Quantitative Analysis of Minimal Residual Disease (MRD) Shows High Rates of Undetectable MRD after Fixed-Duration Chemotherapy-Free Treatment and Serves As Surrogate Marker for Progression-Free Survival: A Prospective Analysis of the Randomized CLL14 Trial. *Blood.* 2019;134(Supplement\_1):36.
45. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1266-87.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-238 – Venetoclax. 2019.
47. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.
48. EuroQol Research Foundation (EuroQol). EQ-5D-3L User Guide, Version 6.0. 2018.
49. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res.* 2015;24(12):2895-906.
50. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health.* 2012;15(2):305-11.
51. Teckle P, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B, Gelmon K, et al. Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:203.
52. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
53. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden

- ist. 2019. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 23.01.2020]
54. Aktas A, Walsh D, Kirkova J. The psychometric properties of cancer multisymptom assessment instruments: a clinical review. *Support Care Cancer*. 2015;23(7):2189-202.
  55. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer*. 2000;89(7):1634-46.
  56. Schmidt H, Cleeland CS, Bauer A, Landenberger M, Jahn P. Symptom burden of cancer patients: validation of the German M. D. Anderson Symptom Inventory: a cross-sectional multicenter study. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(1):117-25.
  57. Cleeland CS. The M. D. Anderson Symptom Inventory - User Guide ▪ Version 1. 2009.
  58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Elotuzumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A19-80). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3349/2019-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Elotuzumab\\_D-490.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3349/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Elotuzumab_D-490.pdf). [Zugriff am: 11.02.2020]
  59. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1052-7.
  60. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 - März 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2018.
  61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-170 – Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Therapie der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2017.
  62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-414\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf). [Zugriff am: 23.01.2020]
  63. F. Hoffmann-La Roche Ltd. and AbbVie Inc. Protocol – BO25323/CLL14 (V7 - 12.02.2018). 2018.
  64. Mauro FR, Galieni P, Tedeschi A, Laurenti L, Del Poeta G, Reda G, et al. Factors predicting survival in chronic lymphocytic leukemia patients developing Richter syndrome transformation into Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2017;92(6):529-35.
  65. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
  66. Determann MM, Kollenbaum VE, Henne-Bruns D. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung. *Zentralbl Chir*. 2004;129(1):14-7.
  67. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
  68. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.

69. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, et al. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(3):pkz037.
70. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2)- Step 5 (EMA/CHMP/ICH/135/1995). 2016. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf). [Zugriff
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden – Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 11.02.2020]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 14.01.2020). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO\\_2019-09-19\\_iK-2020-01-14.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf). [Zugriff am: 11.02.2020]
73. Higgins J, Tianjing L, Deeks JJ. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0 - Chapter 6.* 2019.
74. Janatsek S, Arndt C, Windeler J. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen (Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V.). 2004.
75. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (EMA/CHMP/539146/2013). 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf). [Zugriff am: 25.02.2020]
76. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-36.
77. ClinicalTrials.gov. NCT02242942 (BO25323, CLL14) - Titel: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242942>. [Zugriff am: 03.02.2020]
78. EU-CTR. 2014-001810-24 (BO25323, CLL14) - Titel: A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients with CLL and Coexisting Medical Conditions. 2014. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001810-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24). [Zugriff am: 03.02.2020]
79. ICTRP. DRKS00007642 (BO25323, CLL14) - Title: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007642>. [Zugriff am: 03.02.2020]
80. ICTRP. EUCTR2014-001810-24-DE (BO25323, CLL14) - Titel: A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT 199) Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients with CLL and Coexisting Medical Conditions - CLL14. 2019. Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001810-24-DE>.  
[Zugriff am: 03.02.2020]
81. ICTRP. NCT02242942 (BO25323, CLL14) - Title: A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare The Efficacy and Safety of A Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients With CLL and Coexisting Medical Conditions. 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942>. [Zugriff am: 03.02.2020]
  82. F. Hoffmann-La Roche Ltd., AbbVie Inc. Supplement to Clinical Study Report 1088081 - GDC-0199/ABT-199/Protocol BO25323. 2020.
  83. Fischer K, Al-Sawaf O, Fink AM, Dixon M, Bahlo J, Warburton S, et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129(19):2702-5.
  84. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
  85. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
  86. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43-56.
  87. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.
  88. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2019.
  89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Wirkstoff Ibrutinib (D-488) - Stenografisches Wortprotokoll. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-490/2020-01-06\\_Wortprotokoll\\_Ibrutinib\\_D-488.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-490/2020-01-06_Wortprotokoll_Ibrutinib_D-488.pdf).  
[Zugriff am: 11.02.2020]
  90. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Fludarabin Accord® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (Stand 11/2017) - Fludarabin. 2017.
  91. Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging*. 2011;28(3):163-76.
  92. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Stand 09/2019) - Ibrutinib. 2019.
  93. Hallek M. Comment on chlorambucil (Clb) dosage regimen in the CLL14 trial. 2020.
  94. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Stand 02/2019) - Chlorambucil. 2019.
  95. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1236-41.

96. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica*. 2018;103(4):698-706.
97. Fischer K, Ritgen M, Al-Sawaf O, Robrecht S, Tandon M, Fink A, et al. Quantitative analysis of minimal residual disease (MRD) shows unprecedented rates of undetectable MRD after fixed-duration chemotherapy-free treatment and serves as surrogate marker for progression-free survival: A prospective analysis of the randomized CLL14 trial. Presented at 2019 American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2019; Orlando, FL Abstract 36. 2019.
98. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(24):1750-7.
99. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5616-23.
100. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-9.
101. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4378-84.
102. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37.
103. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1873-83.
104. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
105. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014;99(6):1095-100.
106. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 25.02.2020]
107. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019.
108. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.



109. Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme A, Kiewe P, Kellermann L, et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. *Ann Hematol.* 2016;95(6):853-61.
110. Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme AA, Kiewe P, Kellermann L, et al. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Germany - Results of a representative population-based survey in 2011. 2012. Verfügbar unter: [https://oncologyinformationservice.com/wp-content/uploads/pdf/Publicationen%20PDFs/Treatment%20of%20CLL%20in%20Germany%202011%20Zoellner\\_Dreyling.pdf](https://oncologyinformationservice.com/wp-content/uploads/pdf/Publicationen%20PDFs/Treatment%20of%20CLL%20in%20Germany%202011%20Zoellner_Dreyling.pdf). [Zugriff am: 23.01.2020]
111. Döhner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood.* 1995;85(6):1580-9.
112. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910-6.
113. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Dohner H, German CLLSGCII. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia.* 2002;16(6):993-1007.
114. Rossi D, Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer.* 2016;114(8):849-54.
115. Rossi D, Rasi S, Spina V, Brusca A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2013;121(8):1403-12.
116. European Society for Medical Oncology (ESMO). eUpdate - Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. 2017. Verfügbar unter: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>. [Zugriff am: 25.02.2020]
117. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2017;92(9):946-65.
118. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779-90.
119. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014;124(1):49-62.
120. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Pigué H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;48(1):198-206.
121. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4088-95.
122. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen zu Studie CLL14 (Datenschnitt 08/2019) - Teilpopulation II, FCR-ungeeignet. 2020.
123. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen zu Studie CLL14 (Datenschnitt 08/2019) - Teilpopulation III, CIT-ungeeignet. 2020.
124. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen zu Studie CLL14 (Datenschnitt 08/2018) - Teilpopulation II, FCR-ungeeignet. 2019.

125. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen zu Studie CLL14 (Datenschnitt 08/2018) - Teilpopulation III, CIT-ungeeignet. 2019.
126. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen zu Studie CLL14 (Datenschnitt 01/2019) - Teilpopulation II, FCR-ungeeignet. 2019.
127. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen zu Studie CLL14 (Datenschnitt 01/2019) - Teilpopulation III, CIT-ungeeignet. 2019.
128. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018;391(10129):1524-37.
129. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(26):2765-75.
130. Baculea S, Horsburgh S, Chadda S, Nelson L, LeReun C. Progression-Free Survival Predicts Overall Survival in Frontline CLL. EHA24, Poster Presentation, PF389. 2019. Verfügbar unter: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266189/simona.baculea.progression-free-survival-predicts-overall-survival.in.html>. [Zugriff am: 29.01.2020]
131. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-20.
132. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):230-40.
133. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2018;37(4):269-77.
134. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(7):423-30.
135. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dokumentation der Informationsbeschaffung zur Suche nach Studien mit Ibrutinib. 2019.
136. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.
137. Pharmacyclics Inc. Clinical Study Report - A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia - Protocol PCYC-1102-CA. 2014.
138. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018;131(21):2357-66.
139. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):169-76.
140. Tedeschi A, Greil R, Demirkan F, Robak T, Moreno C, Barr PM, et al. A cross-trial comparison of single-agent ibrutinib versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Haematologica*. 2019.

141. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502-10.
142. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(10):1011-9.
143. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):48-58.
144. Anonymous. Updated efficacy and safety from the phase 3 RESONATE-2 study: Ibrutinib as first-line treatment option in patients 65 years and older with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2016;14(12 Supplement 15):16-7.
145. Robak T, Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Owen C, Bairey O, et al. Single-agent ibrutinib versus chemoimmunotherapy regimens for treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia: A cross-trial comparison of phase 3 studies. *Am J Hematol*. 2018;93(11):1402-10.
146. Janssen-Cilag. Modul 4A - Ibrutinib (IMBRUVICA®) - IMBRUVICA® als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL),. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1603/2016-06-23\\_Modul4A\\_Ibrutinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1603/2016-06-23_Modul4A_Ibrutinib.pdf). [Zugriff am: 25.02.2020]

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde für die Fragestellungen 1, 2 und 3 durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-7, Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen I (FCR-geeignet), II (FCR-ungeeignet) und III (CIT-ungeeignet) getrennt.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE (Embase Classic+Embase – 1947 to 2020 January 21)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	22.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2020 January 21	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (17) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriff</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	121.941
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	45.080
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	73.563
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	19.340
5	CLL*.mp.	27.395
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	148.397
7	exp venetoclax/	2.956
8	venetoclax*.mp.	3.055
9	venclxyto*.mp.	12
10	venclxeta*.mp.	67
11	ABT-199*.mp.	1.154
12	ABT199*.mp.	79
13	GDC-0199*.mp.	152
14	GDC0199*.mp.	1
15	RG7601*.mp.	3
16	RG-7601*.mp.	5
17	1257044-40-8.rn.	2.729
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	3.288
19	6 and 18	1.512
20	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.774.437
21	19 and 20	133

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) – 1946 to January 21, 2020)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	22.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to 2020 January 21	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (17) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity <sup>23</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriff</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	72.514
2	chronic lym* leuk?emia.mp.	21.498
3	(chronic* and lym* and leuk?em*).mp.	37.809
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	20.696
5	CLL*.mp.	14.998
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	88.578
7	venetoclax*.mp.	830
8	venclyxto*.mp.	1
9	venclexta*.mp.	12
10	ABT-199*.mp.	300
11	ABT199*.mp.	22
12	GDC-0199*.mp.	22
13	GDC0199*.mp.	0
14	RG7601*.mp.	1
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.rn.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	954
18	6 and 17	424
19	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	915.775
20	18 and 19	22

<sup>23</sup> Der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 (17) wurde in Suchschritt 19 modifiziert („randomi#ed“ statt „randomized“), um sowohl Treffer mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

<b>Datenbankname</b>	Cochrane (EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2019)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	22.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Siehe Datenbankname	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriff</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	1.712
2	chronic lym* leuk?emia.mp.	1.614
3	(chronic* and lym* and leuk?em*).mp.	2.375
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	793
5	CLL*.mp.	1.420
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.880
7	venetoclax*.mp.	195
8	venclyxto*.mp.	4
9	venclexta*.mp.	1
10	ABT-199*.mp.	45
11	ABT199*.mp.	4
12	GDC-0199*.mp.	20
13	GDC0199*.mp.	1
14	RG7601*.mp.	0
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.mp.	2
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	200
18	6 and 17	108

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Selektion erfolgte entsprechend den Teilpopulationen I (FCR-geeignet), II (FCR-ungeeignet) und III (CIT-ungeeignet) getrennt.



<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	22.01.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	<p>2 separate Suchen, die dann kombiniert werden (OR):</p> <p><u>Suche 1:</u>  Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta [Intervention]  AND  Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition]</p> <p>78 Treffer</p> <p><u>Suche 2:</u>  Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta [Intervention]  AND  Chronic Lymphocytic Leukaemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukaemia OR Chronic Lymphatic Leukaemia OR Chronic-Lymphatic-Leukaemia OR Lymphatic Leukaemia OR Lymphatic-Leukaemia OR CLL [Condition]</p> <p>78 Teffer</p>
<b>Treffer</b>	78 (ohne Duplikate)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	22.01.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	<p>(Venetoclax OR "ABT 199" OR "ABT-199" OR ABT199 OR "GDC 0199" OR "GDC-0199" OR GDC0199 OR RG7601 OR "RG 7601" OR "RG-7601" OR Venclyxto OR Venclexta)  AND  ("Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic-Lymphocytic-Leukemia" OR "Chronic Lymphatic Leukemia" OR "Chronic-Lymphatic-Leukemia" OR "Lymphatic Leukemia" OR "Lymphatic-Leukemia" OR CLL OR "Chronic Lymphocytic Leukaemia" OR "Chronic-Lymphocytic-Leukaemia" OR "Chronic Lymphatic Leukaemia" OR "Chronic-Lymphatic-Leukaemia" OR "Lymphatic Leukaemia" OR "Lymphatic-Leukaemia")</p>
<b>Treffer</b>	19

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP (Standard)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	22.01.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	<p>3 separate Suchen, die dann kombiniert werden (OR):</p> <p><u>Suche 1:</u> Venetoclax AND leukemia OR ABT-199 AND leukemia OR ABT199 AND leukemia OR GDC-0199 AND leukemia OR GDC0199 AND leukemia OR RG7601 AND leukemia OR RG-7601 AND leukemia OR Venclyxto AND leukemia OR Venclexta AND leukemia</p> <p>276 Treffer zu 175 Studien</p> <p><u>Suche 2:</u> Venetoclax AND leukaemia OR ABT-199 AND leukaemia OR ABT199 AND leukaemia OR GDC-0199 AND leukaemia OR GDC0199 AND leukaemia OR RG7601 AND leukaemia OR RG-7601 AND leukaemia OR Venclyxto AND leukaemia OR Venclexta AND leukaemia</p> <p>276 Treffer zu 175 Studien</p> <p><u>Suche 3:</u> Venetoclax AND CLL OR ABT-199 AND CLL OR ABT199 AND CLL OR GDC-0199 AND CLL OR GDC0199 AND CLL OR RG7601 AND CLL OR RG-7601 AND CLL OR Venclyxto AND CLL OR Venclexta AND CLL</p> <p>136 Treffer zu 75 Studien</p>
<b>Treffer</b>	178 (ohne Duplikate)

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-203 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Ausgeschlossene Volltexte (FCR-geeignete Teilpopulation I)

#	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Robak, T., Blonski, J.Z., Robak, P. 2016. Antibody therapy alone and in combination with targeted drugs in chronic lymphocytic leukemia. <i>Seminars in oncology</i> , 43(2): 280-290	A7 Falscher Publikationstyp
(2)	Fischer, K.; Al-Sawaf, O.; Bahlo, J.; Fink, A. M.; Tandon, M.; Dixon, M.; Robrecht, S.; Warburton, S.; Humphrey, K.; Samoylova, O.; Liberati, A. M.; Pinilla-Ibarz, J.; Opat, S.; Sivcheva, L.; Le Du, K.; Fogliatto, L. M.; Niemann, C. U.; Weinkove, R.; Robinson, S.; Kipps, T. J.; Boettcher, S.; Tausch, E.; Humerickhouse, R.; Eichhorst, B.; Wendtner, C. M.; Langerak, A. W.; Kreuzer, K. A.; Ritgen, M.; Goede, V.; Stilgenbauer, S.; Mobasher, M. Hallek, M. 2019. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. <i>New England Journal of Medicine</i> , 380(23): 2225-2236	A1 Falsche Patientenpopulation

Tabelle 4-204 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Ausgeschlossene Volltexte (FCR-ungeeignete Teilpopulation II)

#	Quelle	Ausschlussgrund
(3)	Robak, T., Blonski, J.Z., Robak, P. 2016. Antibody therapy alone and in combination with targeted drugs in chronic lymphocytic leukemia. <i>Seminars in oncology</i> , 43(2): 280-290	A7 Falscher Publikationstyp

Tabelle 4-205 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Ausgeschlossene Volltexte (CIT-ungeeignete Teilpopulation III)

#	Quelle	Ausschlussgrund
(4)	Robak, T., Blonski, J.Z., Robak, P. 2016. Antibody therapy alone and in combination with targeted drugs in chronic lymphocytic leukemia. <i>Seminars in oncology</i> , 43(2): 280-290	A7 Falscher Publikationstyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(5)	Fischer, K.; Al-Sawaf, O.; Bahlo, J.; Fink, A. M.; Tandon, M.; Dixon, M.; Robrecht, S.; Warburton, S.; Humphrey, K.; Samoylova, O.; Liberati, A. M.; Pinilla-Ibarz, J.; Opat, S.; Sivcheva, L.; Le Du, K.; Fogliatto, L. M.; Niemann, C. U.; Weinkove, R.; Robinson, S.; Kipps, T. J.; Boettcher, S.; Tausch, E.; Humerickhouse, R.; Eichhorst, B.; Wendtner, C. M.; Langerak, A. W.; Kreuzer, K. A.; Ritgen, M.; Goede, V.; Stilgenbauer, S.; Mobasher, M. Hallek, M.. 2019. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. New England Journal of Medicine, 380(23): 2225-2236	A3 Falsche Vergleichstherapie

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-206 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT) (FCR-geeignete Teilpopulation I)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT00501826	Combination Chemotherapy and Nelarabine in Treating Patients With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501826</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(2)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626</a>	A5 Falscher Studientyp
(3)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904</a>	A2 Falsche Intervention
(4)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(5)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892</a>	A5 Falscher Studientyp
(6)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(7)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471</a>	A2 Falsche Intervention
(8)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282</a>	A5 Falscher Studientyp
(9)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(10)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731</a>	A5 Falscher Studientyp
(11)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918</a>	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503</a>	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT02406742	A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742</a>	A5 Falscher Studientyp
(14)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451</a>	A5 Falscher Studientyp
(15)	NCT02639910	Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab (MOR208) With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(16)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833</a>	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611</a>	A5 Falscher Studientyp
(18)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897</a>	A5 Falscher Studientyp
(19)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665</a>	A5 Falscher Studientyp
(20)	NCT02846623	Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623</a>	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583</a>	A2 Falsche Intervention
(22)	NCT02950051	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051</a>	A7 Falscher Publikationstyp
(23)	NCT02966756	A Study of Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(24)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731</a>	A5 Falscher Studientyp
(25)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328</a>	A5 Falscher Studientyp
(26)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029</a>	A5 Falscher Studientyp
(27)	NCT03128879	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879</a>	A5 Falscher Studientyp
(28)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126</a>	A5 Falscher Studientyp
(29)	NCT03218683	Study of AZD5991 in Relapsed or Refractory Haematologic Malignancies.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218683</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(30)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance $\geq$ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301</a>	A2 Falsche Intervention
(31)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(32)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190</a>	A5 Falscher Studientyp
(33)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy as Frontline Therapy in Older Patients and Patients With Relapsed/Refractory ALL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901</a>	A2 Falsche Intervention



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(34)	NCT03336333	A Study Comparing BGB-3111 With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336333</a>	A2 Falsche Intervention
(35)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144</a>	A5 Falscher Studientyp
(36)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678</a>	A2 Falsche Intervention
(37)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051</a>	A5 Falscher Studientyp
(38)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156</a>	A5 Falscher Studientyp
(39)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035</a>	A5 Falscher Studientyp
(40)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393</a>	A5 Falscher Studientyp
(41)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517</a>	A5 Falscher Studientyp
(42)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719</a>	A2 Falsche Intervention
(43)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(44)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644</a>	A5 Falscher Studientyp
(45)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562</a>	A5 Falscher Studientyp
(46)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323</a>	A5 Falscher Studientyp
(47)	NCT03576547	Venetoclax, Ponatinib, and Dexamethasone in Participants With Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547</a>	A5 Falscher Studientyp
(48)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928</a>	A5 Falscher Studientyp
(49)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593</a>	A5 Falscher Studientyp
(50)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324</a>	A5 Falscher Studientyp
(51)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669</a>	A5 Falscher Studientyp
(52)	NCT03701282	Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282</a>	A2 Falsche Intervention
(53)	NCT03708003	Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003</a>	A5 Falscher Studientyp
(54)	NCT03737981	Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(55)	NCT03739554	CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739554</a>	A5 Falscher Studientyp
(56)	NCT03755947	Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947</a>	A5 Falscher Studientyp
(57)	NCT03766763	Preemptive Therapy for High Risk Chronic Lymphoid Leukemia Stage A. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766763</a>	A5 Falscher Studientyp
(58)	NCT03787264	Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264</a>	A5 Falscher Studientyp
(59)	NCT03801525	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab Plus Umbralisib in Combination With Venetoclax in Subjects With CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801525</a>	A5 Falscher Studientyp
(60)	NCT03808610	Low-Intensity Chemotherapy and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory B- or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808610</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(61)	NCT03824483	Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483</a>	A5 Falscher Studientyp
(62)	NCT03836261	Study of Acabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261</a>	A2 Falsche Intervention
(63)	NCT03844048	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844048</a>	A5 Falscher Studientyp
(64)	NCT03868722	Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722</a>	A2 Falsche Intervention
(65)	NCT03873857	A Study to Assess Effectiveness of Venclexta (Venetoclax) in Patients With Relapse or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice in Russian Federation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873857</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(66)	NCT03884972	Trabectedin and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Resistant or Intolerant to a BTK Inhibitor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884972</a>	A2 Falsche Intervention
(67)	NCT03943342	Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342</a>	A2 Falsche Intervention
(68)	NCT03986034	Early Clonal Dynamics During Venetoclax Treatment for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986034">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986034</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(69)	NCT04000698	Personalized Targeted Preparative Regimen Before T-depleted Allogeneic HSCT in Children With Chemoresistant Acute Leukemias. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000698</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(70)	NCT04010968	Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010968</a>	A2 Falsche Intervention
(71)	NCT04016805	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805</a>	A2 Falsche Intervention
(72)	NCT04029688	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination With Either Chemotherapy or Venetoclax in the Treatment of Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed/Refractory Acute Leukemias or Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029688</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(73)	NCT04082897	Obinutuzumab Atezolizumab and Venetoclax in Richter Transformation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082897</a>	A2 Falsche Intervention
(74)	NCT04128501	Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Post-Transplant Setting. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128501</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(75)	NCT04159779	A Study of Clinical Outcomes in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated With Venetoclax in Greece. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159779</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(76)	NCT04169737	Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737</a>	A2 Falsche Intervention
(77)	NCT04178317	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Used in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178317</a>	A5 Falscher Studientyp
(78)	NCT04198415	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax in Japanese Participants With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (Including Small Lymphocytic Leukemia). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198415</a>	A5 Falscher Studientyp
<b>EU-CTR</b>			
(79)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20</a>	A2 Falsche Intervention
(80)	2013-002110-12	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(81)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax) followed .... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40</a>	A5 Falscher Studientyp
(82)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND .... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(83)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31</a>	A2 Falsche Intervention
(84)	2015-002915-14	A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(85)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) including those with the... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11</a>	A5 Falscher Studientyp
(86)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS ≤ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41</a>	A2 Falsche Intervention
(87)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (Rve) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (Gve) ve... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36</a>	A7 Falscher Publikationstyp
(88)	2015-004985-27	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27</a>	A2 Falsche Intervention
(89)	2016-001097-15	Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (Venice II). EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(90)	2016-002293-12	Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12</a>	A2 Falsche Intervention
(91)	2016-002599-29	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance $\geq$ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with .... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29</a>	A2 Falsche Intervention
(92)	2017-001551-31	An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31</a>	A2 Falsche Intervention
(93)	2017-003133-28	A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28</a>	A2 Falsche Intervention
(94)	2017-004699-77	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77</a>	A2 Falsche Intervention
(95)	2018-002443-28	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investiga.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28</a>	A2 Falsche Intervention
(96)	2018-004356-38	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38</a>	A5 Falscher Studientyp
(97)	2019-000270-29	Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for trea.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
(98)	ACTRN12616000445471	A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471</a>	A5 Falscher Studientyp
(99)	ACTRN12619000280101	AML22/D2-The International Acute myeloid leukaemia (AML) Platform Consortium (IAPC) trial is a randomised, multi-arm study platform to compare the efficacy of experimental therapies versus standard of care in subjects with acute myeloid leukaemia in first complete remission. Domain 2 is investigating the safety and efficacy of Venetoclax as a maintenance therapy alone or in combination with low dose cytarabine (LDAC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000280101">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000280101</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(100)	ACTRN12619000746134	A phase 2 study of venetoclax in combination with low-dose cytarabine in relapsing acute myeloid leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000746134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000746134</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(101)	ACTRN12619001655134	A study investigating different combinations of Cytarabine, Midostaurin, Pracinostat and Venetoclax in elderly patients with Acute Myeloid Leukaemia to extend remission. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001655134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001655134</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(102)	ChiCTR1900025374	Maintenance therapy with low-dose decitabine and venetoclax after allogeneic stem cell transplantation for patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: a non-randomised, open-label, phase II study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025374">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025374</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(103)	ChiCTR1900026095	Venetoclax + azacitidine combined with dose-adjusted HAG double induction therapy for relapsed/refractory acute myeloid leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026095">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026095</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(104)	DRKS00005327	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Patients With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327</a>	A2 Falsche Intervention



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(105)	DRKS00005494	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(106)	DRKS00006063	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(107)	DRKS00007642	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007642</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(108)	DRKS00011771	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GivE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771</a>	A7 Falscher Publikationstyp
(109)	DRKS00011773	A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773</a>	A5 Falscher Studientyp
(110)	EUCTR2013-002110-12-CZ	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(111)	EUCTR2014-000580-40-DE	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(112)	EUCTR2014-001810-24-DE	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001810-24-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001810-24-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(113)	EUCTR2014-002610-23-DE	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are = 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(114)	EUCTR2015-002915-14-AT	The purpose of this study is to learn about the initial effects and safety of MOR00208, given together with idelalisib or venetoclax for treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). MOR00208 is an investigational drug - one that is not approved for use in this country. Idelalisib and venetoclax are approved in many countries including this country for treatment of CLL and in the United States for treatment of CLL/ SLL (idelalisib) and CLL (venetoclax). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(115)	EUCTR2015-004606-41-DE	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(116)	EUCTR2015-004936-36-AT	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT</a>	A7 Falscher Publikationstyp
(117)	EUCTR2015-004936-36-DE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE</a>	A7 Falscher Publikationstyp
(118)	EUCTR2015-004936-36-DK	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK</a>	A7 Falscher Publikationstyp
(119)	EUCTR2015-004936-36-SE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE</a>	A7 Falscher Publikationstyp
(120)	EUCTR2015-004985-27-NL	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL</a>	A2 Falsche Intervention
(121)	EUCTR2016-001097-15-HU	A study evaluating venetoclax (ABT-199) in subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) whose cancer has come back or who had no response to previous cancer treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(122)	EUCTR2016-002599-29-DK	A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(123)	EUCTR2016-003900-30-IE	A Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003900-30-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003900-30-IE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(124)	EUCTR2017-001551-31-GB	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-GB</a>	A2 Falsche Intervention
(125)	EUCTR2017-001551-31-HU	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-HU</a>	A2 Falsche Intervention
(126)	EUCTR2017-001551-31-SE	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-SE</a>	A2 Falsche Intervention
(127)	EUCTR2017-003133-28-DE	Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab, acalabrutinib and venetoclax in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(128)	EUCTR2017-004699-77-CZ	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ</a>	A2 Falsche Intervention
(129)	EUCTR2017-004699-77-GB	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(130)	EUCTR2017-004699-77-NL	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL</a>	A2 Falsche Intervention
(131)	EUCTR2017-004699-77-SE	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE</a>	A2 Falsche Intervention
(132)	EUCTR2018-002443-28-ES	This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES</a>	A2 Falsche Intervention
(133)	EUCTR2018-002443-28-HU	This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU</a>	A2 Falsche Intervention
(134)	EUCTR2018-003025-28-DE	Addition of venetoclax to standard chemotherapy with cytarabine and mitoxantrone in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003025-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003025-28-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(135)	EUCTR2018-004356-38-FR	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004356-38-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004356-38-FR</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(136)	EUCTR2018-004579-11-GB	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination with either Chemotherapy or Venetoclax in the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemias or Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004579-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004579-11-GB</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(137)	EUCTR2019-000270-29-DK	The trial will investigate whether three months of treatment with a combination of two types of medication given as tablets can reduce the risk of infection and the need for regular CLL treatment when given to newly diagnosed CLL patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK</a>	A2 Falsche Intervention
(138)	ISRCTN01844152	Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimens. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152</a>	A2 Falsche Intervention
(139)	ISRCTN13751862	Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862</a>	A2 Falsche Intervention
(140)	NCT00501826	Combination Chemotherapy and Nelarabine in Treating Patients With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501826">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501826</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(141)	NCT01211457	Study of Sapacitabine in Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211457">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211457</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(142)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(143)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(144)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616</a>	A2 Falsche Intervention
(145)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892</a>	A5 Falscher Studientyp
(146)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186</a>	A2 Falsche Intervention
(147)	NCT01994837	A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(148)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471</a>	A2 Falsche Intervention
(149)	NCT02115295	Cladribine, Idarubicin, Cytarabine, and Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, High-Risk Myelodysplastic Syndrome, or Blastic Phase Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115295</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(150)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(151)	NCT02203773	Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(152)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(153)	NCT02250937	Venetoclax and Sequential Busulfan, Cladribine, and Fludarabine Phosphate Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250937">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250937</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(154)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731</a>	A5 Falscher Studientyp
(155)	NCT02287233	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(156)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918</a>	A2 Falsche Intervention
(157)	NCT02391480	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABBV-075 in Subjects With Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480</a>	A2 Falsche Intervention
(158)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451</a>	A2 Falsche Intervention
(159)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833</a>	A2 Falsche Intervention



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(160)	NCT02670044	A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged $\geq 60$ Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(161)	NCT02689440	Dasatinib and Venetoclax in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Positive or BCR-ABL1 Positive Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440</a>	A2 Falsche Intervention
(162)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611</a>	A2 Falsche Intervention
(163)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897</a>	A2 Falsche Intervention
(164)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665</a>	A2 Falsche Intervention
(165)	NCT02846623	Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623</a>	A2 Falsche Intervention
(166)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583</a>	A2 Falsche Intervention
(167)	NCT02966756	A Study of Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17p Deletion. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(168)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731</a>	A2 Falsche Intervention
(169)	NCT02993523	A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523</a>	A2 Falsche Intervention
(170)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(171)	NCT03063944	STAT Inhibitor OPB-111077, Decitabine and Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia That Is Refractory or Newly Diagnosed and Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063944">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063944</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(172)	NCT03069352	A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naïve Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(173)	NCT03113643	SL-401 in Combination With Azacitidine or Azacitidine/Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113643</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(174)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029</a>	A2 Falsche Intervention
(175)	NCT03128879	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(176)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(177)	NCT03194932	Study of Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Leukemia of Ambiguous Lineage. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(178)	NCT03214562	Venetoclax With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed or Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(179)	NCT03217838	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AZD2811 Nanoparticles as Monotherapy or in Combination in Acute Myeloid Leukemia Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217838">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217838</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(180)	NCT03218683	Study of AZD5991 in Relapsed or Refractory Haematologic Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218683">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218683</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(181)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance $\geq 30$ ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(182)	NCT03226418	Integrating Geriatric Assessment and Genetic Profiling to Personalize Therapy Selection in Older Adults With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226418">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226418</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(183)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(184)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190</a>	A5 Falscher Studientyp
(185)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy as Frontline Therapy in Older Patients and Patients With Relapsed/Refractory ALL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(186)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144</a>	A2 Falsche Intervention
(187)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678</a>	A2 Falsche Intervention
(188)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(189)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(190)	NCT03404193	Venetoclax in Combination With Decitabine in r/r AML. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(191)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(192)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035</a>	A5 Falscher Studientyp
(193)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393</a>	A2 Falsche Intervention
(194)	NCT03441555	A Study of Venetoclax and Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(195)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517</a>	A2 Falsche Intervention
(196)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462719</a>	A2 Falsche Intervention
(197)	NCT03466294	Azacitidine and Venetoclax as Induction Therapy With Venetoclax Maintenance in the Elderly With AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(198)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867</a>	A2 Falsche Intervention
(199)	NCT03471260	Ivosidenib and Venetoclax With or Without Azacitidine in Treating Participants With IDH1 Mutated Hematologic Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260</a>	A2 Falsche Intervention
(200)	NCT03484520	A Study of Venetoclax and Dinaciclib (MK7965) in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(201)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(202)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562</a>	A2 Falsche Intervention
(203)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(204)	NCT03573024	Venetoclax and Azacitidine for Non-Elderly Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(205)	NCT03576547	Venetoclax, Ponatinib, and Dexamethasone in Participants With Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547</a>	A2 Falsche Intervention
(206)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928</a>	A2 Falsche Intervention
(207)	NCT03586609	Venetoclax, Cladribine, Low Dose Cytarabine, and Azacitidine in Treating Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(208)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593</a>	A2 Falsche Intervention
(209)	NCT03613532	Venetoclax Added to Fludarabine + Busulfan Prior to Transplant for AML, MDS, and MDS/MPN. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(210)	NCT03625505	A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(211)	NCT03629171	Liposome-encapsulated Daunorubicin-Cytarabine and Venetoclax in Treating Participants With Relapsed, Refractory or Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(212)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(213)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659669">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659669</a>	A5 Falscher Studientyp
(214)	NCT03661307	Quizartinib, Decitabine, and Venetoclax in Treating Participants With Untreated or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or High Risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661307">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661307</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(215)	NCT03662724	Venetoclax Registry. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662724">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662724</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(216)	NCT03672695	Phase I Dose Escalation Study of Intravenously Administered S64315 in Combination With Orally Administered Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukaemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672695</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(217)	NCT03701282	Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282</a>	A2 Falsche Intervention
(218)	NCT03708003	Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708003">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708003</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(219)	NCT03709758	Venetoclax in Combination With Intensive Induction and Consolidation Chemotherapy in Treatment Naïve AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709758">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709758</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(220)	NCT03735875	Venetoclax and Quizartinib in Treating Patients With FLT3-mutated Recurrent or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735875</a>	A2 Falsche Intervention
(221)	NCT03737981	Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981</a>	A2 Falsche Intervention
(222)	NCT03739554	CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739554</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(223)	NCT03755947	Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947</a>	A2 Falsche Intervention
(224)	NCT03766763	Preemptive Therapy for High Risk Chronic Lymphoid Leukemia Stage A. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766763</a>	A2 Falsche Intervention
(225)	NCT03787264	Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264</a>	A2 Falsche Intervention
(226)	NCT03797261	A Study of Venetoclax and AMG 176 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797261</a>	A2 Falsche Intervention
(227)	NCT03801525	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab Plus Umbralisib in Combination With Venetoclax in Subjects With CLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801525">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801525</a>	A2 Falsche Intervention



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(228)	NCT03808610	Low-Intensity Chemotherapy and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory B- or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808610">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808610</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(229)	NCT03824483	Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483</a>	A2 Falsche Intervention
(230)	NCT03826992	Venetoclax Combined With Vyxeos (CPX-351) for Participants With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826992">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826992</a>	A2 Falsche Intervention
(231)	NCT03836261	Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261</a>	A2 Falsche Intervention
(232)	NCT03844048	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844048</a>	A2 Falsche Intervention
(233)	NCT03844815	Study of Venetoclax in Combination With Decitabine in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844815">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844815</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(234)	NCT03862157	Azacitidine, Venetoclax, and Pevonedistat in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862157">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862157</a>	A2 Falsche Intervention
(235)	NCT03867682	Venetoclax and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867682">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867682</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(236)	NCT03868722	Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(237)	NCT03873493	A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493</a>	A2 Falsche Intervention
(238)	NCT03873857	A Study to Assess Effectiveness of Venclexta (Venetoclax) in Patients With Relapse or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice in Russian Federation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873857">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873857</a>	A5 Falscher Studientyp
(239)	NCT03874052	Ruxolitinib and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03874052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03874052</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(240)	NCT03878524	A Personalized Medicine Study for Patients With Advanced Cancer of the Breast, Prostate, Pancreas or Those With Refractory Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(241)	NCT03884972	Trabectedin and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Resistant or Intolerant to a BTK Inhibitor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884972">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884972</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(242)	NCT03932318	Venetoclax, Azacitidine, and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932318</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(243)	NCT03940352	HDM201 in Combination With MBG453 or Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940352</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(244)	NCT03941964	A Study of the Effectiveness of Venetoclax in Combination With Azacitidine or Decitabine in an Outpatient Setting in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941964">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941964</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(245)	NCT03943342	Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: Ibrutinib and Venetoclax ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943342</a>	A2 Falsche Intervention
(246)	NCT03955783	Venetoclax and Selinexor in Treating Patients With Relapsed or Refractory High Risk Hematologic Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955783</a>	A5 Falscher Studientyp
(247)	NCT03969420	Study of Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory AML Following Treatment With Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969420">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969420</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(248)	NCT03986034	Early Clonal Dynamics During Venetoclax Treatment for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03986034">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03986034</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(249)	NCT03987958	A Study to Describe the Safety and Effectiveness of Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (REVIVE Study). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987958">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987958</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(250)	NCT04010968	Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010968</a>	A2 Falsche Intervention
(251)	NCT04016805	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(252)	NCT04017546	CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory AML or MDS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017546</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(253)	NCT04038437	A Trial of CPX-351 Lower Intensity Therapy (LIT) Plus Venetoclax as First Line Treatment for Subjects With AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04038437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04038437</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(254)	NCT04062266	Azacitidine and Venetoclax in Treating Patients With High Risk Acute Myeloid Leukemia in Remission. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062266</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(255)	NCT04070768	Study of the Safety and Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) and Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory CD33+ Acute Myeloid Leukemia: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-AML17-113. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070768</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(256)	NCT04075747	A Phase 1b Master Trial to Investigate CPX-351 in Subjects With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075747">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075747</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(257)	NCT04082897	Obinutuzumab Atezolizumab and Venetoclax in Richter Transformation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897</a>	A2 Falsche Intervention
(258)	NCT04086264	IMG632 as Monotherapy or With Venetoclax and/or Azacitidine for Patients With CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086264</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(259)	NCT04092179	Study of Enasidenib and Venetoclax in IDH2-Mutated Blood Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04092179">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04092179</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(260)	NCT04102020	A Safety and Efficacy Study of Oral Venetoclax Tablets and Injectable Azacitidine Versus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Adult Participants With Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy to Evaluate Improvement in Relapse-Free Survival. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102020</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(261)	NCT04128501	Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Post-Transplant Setting. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128501</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(262)	NCT04140487	Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Treating Patients With Recurrent/Refractory FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140487">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140487</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(263)	NCT04146038	Salsalate, Venetoclax, and Decitabine or Azacitidine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia or Advanced Myelodysplasia/Myeloproliferative Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04146038">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04146038</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(264)	NCT04150029	A Study of MBG453 in Combination With Azacitidine and Venetoclax in AML Patients Unfit for Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150029">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150029</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(265)	NCT04150887	Cusatuzumab in Combination With Background Therapy for the Treatment of Participants With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150887</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(266)	NCT04159779	A Study of Clinical Outcomes in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated With Venetoclax in Greece. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159779</a>	A5 Falscher Studientyp
(267)	NCT04160052	Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of High-Risk Recurrent or Refractory Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160052</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(268)	NCT04161885	A Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Standard of Care After Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161885">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161885</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(269)	NCT04169737	Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(270)	NCT04172844	Pevonedistat, Azacitidine, and Venetoclax for the Treatment of Patients With Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172844">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172844</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(271)	NCT04178317	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Used in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178317</a>	A5 Falscher Studientyp
(272)	NCT04188405	Decitabine, Venetoclax, and Ponatinib for the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Myeloid Leukemia or Myeloid Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188405</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(273)	NCT04198415	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax in Japanese Participants With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (Including Small Lymphocytic Leukemia). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198415">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198415</a>	A5 Falscher Studientyp
(274)	NTR6043	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043</a>	A2 Falsche Intervention
(275)	NTR6249	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance $\geq$ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249</a>	A2 Falsche Intervention

Tabelle 4-207 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT) (FCR-ungeeignete Teilpopulation II)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT00501826	Combination Chemotherapy and Nelarabine in Treating Patients With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501826</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(2)	NCT01328626	A Phase I Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626</a>	A5 Falscher Studientyp
(3)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904</a>	A2 Falsche Intervention
(4)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(5)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892</a>	A5 Falscher Studientyp
(6)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186</a>	A5 Falscher Studientyp
(7)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471</a>	A2 Falsche Intervention
(8)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(9)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731</a>	A5 Falscher Studientyp
(10)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918</a>	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503</a>	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02406742	A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742</a>	A5 Falscher Studientyp
(13)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451</a>	A5 Falscher Studientyp
(14)	NCT02639910	Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab (MOR208) With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910</a>	A2 Falsche Intervention
(15)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833</a>	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611</a>	A5 Falscher Studientyp
(17)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897</a>	A5 Falscher Studientyp



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(18)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665</a>	A5 Falscher Studientyp
(19)	NCT02846623	Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623</a>	A2 Falsche Intervention
(20)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583</a>	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02950051	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(22)	NCT02966756	A Study of Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756</a>	A5 Falscher Studientyp
(23)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent).. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731</a>	A5 Falscher Studientyp
(24)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328</a>	A5 Falscher Studientyp
(25)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029</a>	A5 Falscher Studientyp
(26)	NCT03128879	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879</a>	A5 Falscher Studientyp
(27)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(28)	NCT03218683	Study of AZD5991 in Relapsed or Refractory Haematologic Malignancies.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218683</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(29)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance >= 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301</a>	A2 Falsche Intervention
(30)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(31)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190</a>	A5 Falscher Studientyp
(32)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy as Frontline Therapy in Older Patients and Patients With Relapsed/Refractory ALL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901</a>	A2 Falsche Intervention
(33)	NCT03336333	A Study Comparing BGB-3111 With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336333</a>	A2 Falsche Intervention
(34)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144</a>	A5 Falscher Studientyp
(35)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678</a>	A2 Falsche Intervention
(36)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051</a>	A5 Falscher Studientyp
(37)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(38)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035</a>	A5 Falscher Studientyp
(39)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393</a>	A5 Falscher Studientyp
(40)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517</a>	A5 Falscher Studientyp
(41)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719</a>	A2 Falsche Intervention
(42)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867</a>	A5 Falscher Studientyp
(43)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644</a>	A5 Falscher Studientyp
(44)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562</a>	A5 Falscher Studientyp
(45)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323</a>	A5 Falscher Studientyp
(46)	NCT03576547	Venetoclax, Ponatinib, and Dexamethasone in Participants With Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547</a>	A5 Falscher Studientyp
(47)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928</a>	A5 Falscher Studientyp
(48)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(49)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324</a>	A5 Falscher Studientyp
(50)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669</a>	A5 Falscher Studientyp
(51)	NCT03701282	Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282</a>	A2 Falsche Intervention
(52)	NCT03708003	Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003</a>	A5 Falscher Studientyp
(53)	NCT03737981	Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981</a>	A2 Falsche Intervention
(54)	NCT03739554	CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739554</a>	A5 Falscher Studientyp
(55)	NCT03755947	Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947</a>	A5 Falscher Studientyp
(56)	NCT03766763	Preemptive Therapy for High Risk Chronic Lymphoid Leukemia Stage A. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766763</a>	A5 Falscher Studientyp
(57)	NCT03787264	Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264</a>	A5 Falscher Studientyp
(58)	NCT03801525	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab Plus Umbralisib in Combination With Venetoclax in Subjects With CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801525</a>	A5 Falscher Studientyp
(59)	NCT03808610	Low-Intensity Chemotherapy and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory B- or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808610</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(60)	NCT03824483	Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483</a>	A5 Falscher Studientyp
(61)	NCT03836261	Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261</a>	A2 Falsche Intervention
(62)	NCT03844048	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844048</a>	A5 Falscher Studientyp
(63)	NCT03868722	Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722</a>	A2 Falsche Intervention
(64)	NCT03873857	A Study to Assess Effectiveness of Venclexta (Venetoclax) in Patients With Relapse or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice in Russian Federation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873857</a>	A5 Falscher Studientyp
(65)	NCT03884972	Trabectedin and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Resistant or Intolerant to a BTK Inhibitor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884972</a>	A2 Falsche Intervention
(66)	NCT03943342	Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342</a>	A2 Falsche Intervention
(67)	NCT03986034	Early Clonal Dynamics During Venetoclax Treatment for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986034">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986034</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(68)	NCT04000698	Personalized Targeted Preparative Regimen Before T-depleted Allogeneic HSCT in Children With Chemoresistant Acute Leukemias. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000698</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(69)	NCT04010968	Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010968</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(70)	NCT04016805	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805</a>	A2 Falsche Intervention
(71)	NCT04029688	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination With Either Chemotherapy or Venetoclax in the Treatment of Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed/Refractory Acute Leukemias or Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029688</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(72)	NCT04082897	Obinutuzumab AtezOlizumab and VenetocLax in Richter transformation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082897</a>	A2 Falsche Intervention
(73)	NCT04128501	Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Post-Transplant Setting. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128501</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(74)	NCT04159779	A Study of Clinical Outcomes in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated With Venetoclax in Greece. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159779</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(75)	NCT04169737	Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737</a>	A2 Falsche Intervention
(76)	NCT04178317	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Used in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178317</a>	A5 Falscher Studientyp
(77)	NCT04198415	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax in Japanese Participants With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (Including Small Lymphocytic Leukemia). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198415</a>	A5 Falscher Studientyp
<b>EU-CTR</b>			
(78)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(79)	2013-002110-12	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(80)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax) followed .... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40</a>	A5 Falscher Studientyp
(81)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31</a>	A2 Falsche Intervention
(82)	2015-002915-14	A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(83)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) including those with the.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11</a>	A5 Falscher Studientyp
(84)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS ≤ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41</a>	A2 Falsche Intervention
(85)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus ve-netoclax (Rve) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (Gve) ve.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(86)	2015-004985-27	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27</a>	A2 Falsche Intervention
(87)	2016-001097-15	Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (Venice II). EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(88)	2016-002293-12	Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12</a>	A2 Falsche Intervention
(89)	2016-002599-29	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance $\geq 30$ ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with .... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29</a>	A2 Falsche Intervention
(90)	2017-001551-31	An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31</a>	A2 Falsche Intervention
(91)	2017-003133-28	A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28</a>	A2 Falsche Intervention
(92)	2017-004699-77	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77</a>	A2 Falsche Intervention
(93)	2018-002443-28	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investiga.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28</a>	A2 Falsche Intervention



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(94)	2018-004356-38	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38</a>	A5 Falscher Studientyp
(95)	2019-000270-29	Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for trea... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29</a>	A2 Falsche Intervention
<b>ICTRP</b>			
(96)	ACTRN12616000445471	A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471</a>	A5 Falscher Studientyp
(97)	ACTRN12619000280101	AML22/D2-The International Acute myeloid leukaemia (AML) Platform Consortium (IAPC) trial is a randomised, multi-arm study platform to compare the efficacy of experimental therapies versus standard of care in subjects with acute myeloid leukaemia in first complete remission. Domain 2 is investigating the safety and efficacy of Venetoclax as a maintenance therapy alone or in combination with low dose cytarabine (LDAC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000280101">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000280101</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(98)	ACTRN12619000746134	A phase 2 study of venetoclax in combination with low-dose cytarabine in relapsing acute myeloid leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000746134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000746134</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(99)	ACTRN12619001655134	A study investigating different combinations of Cytarabine, Midostaurin, Pracinostat and Venetoclax in elderly patients with Acute Myeloid Leukaemia to extend remission. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001655134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001655134</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(100)	ChiCTR1900025374	Maintenance therapy with low-dose decitabine and venetoclax after allogeneic stem cell transplantation for patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: a non-randomised, open-label, phase II study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025374">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025374</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(101)	ChiCTR1900026095	Venetoclax + azacitidine combined with dose-adjusted HAG double induction therapy for relapsed/refractory acute myeloid leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026095">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026095</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(102)	DRKS00005327	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Patients With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327</a>	A2 Falsche Intervention
(103)	DRKS00005494	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(104)	DRKS00006063	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(105)	DRKS00011771	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(106)	DRKS00011773	A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(107)	EUCTR2013-002110-12-CZ	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ</a>	A2 Falsche Intervention
(108)	EUCTR2014-000580-40-DE	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(109)	EUCTR2014-002610-23-DE	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are = 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(110)	EUCTR2015-002915-14-AT	The purpose of this study is to learn about the initial effects and safety of MOR00208, given together with idelalisib or venetoclax for treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). MOR00208 is an investigational drug - one that is not approved for use in this country. Idelalisib and venetoclax are approved in many countries including this country for treatment of CLL and in the United States for treatment of CLL/ SLL (idelalisib) and CLL (venetoclax). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(111)	EUCTR2015-004606-41-DE	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(112)	EUCTR2015-004936-36-AT	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(113)	EUCTR2015-004936-36-DE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(114)	EUCTR2015-004936-36-DK	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(115)	EUCTR2015-004936-36-SE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(116)	EUCTR2015-004985-27-NL	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL</a>	A2 Falsche Intervention
(117)	EUCTR2016-001097-15-HU	A study evaluating venetoclax (ABT-199) in subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) whose cancer has come back or who had no response to previous cancer treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(118)	EUCTR2016-002599-29-DK	A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(119)	EUCTR2016-003900-30-IE	A Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003900-30-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003900-30-IE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(120)	EUCTR2017-001551-31-GB	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-GB</a>	A2 Falsche Intervention
(121)	EUCTR2017-001551-31-HU	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-HU</a>	A2 Falsche Intervention
(122)	EUCTR2017-001551-31-SE	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-SE</a>	A2 Falsche Intervention
(123)	EUCTR2017-003133-28-DE	Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab, acalabrutinib and venetoclax in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(124)	EUCTR2017-004699-77-CZ	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ</a>	A2 Falsche Intervention
(125)	EUCTR2017-004699-77-GB	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(126)	EUCTR2017-004699-77-NL	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL</a>	A2 Falsche Intervention
(127)	EUCTR2017-004699-77-SE	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE</a>	A2 Falsche Intervention
(128)	EUCTR2018-002443-28-ES	This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES</a>	A2 Falsche Intervention
(129)	EUCTR2018-002443-28-HU	This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU</a>	A2 Falsche Intervention
(130)	EUCTR2018-003025-28-DE	Addition of venetoclax to standard chemotherapy with cytarabine and mitoxantrone in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003025-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003025-28-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(131)	EUCTR2018-004356-38-FR	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004356-38-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004356-38-FR</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(132)	EUCTR2018-004579-11-GB	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination with either Chemotherapy or Venetoclax in the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemias or Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004579-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004579-11-GB</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(133)	EUCTR2019-000270-29-DK	The trial will investigate whether three months of treatment with a combination of two types of medication given as tablets can reduce the risk of infection and the need for regular CLL treatment when given to newly diagnosed CLL patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK</a>	A2 Falsche Intervention
(134)	ISRCTN01844152	Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimens. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152</a>	A2 Falsche Intervention
(135)	ISRCTN13751862	Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862</a>	A2 Falsche Intervention
(136)	NCT00501826	Combination Chemotherapy and Nelarabine in Treating Patients With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501826">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501826</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(137)	NCT01211457	Study of Sapacitabine in Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211457">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211457</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(138)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(139)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(140)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616</a>	A2 Falsche Intervention
(141)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892</a>	A5 Falscher Studientyp
(142)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186</a>	A2 Falsche Intervention
(143)	NCT01994837	A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(144)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471</a>	A2 Falsche Intervention
(145)	NCT02115295	Cladribine, Idarubicin, Cytarabine, and Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, High-Risk Myelodysplastic Syndrome, or Blastic Phase Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115295</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(146)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(147)	NCT02203773	Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773</a>	A1 Falsche Patientenpopulation



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(148)	NCT02250937	Venetoclax and Sequential Busulfan, Cladribine, and Fludarabine Phosphate Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250937">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250937</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(149)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731</a>	A5 Falscher Studientyp
(150)	NCT02287233	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(151)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918</a>	A2 Falsche Intervention
(152)	NCT02391480	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABBV-075 in Subjects With Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480</a>	A2 Falsche Intervention
(153)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451</a>	A2 Falsche Intervention
(154)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833</a>	A2 Falsche Intervention
(155)	NCT02670044	A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged $\geq$ 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(156)	NCT02689440	Dasatinib and Venetoclax in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Positive or BCR-ABL1 Positive Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440</a>	A2 Falsche Intervention
(157)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611</a>	A2 Falsche Intervention
(158)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897</a>	A2 Falsche Intervention
(159)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665</a>	A2 Falsche Intervention
(160)	NCT02846623	Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623</a>	A2 Falsche Intervention
(161)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583</a>	A2 Falsche Intervention
(162)	NCT02966756	A Study of Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17p Deletion. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756</a>	A2 Falsche Intervention
(163)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(164)	NCT02993523	A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523</a>	A2 Falsche Intervention
(165)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(166)	NCT03063944	STAT Inhibitor OPB-111077, Decitabine and Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia That Is Refractory or Newly Diagnosed and Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063944">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063944</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(167)	NCT03069352	A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naïve Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(168)	NCT03113643	SL-401 in Combination With Azacitidine or Azacitidine/Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113643</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(169)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029</a>	A2 Falsche Intervention
(170)	NCT03128879	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879</a>	A2 Falsche Intervention
(171)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(172)	NCT03194932	Study of Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Leukemia of Ambiguous Lineage. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(173)	NCT03214562	Venetoclax With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed or Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(174)	NCT03217838	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AZD2811 Nanoparticles as Monotherapy or in Combination in Acute Myeloid Leukemia Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217838">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217838</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(175)	NCT03218683	Study of AZD5991 in Relapsed or Refractory Haematologic Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218683">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218683</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(176)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance $\geq$ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(177)	NCT03226418	Integrating Geriatric Assessment and Genetic Profiling to Personalize Therapy Selection in Older Adults With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226418">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226418</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(178)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(179)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(180)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy as Frontline Therapy in Older Patients and Patients With Relapsed/Refractory ALL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(181)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144</a>	A2 Falsche Intervention
(182)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678</a>	A2 Falsche Intervention
(183)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(184)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(185)	NCT03404193	Venetoclax in Combination With Decitabine in r/r AML. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(186)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156</a>	A2 Falsche Intervention
(187)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035</a>	A5 Falscher Studientyp
(188)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(189)	NCT03441555	A Study of Venetoclax and Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(190)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517</a>	A2 Falsche Intervention
(191)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462719</a>	A2 Falsche Intervention
(192)	NCT03466294	Azacitidine and Venetoclax as Induction Therapy With Venetoclax Maintenance in the Elderly With AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(193)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867</a>	A2 Falsche Intervention
(194)	NCT03471260	Ivosidenib and Venetoclax With or Without Azacitidine in Treating Participants With IDH1 Mutated Hematologic Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260</a>	A2 Falsche Intervention
(195)	NCT03484520	A Study of Venetoclax and Dinaciclib (MK7965) in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(196)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(197)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(198)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(199)	NCT03573024	Venetoclax and Azacitidine for Non-Elderly Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(200)	NCT03576547	Venetoclax, Ponatinib, and Dexamethasone in Participants With Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547</a>	A2 Falsche Intervention
(201)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928</a>	A2 Falsche Intervention
(202)	NCT03586609	Venetoclax, Cladribine, Low Dose Cytarabine, and Azacitidine in Treating Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(203)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593</a>	A2 Falsche Intervention
(204)	NCT03613532	Venetoclax Added to Fludarabine + Busulfan Prior to Transplant for AML, MDS, and MDS/MPN. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(205)	NCT03625505	A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(206)	NCT03629171	Liposome-encapsulated Daunorubicin-Cytarabine and Venetoclax in Treating Participants With Relapsed, Refractory or Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(207)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(208)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659669">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659669</a>	A5 Falscher Studientyp
(209)	NCT03661307	Quizartinib, Decitabine, and Venetoclax in Treating Participants With Untreated or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or High Risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661307">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661307</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(210)	NCT03662724	Venetoclax Registry. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662724">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662724</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(211)	NCT03672695	Phase I Dose Escalation Study of Intravenously Administered S64315 in Combination With Orally Administered Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukaemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672695</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(212)	NCT03701282	Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282</a>	A2 Falsche Intervention
(213)	NCT03708003	Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708003">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708003</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(214)	NCT03709758	Venetoclax in Combination With Intensive Induction and Consolidation Chemotherapy in Treatment Naïve AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709758">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709758</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(215)	NCT03735875	Venetoclax and Quizartinib in Treating Patients With FLT3-mutated Recurrent or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735875</a>	A2 Falsche Intervention



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(216)	NCT03737981	Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981</a>	A2 Falsche Intervention
(217)	NCT03739554	CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739554</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(218)	NCT03755947	Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947</a>	A2 Falsche Intervention
(219)	NCT03766763	Preemptive Therapy for High Risk Chronic Lymphoid Leukemia Stage A. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766763</a>	A2 Falsche Intervention
(220)	NCT03787264	Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264</a>	A2 Falsche Intervention
(221)	NCT03797261	A Study of Venetoclax and AMG 176 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797261</a>	A2 Falsche Intervention
(222)	NCT03801525	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab Plus Umbralisib in Combination With Venetoclax in Subjects With CLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801525">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801525</a>	A2 Falsche Intervention
(223)	NCT03808610	Low-Intensity Chemotherapy and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory B- or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808610">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808610</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(224)	NCT03824483	Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(225)	NCT03826992	Venetoclax Combined With Vyxeos (CPX-351) for Participants With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826992">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826992</a>	A2 Falsche Intervention
(226)	NCT03836261	Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261</a>	A2 Falsche Intervention
(227)	NCT03844048	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844048</a>	A2 Falsche Intervention
(228)	NCT03844815	Study of Venetoclax in Combination With Decitabine in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844815">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844815</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(229)	NCT03862157	Azacitidine, Venetoclax, and Pevonedistat in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862157">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862157</a>	A2 Falsche Intervention
(230)	NCT03867682	Venetoclax and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867682">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867682</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(231)	NCT03868722	Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722</a>	A2 Falsche Intervention
(232)	NCT03873493	A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493</a>	A2 Falsche Intervention
(233)	NCT03873857	A Study to Assess Effectiveness of Venclexta (Venetoclax) in Patients With Relapse or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice in Russian Federation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873857">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873857</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(234)	NCT03874052	Ruxolitinib and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03874052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03874052</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(235)	NCT03878524	A Personalized Medicine Study for Patients With Advanced Cancer of the Breast, Prostate, Pancreas or Those With Refractory Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(236)	NCT03884972	Trabectedin and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Resistant or Intolerant to a BTK Inhibitor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884972">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884972</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(237)	NCT03932318	Venetoclax, Azacitidine, and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932318</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(238)	NCT03940352	HDM201 in Combination With MBG453 or Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940352</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(239)	NCT03941964	A Study of the Effectiveness of Venetoclax in Combination With Azacitidine or Decitabine in an Outpatient Setting in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941964">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941964</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(240)	NCT03943342	Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: Ibrutinib and Venetoclax ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943342</a>	A2 Falsche Intervention
(241)	NCT03955783	Venetoclax and Selinexor in Treating Patients With Relapsed or Refractory High Risk Hematologic Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955783</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(242)	NCT03969420	Study of Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory AML Following Treatment With Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969420">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969420</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(243)	NCT03986034	Early Clonal Dynamics During Venetoclax Treatment for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03986034">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03986034</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(244)	NCT03987958	A Study to Describe the Safety and Effectiveness of Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (REVIVE Study). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987958">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987958</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(245)	NCT04010968	Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010968</a>	A2 Falsche Intervention
(246)	NCT04016805	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(247)	NCT04017546	CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory AML or MDS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017546</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(248)	NCT04038437	A Trial of CPX-351 Lower Intensity Therapy (LIT) Plus Venetoclax as First Line Treatment for Subjects With AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04038437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04038437</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(249)	NCT04062266	Azacitidine and Venetoclax in Treating Patients With High Risk Acute Myeloid Leukemia in Remission. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062266</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(250)	NCT04070768	Study of the Safety and Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) and Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory CD33+ Acute Myeloid Leukemia: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-AML17-113. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070768</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(251)	NCT04075747	A Phase 1b Master Trial to Investigate CPX-351 in Subjects With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075747">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075747</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(252)	NCT04082897	Obinutuzumab AtezOlizumab and Venetoclax in Richter transformation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897</a>	A2 Falsche Intervention
(253)	NCT04086264	IMGN632 as Monotherapy or With Venetoclax and/or Azacitidine for Patients With CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086264</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(254)	NCT04092179	Study of Enasidenib and Venetoclax in IDH2-Mutated Blood Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04092179">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04092179</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(255)	NCT04102020	A Safety and Efficacy Study of Oral Venetoclax Tablets and Injectable Azacitidine Versus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Adult Participants With Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy to Evaluate Improvement in Relapse-Free Survival. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102020</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(256)	NCT04128501	Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Post-Transplant Setting. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128501</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(257)	NCT04140487	Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Treating Patients With Recurrent/Refractory FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140487">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140487</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(258)	NCT04146038	Salsalate, Venetoclax, and Decitabine or Azacitidine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia or Advanced Myelodysplasia/Myeloproliferative Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04146038">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04146038</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(259)	NCT04150029	A Study of MBG453 in Combination With Azacitidine and Venetoclax in AML Patients Unfit for Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150029">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150029</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(260)	NCT04150887	Cusatuzumab in Combination With Background Therapy for the Treatment of Participants With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150887</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(261)	NCT04159779	A Study of Clinical Outcomes in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated With Venetoclax in Greece. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159779</a>	A5 Falscher Studientyp
(262)	NCT04160052	Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of High-Risk Recurrent or Refractory Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160052</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(263)	NCT04161885	A Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Standard of Care After Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161885">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161885</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(264)	NCT04169737	Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737</a>	A2 Falsche Intervention
(265)	NCT04172844	Pevonedistat, Azacitidine, and Venetoclax for the Treatment of Patients With Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172844">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172844</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(266)	NCT04178317	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Used in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178317</a>	A5 Falscher Studientyp
(267)	NCT04188405	Decitabine, Venetoclax, and Ponatinib for the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Myeloid Leukemia or Myeloid Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188405</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(268)	NCT04198415	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax in Japanese Participants With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (Including Small Lymphocytic Leukemia). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198415">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198415</a>	A5 Falscher Studientyp
(269)	NTR6043	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043</a>	A2 Falsche Intervention
(270)	NTR6249	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance $\geq$ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249</a>	A2 Falsche Intervention

Tabelle 4-208 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT) (CIT-ungeeignete Teilpopulation III)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT00501826	Combination Chemotherapy and Nelarabine in Treating Patients With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501826</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(2)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626</a>	A5 Falscher Studientyp
(3)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(4)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(5)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892</a>	A5 Falscher Studientyp
(6)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186</a>	A5 Falscher Studientyp
(7)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471</a>	A2 Falsche Intervention
(8)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282</a>	A5 Falscher Studientyp
(9)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942</a>	A2 Falsche Intervention
(10)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731</a>	A5 Falscher Studientyp
(11)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918</a>	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503</a>	A2 Falsche Intervention



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(13)	NCT02406742	A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742</a>	A5 Falscher Studientyp
(14)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451</a>	A5 Falscher Studientyp
(15)	NCT02639910	Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab (MOR208) With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910</a>	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833</a>	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611</a>	A5 Falscher Studientyp
(18)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897</a>	A5 Falscher Studientyp
(19)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665</a>	A5 Falscher Studientyp
(20)	NCT02846623	Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623</a>	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(22)	NCT02950051	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(23)	NCT02966756	A Study of Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756</a>	A5 Falscher Studientyp
(24)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent).. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731</a>	A5 Falscher Studientyp
(25)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328</a>	A5 Falscher Studientyp
(26)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029</a>	A5 Falscher Studientyp
(27)	NCT03128879	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879</a>	A5 Falscher Studientyp
(28)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126</a>	A5 Falscher Studientyp
(29)	NCT03218683	Study of AZD5991 in Relapsed or Refractory Haematologic Malignancies.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218683</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(30)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance $\geq 30$ ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301</a>	A2 Falsche Intervention
(31)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(32)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190</a>	A5 Falscher Studientyp
(33)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy as Frontline Therapy in Older Patients and Patients With Relapsed/Refractory ALL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901</a>	A2 Falsche Intervention
(34)	NCT03336333	A Study Comparing BGB-3111 With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336333</a>	A2 Falsche Intervention
(35)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144</a>	A5 Falscher Studientyp
(36)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678</a>	A2 Falsche Intervention
(37)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051</a>	A5 Falscher Studientyp
(38)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156</a>	A5 Falscher Studientyp
(39)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035</a>	A5 Falscher Studientyp
(40)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393</a>	A5 Falscher Studientyp
(41)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(42)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719</a>	A2 Falsche Intervention
(43)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867</a>	A5 Falscher Studientyp
(44)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644</a>	A5 Falscher Studientyp
(45)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562</a>	A5 Falscher Studientyp
(46)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323</a>	A5 Falscher Studientyp
(47)	NCT03576547	Venetoclax, Ponatinib, and Dexamethasone in Participants With Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547</a>	A5 Falscher Studientyp
(48)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928</a>	A5 Falscher Studientyp
(49)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593</a>	A5 Falscher Studientyp
(50)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324</a>	A5 Falscher Studientyp
(51)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669</a>	A5 Falscher Studientyp
(52)	NCT03701282	Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(53)	NCT03708003	Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003</a>	A5 Falscher Studientyp
(54)	NCT03737981	Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981</a>	A2 Falsche Intervention
(55)	NCT03739554	CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739554</a>	A5 Falscher Studientyp
(56)	NCT03755947	Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947</a>	A5 Falscher Studientyp
(57)	NCT03766763	Preemptive Therapy for High Risk Chronic Lymphoid Leukemia Stage A. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766763</a>	A5 Falscher Studientyp
(58)	NCT03787264	Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03787264</a>	A5 Falscher Studientyp
(59)	NCT03801525	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab Plus Umbralisib in Combination With Venetoclax in Subjects With CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801525</a>	A5 Falscher Studientyp
(60)	NCT03808610	Low-Intensity Chemotherapy and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory B- or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808610</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(61)	NCT03824483	Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483</a>	A5 Falscher Studientyp
(62)	NCT03836261	Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836261</a>	A2 Falsche Intervention
(63)	NCT03844048	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844048</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(64)	NCT03868722	Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868722</a>	A2 Falsche Intervention
(65)	NCT03873857	A Study to Assess Effectiveness of Venclaxta (Venetoclax) in Patients With Relapse or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice in Russian Federation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873857</a>	A5 Falscher Studientyp
(66)	NCT03884972	Trabectedin and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Resistant or Intolerant to a BTK Inhibitor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884972</a>	A2 Falsche Intervention
(67)	NCT03943342	Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342</a>	A2 Falsche Intervention
(68)	NCT03986034	Early Clonal Dynamics During Venetoclax Treatment for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986034">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03986034</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(69)	NCT04000698	Personalized Targeted Preparative Regimen Before T-depleted Allogeneic HSCT in Children With Chemoresistant Acute Leukemias. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000698</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(70)	NCT04010968	Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010968</a>	A2 Falsche Intervention
(71)	NCT04016805	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805</a>	A2 Falsche Intervention
(72)	NCT04029688	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination With Either Chemotherapy or Venetoclax in the Treatment of Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed/Refractory Acute Leukemias or Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029688</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(73)	NCT04082897	Obinutuzumab Atezolizumab and Venetoclax in Richter transformation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082897</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(74)	NCT04128501	Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Post-Transplant Setting. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128501</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(75)	NCT04159779	A Study of Clinical Outcomes in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated With Venetoclax in Greece. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159779</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(76)	NCT04169737	Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169737</a>	A2 Falsche Intervention
(77)	NCT04178317	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Used in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178317</a>	A5 Falscher Studientyp
(78)	NCT04198415	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax in Japanese Participants With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (Including Small Lymphocytic Leukemia). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198415</a>	A5 Falscher Studientyp
<b>EU-CTR</b>			
(79)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20</a>	A2 Falsche Intervention
(80)	2013-002110-12	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(81)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax) followed .... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(82)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND .... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(83)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31</a>	A2 Falsche Intervention
(84)	2015-002915-14	A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(85)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) including those with the.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11</a>	A5 Falscher Studientyp
(86)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS ≤ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41</a>	A2 Falsche Intervention
(87)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RvE) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GvE) ve.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(88)	2015-004985-27	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27</a>	A2 Falsche Intervention



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(89)	2016-001097-15	Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (Venice II). EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(90)	2016-002293-12	Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12</a>	A2 Falsche Intervention
(91)	2016-002599-29	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance $\geq 30$ ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with .... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29</a>	A2 Falsche Intervention
(92)	2017-001551-31	An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31</a>	A2 Falsche Intervention
(93)	2017-003133-28	A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28</a>	A2 Falsche Intervention
(94)	2017-004699-77	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77</a>	A2 Falsche Intervention
(95)	2018-002443-28	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investiga.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28</a>	A2 Falsche Intervention
(96)	2018-004356-38	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(97)	2019-000270-29	Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for trea.... EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29</a>	A2 Falsche Intervention
<b>ICTRP</b>			
(98)	ACTRN12616000445471	A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471</a>	A5 Falscher Studientyp
(99)	ACTRN12619000280101	AML22/D2-The International Acute myeloid leukaemia (AML) Platform Consortium (IAPC) trial is a randomised, multi-arm study platform to compare the efficacy of experimental therapies versus standard of care in subjects with acute myeloid leukaemia in first complete remission. Domain 2 is investigating the safety and efficacy of Venetoclax as a maintenance therapy alone or in combination with low dose cytarabine (LDAC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000280101">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000280101</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(100)	ACTRN12619000746134	A phase 2 study of venetoclax in combination with low-dose cytarabine in relapsing acute myeloid leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000746134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000746134</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(101)	ACTRN12619001655134	A study investigating different combinations of Cytarabine, Midostaurin, Pracinostat and Venetoclax in elderly patients with Acute Myeloid Leukaemia to extend remission. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001655134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001655134</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(102)	ChiCTR1900025374	Maintenance therapy with low-dose decitabine and venetoclax after allogeneic stem cell transplantation for patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: a non-randomised, open-label, phase II study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025374">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025374</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(103)	ChiCTR1900026095	Venetoclax + azacitidine combined with dose-adjusted HAG double induction therapy for relapsed/refractory acute myeloid leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026095">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026095</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(104)	DRKS00005327	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Patients With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327</a>	A2 Falsche Intervention
(105)	DRKS00005494	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(106)	DRKS00006063	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(107)	DRKS00007642	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007642</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(108)	DRKS00011771	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(109)	DRKS00011773	A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773</a>	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(110)	EUCTR2013-002110-12-CZ	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ</a>	A2 Falsche Intervention
(111)	EUCTR2014-000580-40-DE	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(112)	EUCTR2014-001810-24-DE	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001810-24-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001810-24-DE</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(113)	EUCTR2014-002610-23-DE	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are = 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(114)	EUCTR2015-002915-14-AT	The purpose of this study is to learn about the initial effects and safety of MOR00208, given together with idelalisib or venetoclax for treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). MOR00208 is an investigational drug - one that is not approved for use in this country. Idelalisib and venetoclax are approved in many countries including this country for treatment of CLL and in the United States for treatment of CLL/ SLL (idelalisib) and CLL (venetoclax). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(115)	EUCTR2015-004606-41-DE	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(116)	EUCTR2015-004936-36-AT	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(117)	EUCTR2015-004936-36-DE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(118)	EUCTR2015-004936-36-DK	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(119)	EUCTR2015-004936-36-SE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
(120)	EUCTR2015-004985-27-NL	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(121)	EUCTR2016-001097-15-HU	A study evaluating venetoclax (ABT-199) in subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) whose cancer has come back or who had no response to previous cancer treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(122)	EUCTR2016-002599-29-DK	A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(123)	EUCTR2016-003900-30-IE	A Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003900-30-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003900-30-IE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(124)	EUCTR2017-001551-31-GB	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-GB</a>	A2 Falsche Intervention
(125)	EUCTR2017-001551-31-HU	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-HU</a>	A2 Falsche Intervention
(126)	EUCTR2017-001551-31-SE	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-SE</a>	A2 Falsche Intervention
(127)	EUCTR2017-003133-28-DE	Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab, acalabrutinib and venetoclax in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003133-28-DE</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(128)	EUCTR2017-004699-77-CZ	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ</a>	A2 Falsche Intervention
(129)	EUCTR2017-004699-77-GB	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB</a>	A2 Falsche Intervention
(130)	EUCTR2017-004699-77-NL	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL</a>	A2 Falsche Intervention
(131)	EUCTR2017-004699-77-SE	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE</a>	A2 Falsche Intervention
(132)	EUCTR2018-002443-28-ES	This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-ES</a>	A2 Falsche Intervention
(133)	EUCTR2018-002443-28-HU	This study is being done to test the effectiveness and safety of an investigational drug called acalabrutinib (ACP-196) when taken with already marketed drugs called Venetoclax and Obinutuzumab in comparison to chemotherapy that is already in wide use for treatment of patients who have chronic lymphocytic leukemia and who have never been treated before. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002443-28-HU</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(134)	EUCTR2018-003025-28-DE	Addition of venetoclax to standard chemotherapy with cytarabine and mitoxantrone in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003025-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003025-28-DE</a>	A2 Falsche Intervention
(135)	EUCTR2018-004356-38-FR	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004356-38-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004356-38-FR</a>	A5 Falscher Studientyp
(136)	EUCTR2018-004579-11-GB	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination with either Chemotherapy or Venetoclax in the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemias or Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004579-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004579-11-GB</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(137)	EUCTR2019-000270-29-DK	The trial will investigate whether three months of treatment with a combination of two types of medication given as tablets can reduce the risk of infection and the need for regular CLL treatment when given to newly diagnosed CLL patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000270-29-DK</a>	A2 Falsche Intervention
(138)	ISRCTN01844152	Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimens. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152</a>	A2 Falsche Intervention
(139)	ISRCTN13751862	Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862</a>	A2 Falsche Intervention
(140)	NCT00501826	Combination Chemotherapy and Nelarabine in Treating Patients With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501826">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501826</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(141)	NCT01211457	Study of Sapacitabine in Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211457">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211457</a>	A1 Falsche Patientenpopulation



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(142)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(143)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904</a>	A2 Falsche Intervention
(144)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616</a>	A2 Falsche Intervention
(145)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892</a>	A5 Falscher Studientyp
(146)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186</a>	A2 Falsche Intervention
(147)	NCT01994837	A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(148)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471</a>	A2 Falsche Intervention
(149)	NCT02115295	Cladribine, Idarubicin, Cytarabine, and Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, High-Risk Myelodysplastic Syndrome, or Blastic Phase Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115295</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(150)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(151)	NCT02203773	Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(152)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(153)	NCT02250937	Venetoclax and Sequential Busulfan, Cladribine, and Fludarabine Phosphate Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250937">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250937</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(154)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731</a>	A5 Falscher Studientyp
(155)	NCT02287233	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(156)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918</a>	A2 Falsche Intervention
(157)	NCT02391480	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABBV-075 in Subjects With Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(158)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451</a>	A2 Falsche Intervention
(159)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833</a>	A2 Falsche Intervention
(160)	NCT02670044	A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged $\geq$ 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(161)	NCT02689440	Dasatinib and Venetoclax in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Positive or BCR-ABL1 Positive Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440</a>	A2 Falsche Intervention
(162)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611</a>	A2 Falsche Intervention
(163)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897</a>	A2 Falsche Intervention
(164)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665</a>	A2 Falsche Intervention
(165)	NCT02846623	Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846623</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(166)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583</a>	A2 Falsche Intervention
(167)	NCT02966756	A Study of Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17p Deletion. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756</a>	A2 Falsche Intervention
(168)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731</a>	A2 Falsche Intervention
(169)	NCT02993523	A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523</a>	A2 Falsche Intervention
(170)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(171)	NCT03063944	STAT Inhibitor OPB-111077, Decitabine and Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia That Is Refractory or Newly Diagnosed and Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063944">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063944</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(172)	NCT03069352	A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naïve Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(173)	NCT03113643	SL-401 in Combination With Azacitidine or Azacitidine/Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113643</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(174)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029</a>	A2 Falsche Intervention
(175)	NCT03128879	Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879</a>	A2 Falsche Intervention
(176)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(177)	NCT03194932	Study of Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Leukemia of Ambiguous Lineage. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(178)	NCT03214562	Venetoclax With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed or Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(179)	NCT03217838	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AZD2811 Nanoparticles as Monotherapy or in Combination in Acute Myeloid Leukemia Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217838">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217838</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(180)	NCT03218683	Study of AZD5991 in Relapsed or Refractory Haematologic Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218683">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218683</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(181)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance $\geq$ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(182)	NCT03226418	Integrating Geriatric Assessment and Genetic Profiling to Personalize Therapy Selection in Older Adults With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226418">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226418</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(183)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(184)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190</a>	A5 Falscher Studientyp
(185)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy as Frontline Therapy in Older Patients and Patients With Relapsed/Refractory ALL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(186)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144</a>	A2 Falsche Intervention
(187)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678</a>	A2 Falsche Intervention
(188)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(189)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(190)	NCT03404193	Venetoclax in Combination With Decitabine in r/r AML. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(191)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156</a>	A2 Falsche Intervention
(192)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035</a>	A5 Falscher Studientyp
(193)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393</a>	A2 Falsche Intervention
(194)	NCT03441555	A Study of Venetoclax and Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(195)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517</a>	A2 Falsche Intervention
(196)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462719</a>	A2 Falsche Intervention
(197)	NCT03466294	Azacitidine and Venetoclax as Induction Therapy With Venetoclax Maintenance in the Elderly With AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(198)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867</a>	A2 Falsche Intervention
(199)	NCT03471260	Ivosidenib and Venetoclax With or Without Azacitidine in Treating Participants With IDH1 Mutated Hematologic Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(200)	NCT03484520	A Study of Venetoclax and Dinaciclib (MK7965) in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(201)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(202)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562</a>	A2 Falsche Intervention
(203)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(204)	NCT03573024	Venetoclax and Azacitidine for Non-Elderly Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(205)	NCT03576547	Venetoclax, Ponatinib, and Dexamethasone in Participants With Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547</a>	A2 Falsche Intervention
(206)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928</a>	A2 Falsche Intervention
(207)	NCT03586609	Venetoclax, Cladribine, Low Dose Cytarabine, and Azacitidine in Treating Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(208)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593</a>	A2 Falsche Intervention



#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(209)	NCT03613532	Venetoclax Added to Fludarabine + Busulfan Prior to Transplant for AML, MDS, and MDS/MPN. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(210)	NCT03625505	A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(211)	NCT03629171	Liposome-encapsulated Daunorubicin-Cytarabine and Venetoclax in Treating Participants With Relapsed, Refractory or Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(212)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(213)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659669">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659669</a>	A5 Falscher Studientyp
(214)	NCT03661307	Quizartinib, Decitabine, and Venetoclax in Treating Participants With Untreated or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or High Risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661307">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661307</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(215)	NCT03662724	Venetoclax Registry. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662724">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662724</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(216)	NCT03672695	Phase I Dose Escalation Study of Intravenously Administered S64315 in Combination With Orally Administered Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukaemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672695</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(217)	NCT03701282	Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(218)	NCT03708003	Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708003">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708003</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(219)	NCT03709758	Venetoclax in Combination With Intensive Induction and Consolidation Chemotherapy in Treatment Naïve AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709758">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709758</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(220)	NCT03735875	Venetoclax and Quizartinib in Treating Patients With FLT3-mutated Recurrent or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735875</a>	A2 Falsche Intervention
(221)	NCT03737981	Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981</a>	A2 Falsche Intervention
(222)	NCT03739554	CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739554</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(223)	NCT03755947	Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947</a>	A2 Falsche Intervention
(224)	NCT03766763	Preemptive Therapy for High Risk Chronic Lymphoid Leukemia Stage A. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766763</a>	A2 Falsche Intervention
(225)	NCT03787264	Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03787264</a>	A2 Falsche Intervention
(226)	NCT03797261	A Study of Venetoclax and AMG 176 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797261</a>	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(227)	NCT03801525	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab Plus Umbralisib in Combination With Venetoclax in Subjects With CLL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801525">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801525</a>	A2 Falsche Intervention
(228)	NCT03808610	Low-Intensity Chemotherapy and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory B- or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808610">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808610</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(229)	NCT03824483	Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483</a>	A2 Falsche Intervention
(230)	NCT03826992	Venetoclax Combined With Vyxeos (CPX-351) for Participants With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826992">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826992</a>	A2 Falsche Intervention
(231)	NCT03836261	Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836261</a>	A2 Falsche Intervention
(232)	NCT03844048	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844048</a>	A2 Falsche Intervention
(233)	NCT03844815	Study of Venetoclax in Combination With Decitabine in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844815">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844815</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(234)	NCT03862157	Azacitidine, Venetoclax, and Pevonedistat in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862157">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862157</a>	A2 Falsche Intervention
(235)	NCT03867682	Venetoclax and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867682">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867682</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(236)	NCT03868722	Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03868722</a>	A2 Falsche Intervention
(237)	NCT03873493	A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493</a>	A2 Falsche Intervention
(238)	NCT03873857	A Study to Assess Effectiveness of Venclexta (Venetoclax) in Patients With Relapse or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice in Russian Federation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873857">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873857</a>	A5 Falscher Studientyp
(239)	NCT03874052	Ruxolitinib and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03874052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03874052</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(240)	NCT03878524	A Personalized Medicine Study for Patients With Advanced Cancer of the Breast, Prostate, Pancreas or Those With Refractory Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(241)	NCT03884972	Trabectedin and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Resistant or Intolerant to a BTK Inhibitor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884972">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884972</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(242)	NCT03932318	Venetoclax, Azacitidine, and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932318</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(243)	NCT03940352	HDM201 in Combination With MBG453 or Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940352</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(244)	NCT03941964	A Study of the Effectiveness of Venetoclax in Combination With Azacitidine or Decitabine in an Outpatient Setting in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941964">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941964</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(245)	NCT03943342	Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943342</a>	A2 Falsche Intervention
(246)	NCT03955783	Venetoclax and Selinexor in Treating Patients With Relapsed or Refractory High Risk Hematologic Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955783</a>	A5 Falscher Studientyp
(247)	NCT03969420	Study of Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory AML Following Treatment With Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969420">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969420</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(248)	NCT03986034	Early Clonal Dynamics During Venetoclax Treatment for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03986034">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03986034</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(249)	NCT03987958	A Study to Describe the Safety and Effectiveness of Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (REVIVE Study). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987958">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987958</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(250)	NCT04010968	Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010968</a>	A2 Falsche Intervention
(251)	NCT04016805	Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(252)	NCT04017546	CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory AML or MDS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017546</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(253)	NCT04038437	A Trial of CPX-351 Lower Intensity Therapy (LIT) Plus Venetoclax as First Line Treatment for Subjects With AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04038437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04038437</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(254)	NCT04062266	Azacitidine and Venetoclax in Treating Patients With High Risk Acute Myeloid Leukemia in Remission. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062266</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(255)	NCT04070768	Study of the Safety and Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) and Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory CD33+ Acute Myeloid Leukemia: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-AML17-113. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070768</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(256)	NCT04075747	A Phase 1b Master Trial to Investigate CPX-351 in Subjects With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075747">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075747</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(257)	NCT04082897	Obinutuzumab Atezolizumab and Venetoclax in Richter transformation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082897</a>	A2 Falsche Intervention
(258)	NCT04086264	IMGN632 as Monotherapy or With Venetoclax and/or Azacitidine for Patients With CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086264</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(259)	NCT04092179	Study of Enasidenib and Venetoclax in IDH2-Mutated Blood Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04092179">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04092179</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(260)	NCT04102020	A Safety and Efficacy Study of Oral Venetoclax Tablets and Injectable Azacitidine Versus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Adult Participants With Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy to Evaluate Improvement in Relapse-Free Survival. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102020</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(261)	NCT04128501	Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Post-Transplant Setting. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128501</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(262)	NCT04140487	Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Treating Patients With Recurrent/Refractory FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140487">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140487</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(263)	NCT04146038	Salsalate, Venetoclax, and Decitabine or Azacitidine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia or Advanced Myelodysplasia/Myeloproliferative Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04146038">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04146038</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(264)	NCT04150029	A Study of MBG453 in Combination With Azacitidine and Venetoclax in AML Patients Unfit for Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150029">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150029</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(265)	NCT04150887	Cusatumab in Combination With Background Therapy for the Treatment of Participants With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150887</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(266)	NCT04159779	A Study of Clinical Outcomes in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated With Venetoclax in Greece. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159779</a>	A5 Falscher Studientyp
(267)	NCT04160052	Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of High-Risk Recurrent or Refractory Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04160052</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(268)	NCT04161885	A Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Standard of Care After Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) in Participants With Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161885">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161885</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(269)	NCT04169737	Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169737</a>	A2 Falsche Intervention
(270)	NCT04172844	Pevonedistat, Azacitidine, and Venetoclax for the Treatment of Patients With Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172844">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172844</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(271)	NCT04178317	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Used in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178317</a>	A5 Falscher Studientyp
(272)	NCT04188405	Decitabine, Venetoclax, and Ponatinib for the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Myeloid Leukemia or Myeloid Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188405</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
(273)	NCT04198415	A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax in Japanese Participants With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (Including Small Lymphocytic Leukemia). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198415">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198415</a>	A5 Falscher Studientyp
(274)	NTR6043	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043</a>	A2 Falsche Intervention
(275)	NTR6249	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance $\geq$ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249</a>	A2 Falsche Intervention



**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-209 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-209 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL14

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer kombinierten Behandlung von Obinutuzumab und Venetoclax im Vergleich zu Obinutuzumab und Chlorambucil bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL und Komorbiditäten.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, randomisierte, unverblindete und multizentrische Studie der Phase III.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 2 (23. Juli 2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entfernen eines für bereits behandelte Patienten relevanten Ausschlusskriteriums, welches versehentlich aufgeführt war</li> <li>Klarstellung des Zeitraums für das Berichten unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p>Amendment 5 (02. November 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klarstellung zur Eignung von Patienten mit vorherigen Infektionen und zum Zeitpunkt von CYP3A-Hemmern/Induktoren relativ zur Venetoclax-Verabreichung und Klarstellung, dass Patienten mit vorherigen tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolie die Behandlung fortsetzen konnten, falls sie nicht auf &gt; Grad 1 zurückfallen</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dokumentierte nicht vorbehandelte CLL entsprechend den iwCLL-Kriterien</li> <li>CLL, die gemäß den iwCLL-Kriterien eine Behandlung erfordert</li> <li>Gesamt-CIRS-Score &gt; 6 oder CrCl &lt; 70 mL/min</li> <li>Adäquate Funktion des Knochenmarks unabhängig von Wachstumsfaktoren oder Transfusionen innerhalb von 2 Wochen nach Screening wie folgt, außer die Zytopenie war Folge eines Befalls des Knochenmarks durch die CLL: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtneutrophilenzahl <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math></li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 30 \times 10^9/L</math>; im Fall von Thrombozytopenie aufgrund eindeutigen Befalls des Knochenmarks durch die CLL; bei Befall des Knochenmarks sollte die Thrombozytenzahl bei <math>\geq 10 \times 10^9/L</math> liegen</li> <li>○ Gesamthämoglobin <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math></li> <li>● Adäquate Leberfunktion, angegeben als Gesamtbilirubin, AST und ALT <math>\leq 2 \times \text{ULN}</math>, außer wenn direkt auf CLL des Patienten zurückzuführen</li> <li>● Bei Patienten mit Lymphozytenzahl <math>&lt; 5000 \text{ Zellen}/\mu\text{L}</math> beim Screening war die Bestätigung einer Lymphozytenzahl <math>\geq 5000 \text{ Zellen}/\mu\text{L}</math> zur Zeit der Diagnose anhand von historischen Daten nötig</li> <li>● 18 Jahre oder älter</li> <li>● Lebenserwartung <math>&gt; 6</math> Monate</li> <li>● Unterzeichnung der schriftlichen Patienteninformation und Einwilligungserklärung und nach der Meinung des Prüfarztes fähig, das Studienprotokoll zu befolgen</li> <li>● Für Patientinnen, die nicht postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert waren: Zustimmung, abinent zu bleiben oder Verhütungsmethoden mit einer Fehlerquote von <math>&lt; 1 \%</math> pro Jahr zu verwenden, und zwar während der Behandlung und für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis Venetoclax oder 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab, je nachdem, welcher Zeitpunkt später eintrat. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Abstinenz wurde nur akzeptiert, falls dies der bevorzugte und übliche Lebensstil der Patientin war. Periodische Abstinenz und Abbrechen waren keine akzeptierten Verhütungsmethoden.</li> <li>○ Beispiele von Verhütungsmethoden mit einer Fehlerrate von <math>&lt; 1 \%</math> beinhalten Eileiterligatur, Sterilisation des Mannes, hormonale Implantate, gängige und richtige Benutzung kombinierter oraler oder injizierter hormonaler Verhütungsmethoden und bestimmte Intrauterinpressare. Alternativ konnten zwei Methoden kombiniert werden, um eine Fehlerrate von <math>&lt; 1 \%</math> pro Jahr zu erreichen.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Barrieremethoden mussten immer durch ein Spermizid ergänzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Männer: Zustimmung, abinent zu bleiben oder ein Kondom plus eine zusätzliche Verhütungsmethode zu verwenden, welche zusammen in einer Fehlerrate von &lt; 1 % pro Jahr resultieren, und zwar während der Behandlung und für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis Venetoclax oder 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab, je nachdem, welcher Zeitpunkt später eintrat; Einwilligung, während des Behandlungszeitraums und mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis Venetoclax kein Sperma zu spenden. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Männer mit schwangerer Partnerin mussten zustimmen, während der Schwangerschaft abinent zu bleiben oder ein Kondom zu benutzen.</li> <li>○ Abstinenz wurde nur akzeptiert, falls dies der bevorzugte und übliche Lebensstil des Patienten war. Periodische Abstinenz und Abbrechen waren keine akzeptierten Verhütungsmethoden.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transformation von CLL zu aggressiver NHL</li> <li>• Bekannte Beteiligung des zentralen Nervensystems</li> <li>• Patienten mit bestätigter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie in der Vorgeschichte</li> <li>• Individueller Organ/System-beeinträchtigungs-Score von 4 gemäß der CIRS-Definition, welcher die Fähigkeit limitierte, die Therapieregime dieser Studie zu erhalten, ausgenommen die Organsysteme von Augen, Ohren, Nase, Rachen. Prüfarzte sollten die General Rules for Severity Rating und die Organ-Specific Categories (Appendix 6 des Studienprotokolls) bei der Zuteilung von Scores für spezielle Erkrankungen konsultieren und den Morbiditätslevel in Verbindung mit dem Zustand des Patienten berücksichtigen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit unkontrollierter autoimmuner hämolytischer Thrombozytopenie</li> <li>• Inadäquate Nierenfunktion: CrCl &lt; 30 mL/min</li> <li>• Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte, ausgenommen unten aufgeführte Erkrankungen, sofern die Patienten sich von den akuten Nebenwirkungen einer vorherigen Therapie erholt hatten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In kurativer Absicht operativ behandelte maligne Erkrankung und ohne bekannte aktive Erkrankung innerhalb der letzten drei Jahre vor Randomisierung</li> <li>○ Adäquat behandelter nicht melanotischer Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Nachweis einer Erkrankung</li> <li>○ Adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne Nachweis einer Erkrankung</li> <li>○ Operativ/adäquat behandelter niedriggradig maligner, lokaler Prostatakrebs in einem frühen Stadium</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit Infektionen, welche eine intravenöse Behandlung (Grad 3 oder 4) nötig machten, innerhalb der letzten 2 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>• Vorgeschichte schwerer allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper oder bekannte Sensitivität oder Allergie auf murine Produkte</li> <li>• Hypersensitivität auf Chlorambucil, Obinutuzumab oder Venetoclax oder auf einen der Inhaltsstoffe</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Impfung mit einem Lebendimpfstoff ≤ 28 Tage vor Randomisierung</li> <li>• Gefangene oder Patienten, welche auf behördliche oder richterliche Anweisung eingewiesen wurden, oder Personen, welche in einem Abhängigkeitsverhältnis zum Sponsor oder Prüfarzt standen</li> <li>• Vorgeschichte eines krankhaften Drogen- oder Alkoholmissbrauchs innerhalb von 12 Monaten vor dem</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening, Beurteilung durch den Prüfarzt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiver Test auf chronische HBV-Infektion Patienten mit okkult oder früherer HBV-Infektion konnten eingeschlossen werden, falls keine HBV-DNA nachweisbar war, sofern sie mit einem monatlichen DNA-Test einverstanden waren. Patienten mit schützendem HBsAb-Titer nach einer Impfung oder mit einer ausgeheilten Hepatitis B waren für die Studie geeignet.</li> <li>• Positiver Test auf Hepatitis C Patienten mit positivem HCV-Antikörpertest waren nur für die Studie geeignet, falls die PCR für HCV-RNA negativ war.</li> <li>• Patienten mit HIV oder HTLV-1 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In Ländern mit obligatorischen Tests durch Gesundheitsbehörden wurden HIV-Tests durchgeführt.</li> <li>○ HTLV-Tests waren gefordert bei Patienten aus endemischen Ländern (Japan, karibische Länder, Südamerika, Zentralamerika, Subsahara-Afrika und Melanesien).</li> </ul> </li> <li>• Schwerwiegende Erkrankung oder Anomalie in klinischen Tests, welche nach Meinung des Prüfarztes die sichere Teilnahme und die Beendigung der Studie gefährden könnte.</li> <li>• Patienten, welche die folgenden Medikamenten erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Starke und moderate CYP3A-Hemmer innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments</li> <li>○ Starke und moderate CYP3A-Induktoren innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments</li> <li>○ Verzehr von Grapefruit, Grapefruitprodukten, Pomeranze oder Sternfrucht innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments und während der gesamten Venetoclax-Therapie</li> </ul> </li> <li>• Unfähigkeit, eine große Anzahl an Tabletten zu schlucken</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 130 Zentren in 21 Ländern (Australien, Neuseeland,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Österreich, Bulgarien, Kroatien, Estland, Polen, Rumänien, Russland, Argentinien, Brasilien, Kanada, Mexiko, Vereinigte Staaten, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg Venetoclax täglich/orale Tablette/12 Zyklen (28 Tage pro Zyklus). Patienten durchliefen eine Ramp-up-Phase, beginnend an Tag 22 von Zyklus 1 mit einer Dosis von 20 mg, darauf folgender schrittweiser Aufdosierung bis zu einer Zieldosis von 400 mg (ab Tag 22 von Zyklus 2.</li> <li>• 1.000 mg Obinutuzumab an Tag 1, 8 und 15 von Zyklus 1, Tag 1 und 15 von Zyklus 2-6/ intravenöse Infusion/ 6 Zyklen</li> </ul> <u>Vergleichstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obinutuzumab (dieselbe Dosierung wie oben) + Chlorambucil 0,5 mg/kg an Tag 1 und 15 von Zyklus 1-12/oral/ 12 Zyklen</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vom Prüfarzt bewertetes PFS, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Progression oder eines Rezidivs oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat.</li> </ul> <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS basierend auf IRC-Bewertung</li> <li>• ORR bei der Untersuchung zum Abschluss der Behandlung</li> <li>• CR-Rate bei der Untersuchung zum Abschluss der Behandlung</li> <li>• MRD-Ansprechrage, gemessen im peripheren Blut und Knochenmark bei der Untersuchung zum Abschluss der Behandlung, beides gemessen mittels ASO-PCR</li> <li>• ORR bei der Untersuchung zum Abschluss der Kombinationstherapie</li> <li>• MRD-Ansprechrage gemessen im peripheren Blut und Knochenmark bei der Untersuchung zum Abschluss der Kombinationstherapie, beides gemessen mittels ASO-PCR</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MRD-Ansprechrage bei Patienten mit CR</li> <li>• Gesamtüberleben, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglichem Grund</li> <li>• Gesamtansprechdauer, definiert als die Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines dokumentierten Gesamtansprechens bis zum ersten Auftreten einer Progression, festgestellt durch den Prüfarzt, oder Tod aus jeglichem Grund</li> <li>• Bestes erreichtes Ansprechen bis zur und einschließlich der Untersuchung zum Abschluss der Behandlung</li> <li>• EFS, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression/-rezidiv gemäß Prüfarztbewertung, Tod aus jeglichem Grund oder Beginn einer neuen Leukämiebehandlung</li> <li>• Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der ersten Einnahme von anti-leukämischen Arzneimitteln oder Tod aus jeglichem Grund</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Schätzung der Anzahl an Ereignissen, welche benötigt werden, um Wirksamkeit bezüglich des PFS zu zeigen, basierte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Log-Rank-Test zu einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05</li> <li>• Medianes PFS für Clb-Obi (27 Monate)</li> <li>• 80 % Power, um beim Vergleich des Ven-Obi-Arms vs. Clb-Obi ein HR = 0,65 zu zeigen, mit einer Erhöhung des medianen PFS für Ven-Obi auf 41,5 Monate</li> <li>• Exponentiell verteiltes PFS</li> <li>• Jährliche Drop-out-Rate von 10 %</li> <li>• Eine Interimsanalyse für die Wirksamkeit nach 75 % der PFS-Ereignisse, bei Benutzung einer Grenze entsprechend der Fehlerfunktion der <math>\gamma</math> Familie mit Parameter <math>\gamma = -9,21</math></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Basierend auf diesen Annahmen ist eine Anzahl von 170 PFS-Ereignissen für die finale Analyse des PFS nötig. Die minimale nachweisbare Differenz zur finalen Analyse entspricht ungefähr einem HR = 0,74.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse wurde nach 110 PFS-Ereignissen (65 % der PFS-Ereignisse) durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IXRS
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Teilnehmer wurden stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binet-Stadium (A, B oder C)</li> <li>• Geografischer Region (US/Kanada/Zentralamerika; Australien/Neuseeland; Westeuropa; Zentral- und Osteuropa; oder Lateinamerika)</li> </ul> Randomisierungsverhältnis 1:1
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelte sich um eine offene Studie.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungssystem mit IXRS
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) Beurteilung durch Prüfarzt: nein Beurteilung durch IRC: ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Vergleich der Behandlungen wird anhand eines zweiseitigen Log-Rank-Tests durchgeführt, stratifiziert nach Binet-Stadium. Falls die Nullhypothese abgelehnt wird und das beobachtete HR vorteilhaft für den Ven-Obi-Therapiearm ist, dann wird daraus gefolgert, dass Ven-Obi das Risiko für PFS-Ereignisse im Vergleich zu Clb-Obi signifikant verringert. Ein zweiseitiger, nicht

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>stratifizierter Log-Rank-Test wird durchgeführt, um die primäre Analyse zu stützen. Das mediane PFS und die 95 %-Konfidenzgrenzen werden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, wobei die Kaplan-Meier-Überlebenskurve gezeigt wird, um eine visuelle Beschreibung zu liefern. PFS-Raten für 1, 2 und 3 Jahre nach Randomisierung mit 95 %-KI werden berichtet. Schätzungen des Behandlungseffekts werden anhand von Hazard-Ratios mit 95 %-KI durchgeführt, geschätzt anhand einer Cox-Proportional-Hazard-Analyse, stratifiziert nach Binet-Stadium. Die primäre Analyse für die FDA basiert auf der Bewertung des PFS durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC). Sekundäre Time-to-Event-Ereigniszeitanalysen wurden wie die primären Analysen durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen von PFS nach Prüfarzt, PFS nach IRC, MRD, ORR, CR und OS wurden unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt, um interne Konsistenz zu zeigen. Die Odds-Ratios des Ansprechens und ihre 95 %-KI, HR von Time-to-Event-Endpunkten und deren 95 %-KI sowie die Fallzahlen wurden für jede der folgenden Subgruppen separat in Forest Plots berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline-Charakteristika</li> <li>• Stratifizierungsfaktoren.</li> </ul> <p>Die Studie ist auf die ITT-Population ausgerichtet, weshalb alle Subgruppenanalysen nur explorativ waren. Zusätzliche Subgruppenanalysen konnten je nach Bedarf durchgeführt werden.</p>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p><u>Therapie:</u></p> <p>a) 216</p> <p>b) 214</p> <p>c) 214</p> <p><u>Vergleichstherapie:</u></p> <p>a) 216</p> <p>b) 212</p> <p>c) 212</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (89)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten (Safety-Run-in-Phase): 24. Dezember 2014 Aufnahme des ersten Patienten (Hauptrandomisierungs-Phase): 07. August 2015 Cut-off-Datum erster Datenschnitt: 17. August 2018 Cut-off-Datum zweiter Datenschnitt: 17. Januar 2019 Cut-off-Datum dritter Datenschnitt: 23. August 2019
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
<p>a: nach CONSORT 2010</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; ASO-PCR: allelspezifische Oligonukleotid-Polymerase-Kettenreaktion; AST: Aspartat-Aminotransferase; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CrCl: Kreatinin-Clearance; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EFS: ereignisfreies Überleben; FDA: U.S. Food and Drug Administration; HBsAb: Hepatitis B surface antibody; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard-Ratio; HTLV-1: Humanes T-Zell-Leukämie-Virus 1; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; IXRS: Interaktives stimm/web-basiertes System; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: progressionsfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

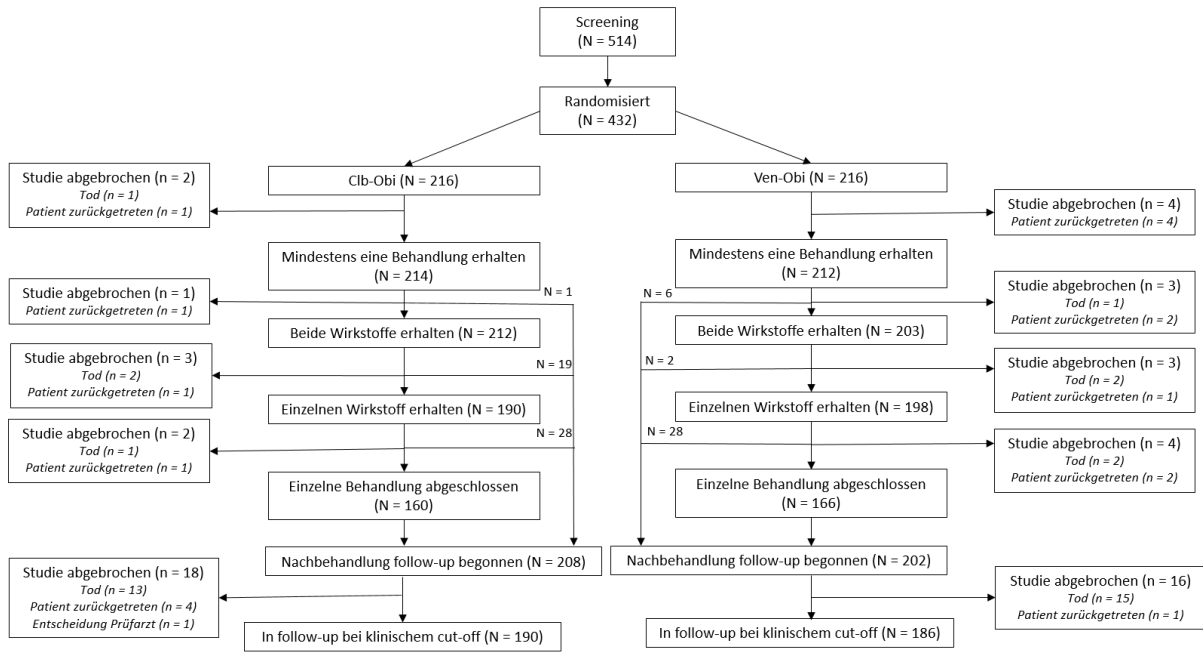


Abbildung 210: Flow-Chart für den Patientenfluss

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Studie: CLL14

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

A: Abschnitt 3 Study Design

B: Abschnitt 3.1 Overall Study Design

C: Abschnitt 3.1 Randomization Specifications

---

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IXRS) durchgeführt.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

C: Abschnitt 3.1 Randomization Specifications

---

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IXRS) durchgeführt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Abschnitt 3 Study Design

B: Abschnitt 3.1 Overall Study Design

C: Abschnitt 2 Study Design

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IXRS) durchgeführt.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Abschnitt 3 Study Design

B: Abschnitt 3.1 Overall Study Design

C: Abschnitt 2 Study Design

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A: Abschnitt 3 Study Design

B: Abschnitt 3.1 Overall Study Design

C: Abschnitt 2 Study Design

---

Es handelt sich um eine offene Studie

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**



**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

---

Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wird eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt.

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (nach Prüfarzt)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Trotz des offenen Studiendesigns ist ein Einfluss der potenziell subjektiven Bewertung des Progresses sehr unwahrscheinlich.

**Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie -Behandlung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung als hoch eingestuft.

**Endpunkt: MRD-Negativität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Da es sich beim Endpunkt MRD-Negativität um einen objektiv gemessenen Parameter handelt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MRD-Negativität als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft.



Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Ergänzende Daten zur Studie CLL14****Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>Anhang 4-G1: Datenschnitt August 2018.....</b>	<b>704</b>
Anhang 4-G1.1: Non-FCR Population.....	704
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study.....	704
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Combination Treatment) .....	706
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Single Treatments) .....	707
Observation time for B-Symptoms .....	708
Summary of Overall Survival .....	709
Summary of Overall Survival - Subgroup analysis .....	710
Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment.....	712
Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Sub- group analysis .....	713
Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment .....	715
Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment - Subgroup ana- lysis .....	716
Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment.....	718
Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis.....	719
Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment .....	721
Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis .....	722
MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR ...	724
MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis .....	725
MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR.....	727
MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis .....	728
Occurrence of B-Symptoms over time.....	730
Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) .....	732
Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	733
Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) .....	735
Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	736



Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) .....	738
Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	739
Compliance by Visit - EORTC-QLQ-C30 .....	741
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores .....	742
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores.....	757
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis.....	772
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores	802
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis .....	817
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores	847
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis .....	862
Compliance by Visit - MDASI-CLL .....	892
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores .....	893
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores .....	896
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis .....	899
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores.....	905
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	908
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores .....	914
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	917
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores.....	923
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	926
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores .....	932
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	935
Compliance by Visit - EQ-5D.....	941
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EQ-5D VAS .....	942
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS .....	943

Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D	
VAS - Subgroup analysis .....	944
Summary of Time to $\geq 7$ Point Improvement - EQ-5D VAS .....	946
Summary of Time to $\geq 7$ Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	947
Summary of Time to $\geq 7$ Point Deterioration - EQ-5D VAS .....	949
Summary of Time to $\geq 7$ Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	950
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EQ-5D VAS .....	952
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	953
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EQ-5D VAS .....	955
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	956
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event .....	958
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis .....	959
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event .....	961
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis .....	962
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ .....	964
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	965
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $< 3$ .....	967
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $< 3$ - Subgroup analysis .....	968
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug .....	970
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis .....	971
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs .....	973
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis .....	974
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event .....	976
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis .....	977
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) .....	979
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis .....	980
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ .....	982
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	983
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ .....	985
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	986

Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy .....	988
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis .....	989
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection.....	991
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection - Subgroup analysis.....	992
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection.....	994
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis .....	995
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome .....	997
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis .....	998
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction .....	1000
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis .....	1001
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 10\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1003
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 10\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm) - Subgroup analysis.....	1036
Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1042
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Gra- de $\geq 3$ by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1049
Anhang 4-G1.2: Non-CIT Population.....	1067
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study.....	1067
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Combination Treatment) .....	1069
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Single Treatments) .....	1070
Observation time for B-Symptoms .....	1071
Summary of Overall Survival .....	1072
Summary of Overall Survival - Subgroup analysis .....	1073
Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment.....	1075

Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis .....	1076
Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment .....	1078
Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment - Subgroup analysis .....	1079
Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment.....	1081
Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis.....	1082
Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment .....	1084
Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis .....	1085
MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR ...	1087
MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis .....	1088
MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR.....	1090
MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis .....	1091
Occurrence of B-Symptoms over time.....	1093
Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) .....	1095
Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	1096
Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) .....	1098
Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	1099
Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) .....	1101
Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	1102
Compliance by Visit - EORTC-QLQ-C30 .....	1104
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores .....	1105
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores.....	1120
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis.....	1135
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores	1165
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1180
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores	1210

Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1225
Compliance by Visit - MDASI-CLL .....	1255
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores .....	1256
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDASI- CLL Subscale Scores .....	1259
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDASI- CLL Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1262
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores .....	1268
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Sub- group analysis .....	1271
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores .....	1277
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Sub- group analysis .....	1280
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores .....	1286
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Sub- group analysis .....	1289
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores .....	1295
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Sub- group analysis .....	1298
Compliance by Visit - EQ-5D .....	1304
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EQ-5D VAS .....	1305
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS .....	1306
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	1307
Summary of Time to $\geq 7$ Point Improvement - EQ-5D VAS .....	1309
Summary of Time to $\geq 7$ Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	1310
Summary of Time to $\geq 7$ Point Deterioration - EQ-5D VAS .....	1312
Summary of Time to $\geq 7$ Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	1313
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EQ-5D VAS .....	1315
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	1316
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EQ-5D VAS .....	1318
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	1319
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event .....	1321
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis .....	1322
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event .....	1324
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis .....	1325
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ .....	1327

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	1328
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $< 3$ .....	1330
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $< 3$ - Subgroup analysis .....	1331
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug .....	1333
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis .....	1334
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs .....	1336
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis.....	1337
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event.....	1339
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis.....	1340
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) .	1342
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis .....	1343
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ .....	1345
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	1346
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ .....	1348
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	1349
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy .....	1351
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis .....	1352
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection.....	1354
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection - Subgroup analysis.....	1355
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection .....	1357
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis .....	1358
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome .....	1360
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis .....	1361

Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction .....	1363
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis .....	1364
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 10\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1366
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 10\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm) - Subgroup analysis.....	1402
Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1404
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Gra- de $\geq 3$ by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1414
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Gra- de $\geq 3$ by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm) - Subgroup analysis .....	1431
<b>Anhang 4-G2: Datenschnitt Januar 2019.....</b>	<b>1433</b>
Anhang 4-G2.1: Non-FCR Population.....	1433
Overall Survival.....	1433
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event .....	1435
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event .....	1436
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ .....	1437
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $< 3$ .....	1438
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug .....	1439
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs .....	1440
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event.....	1441
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) .	1442
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ .....	1443
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ .....	1444
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy .....	1445
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection.....	1446
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection.....	1447

Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome .....	1448
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction .....	1449
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 10\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1450
Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1483
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Gra- de $\geq 3$ by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1490
Anhang 4-G2.2: Non-CIT Population.....	1508
Overall Survival.....	1508
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event .....	1510
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event .....	1511
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ .....	1512
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $< 3$ .....	1513
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug .....	1514
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs .....	1515
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event.....	1516
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) .	1517
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ .....	1518
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ .....	1519
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy .....	1520
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection.....	1521
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection.....	1522
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome .....	1523
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction .....	1524
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 10\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1525



Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1562
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1572
<b>Anhang 4-G3: Datenschnitt August 2019</b> .....	<b>1589</b>
Anhang 4-G3.1: Non-FCR Population.....	1589
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study.....	1589
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Combination Treatment) .....	1591
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Single Treatments) .....	1592
Observation time for B-Symptoms .....	1593
Summary of Overall Survival .....	1594
Summary of Overall Survival - Subgroup analysis .....	1595
Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment.....	1597
Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis .....	1598
Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment .....	1600
Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment.....	1601
Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis.....	1602
Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment .....	1604
Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis .....	1605
MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR ...	1607
MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis .....	1608
MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR.....	1610
MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis .....	1611
Occurrence of B-Symptoms over time.....	1613
Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) .....	1616
Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	1617
Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) .....	1619
Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	1620

Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) .....	1622
Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	1623
Compliance by Visit - EORTC-QLQ-C30 .....	1625
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores .....	1626
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores.....	1641
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis.....	1656
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores	1686
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1701
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores	1731
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1746
Compliance by Visit - MDASI-CLL .....	1776
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores .....	1777
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores .....	1780
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1783
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores.....	1789
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1792
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores .....	1798
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1801
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores.....	1807
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1810
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores .....	1816
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	1819
Compliance by Visit - EQ-5D.....	1825
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EQ-5D VAS .....	1826
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS .....	1827

Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D	
VAS - Subgroup analysis .....	1828
Summary of Time to $\geq 7$ Point Improvement - EQ-5D VAS .....	1830
Summary of Time to $\geq 7$ Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	1831
Summary of Time to $\geq 7$ Point Deterioration - EQ-5D VAS .....	1833
Summary of Time to $\geq 7$ Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	1834
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EQ-5D VAS .....	1836
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	1837
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EQ-5D VAS .....	1839
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	1840
Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade $\geq 3$ ) by SOC and PT .....	1842
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event .....	1849
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis .....	1850
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event .....	1852
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis .....	1853
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ .....	1855
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	1856
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $< 3$ .....	1858
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $< 3$ - Subgroup analysis .....	1859
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug .....	1861
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis .....	1862
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs .....	1864
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis .....	1865
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event .....	1867
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis .....	1868
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) .....	1870
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis .....	1871
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ .....	1873
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	1874
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ .....	1876
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	1877

Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy .....	1879
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis .....	1880
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection.....	1882
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection - Subgroup analysis.....	1883
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection.....	1885
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis .....	1886
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome .....	1888
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis .....	1889
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction .....	1891
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis .....	1892
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 10\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1894
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 10\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm) - Subgroup analysis.....	1927
Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1933
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Gra- de $\geq 3$ by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	1941
Anhang 4-G3.2: Non-CIT Population.....	1959
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study.....	1959
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Combination Treatment) .....	1961
Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Single Treatments) .....	1962
Observation time for B-Symptoms .....	1963
Summary of Overall Survival .....	1964
Summary of Overall Survival - Subgroup analysis .....	1965
Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment.....	1967

Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis .....	1968
Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment .....	1970
Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment.....	1971
Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis.....	1972
Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment .....	1974
Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis .....	1975
MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR ...	1977
MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis .....	1978
MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR.....	1980
MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis .....	1981
Occurrence of B-Symptoms over time.....	1983
Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) .....	1986
Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	1987
Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) .....	1989
Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	1990
Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) .....	1992
Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis .....	1993
Compliance by Visit - EORTC-QLQ-C30 .....	1995
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores .....	1996
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores.....	2011
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis.....	2026
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores	2056
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis .....	2071
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores	2101
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis .....	2116
Compliance by Visit - MDASI-CLL .....	2146

Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores .....	2147
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores .....	2150
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis .....	2153
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores .....	2159
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	2162
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores .....	2168
Summary of Time to $\geq 0.98$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	2171
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores .....	2177
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	2180
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores .....	2186
Summary of Time to $\geq 1.21$ Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis .....	2189
Compliance by Visit - EQ-5D .....	2195
Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EQ-5D VAS .....	2196
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS .....	2197
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	2198
Summary of Time to $\geq 7$ Point Improvement - EQ-5D VAS .....	2200
Summary of Time to $\geq 7$ Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	2201
Summary of Time to $\geq 7$ Point Deterioration - EQ-5D VAS .....	2203
Summary of Time to $\geq 7$ Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	2204
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EQ-5D VAS .....	2206
Summary of Time to $\geq 10$ Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	2207
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EQ-5D VAS .....	2209
Summary of Time to $\geq 10$ Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis .....	2210
Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade $\geq 3$ ) by SOC and PT .....	2212
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event .....	2222
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis .....	2223
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event .....	2225
Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis .....	2226
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ .....	2228
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	2229
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade $< 3$ .....	2231

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis .....	2232
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug .....	2234
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis .....	2235
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs .....	2237
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis.....	2238
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event.....	2240
Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis.....	2241
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) .	2243
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis .....	2244
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ .....	2246
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	2247
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ .....	2249
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade $\geq 3$ - Subgroup analysis .....	2250
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy .....	2252
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis .....	2253
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection.....	2255
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infection - Subgroup analysis.....	2256
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection.....	2258
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis .....	2259
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome .....	2261
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis .....	2262
Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction .....	2264

Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade $\geq 3$ Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis .....	2265
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 10\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	2267
Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm).....	2306
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Gra- de $\geq 3$ by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm) .....	2317
Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Gra- de $\geq 3$ by SOC and PT (incidence in either arm $\geq 5\%$ or both incidence $\geq 1\%$ and $\geq 10$ patients affected in either arm) - Subgroup analysis .....	2334



**Anhang 4-G1: Datenschnitt August 2018**

**Anhang 4-G1.1: Non-FCR Population**

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

Table 14.P2.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study  
 Intent-to-Treat Population

Status	VEN+G (N=71)	GClb (N=77)	All Patients (N=148)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients in follow-up	63 (88.73)	72 (93.51)	135 (91.22)
Discontinued study	8 (11.27)	5 (6.49)	13 (8.78)
Death	7 (87.50)	1 (20.00)	8 (61.54)
Physician Decision	0	1 (20.00)	1 (7.69)
Withdrawal By Subject	1 (12.50)	3 (60.00)	4 (30.77)

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.1.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Combination Treatment)  
 Intent-to-Treat Population

Status	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)	All Patients (N=148)
	n (%)	n (%)	n (%)
Completed both treatments	54 (85.71)	55 (88.71)	109 (87.20)
Discontinued both treatments	9 (14.29)	7 (11.29)	16 (12.80)

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

Table 14.P2.1.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Single Treatments)  
 Intent-to-Treat Population

Treatment Reason for Discontinuation	VEN+G (N=71)	GClb (N=77)	All Patients (N=148)
	n (%)	n (%)	n (%)
Venetoclax treatment discontinuation	9 (100.0)		9 (56.25)
Adverse Event	2 (22.22)		2 (22.22)
Other	2 (22.22)		2 (22.22)
Progression Of Disease	1 (11.11)		1 (11.11)
Withdrawal By Subject	4 (44.44)		4 (44.44)
Obinutuzumab treatment discontinuation	9 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)
Adverse Event	2 (22.22)	5 (71.43)	7 (43.75)
Other	1 (11.11)	0	1 ( 6.25)
Physician Decision	1 (11.11)	0	1 ( 6.25)
Progression Of Disease	1 (11.11)	0	1 ( 6.25)
Withdrawal By Subject	4 (44.44)	2 (28.57)	6 (37.50)
Chlorambucil treatment discontinuation		7 (100.0)	7 (43.75)
Adverse Event		5 (71.43)	5 (71.43)
Withdrawal By Subject		2 (28.57)	2 (28.57)

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

Table 14.P2.1.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Observation time for B-Symptoms  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)	All Patients (N=148)
Observation time (months)	n (missing)	71 (0)	77 (0)	148 (0)
	Mean (SD)	24.99 (7.94)	24.50 (8.34)	24.74 (8.13)
	Median	26.68	26.97	26.83
	Q1, Q3	25.53, 29.21	23.03, 29.11	24.56, 29.16
	Min, Max	0.00, 34.43	0.07, 35.06	0.00, 35.06

Observation time is calculated from date of randomization to date of last assessment.  
 n=Number of Patients with non-missing values; SD=Standard Deviation; Q1=25%-Quartile; Q3=75%-Quartile; Min=Minimum; Max=Maximum.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Overall Survival  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 9.9)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 90.1)	76 ( 98.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	98.57 (95.79, 100.0)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	97.14 (93.24, 100.0)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	94.29 (88.85, 99.72)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	92.86 (86.82, 98.89)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	90.28 (82.58, 97.98)	98.68 (96.12, 100.0)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	7.035	
95% CI	0.862, 57.401	
p-value	0.0340	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	7.502	
95% CI	0.923, 61.006	
p-value	0.0265	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	2/ 48 ( 4.2)	NE ( NE , NE )	1/ 50 ( 2.0)	NE ( NE , NE )	1.99 (0.18, 21.9)	0.5680	0.9940
>= 75 years	5/ 23 ( 21.7)	NE (30.6, NE )	0/ 27 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Gender							
male	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	1/ 48 ( 2.1)	NE ( NE , NE )	5.57 (0.65, 47.7)	0.0774	0.9938
female	2/ 28 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	0/ 29 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 8.2, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9959
no	6/ 67 ( 9.0)	NE ( NE , NE )	1/ 73 ( 1.4)	NE ( NE , NE )	6.64 (0.80, 55.1)	0.0428	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)	NE ( NE , NE )	0/ 31 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9954
no	4/ 43 ( 9.3)	NE ( NE , NE )	1/ 46 ( 2.2)	NE ( NE , NE )	4.16 (0.46, 37.3)	0.1664	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	2.85 (0.26, 31.4)	0.3712	0.9949
no	5/ 62 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	0/ 63 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Race Group 2							
white	7/ 61 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	0/ 71 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	NE
TLS risk category							
low	5/ 15 ( 33.3)	NE (28.5, NE )	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
medium	2/ 51 ( 3.9)	NE ( NE , NE )	1/ 57 ( 1.8)	NE ( NE , NE )	2.19 (0.20, 24.1)	0.5121	
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	0/ 16 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9949
> 6	6/ 60 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1/ 61 ( 1.6)	NE ( NE , NE )	5.75 (0.69, 47.8)	0.0670	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	4/ 43 ( 9.3)	NE ( NE , NE )	0/ 43 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9947
>= 70 mL/min	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1/ 34 ( 2.9)	NE ( NE , NE )	3.89 (0.40, 37.4)	0.2042	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	0/ 18 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Del (13q)	5/ 39 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	1/ 32 ( 3.1)	NE ( NE , NE )	3.89 ( 0.45, 33.4)	0.1818	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/ 41 ( 7.3)	NE ( NE , NE )	0/ 33 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9957
> 3.5 mg/L	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1/ 41 ( 2.4)	NE ( NE , NE )	5.76 ( 0.64, 51.6)	0.0762	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	0/ 40 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
1	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	0/ 24 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
>=2	2/ 8 ( 25.0)	30.6 ( 30.6, NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	4.18 ( 0.36, 48.0)	0.2158	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	0/ 20 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
Stage B	0/ 23 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 21 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Stage C	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	1/ 36 ( 2.8)	NE ( NE , NE )	6.50 ( 0.78, 54.0)	0.0459	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	0/ 27 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)	28.5 ( 15.0, NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Western Europe	4/ 36 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1/ 29 ( 3.4)	NE ( NE , NE )	3.14 ( 0.35, 28.1)	0.2796	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	3/ 30 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	0/ 36 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1.08 ( 0.07, 17.4)	0.9542	
>= 6 years	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	0/ 20 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.7)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 87.3)	65 ( 84.4)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (30.6, NE)	NE (26.8, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.67 (90.88, 100.0)	98.61 (95.91, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.20 (88.68, 99.72)	98.61 (95.91, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	91.26 (84.57, 97.94)	92.95 (87.00, 98.91)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	89.78 (82.61, 96.96)	87.21 (79.40, 95.02)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	86.33 (76.76, 95.90)	80.97 (71.01, 90.93)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.748	
95% CI	0.304, 1.840	
p-value	0.5263	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.784	
95% CI	0.330, 1.861	
p-value	0.5799	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	2/ 48 ( 4.2)	NE ( NE , NE )	9/ 50 ( 18.0)	NE ( NE , NE )	0.20 (0.04, 0.93)	0.0231	0.0084
>= 75 years	7/ 23 ( 30.4)	30.6 (28.5, NE )	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3.10 (0.80, 12.0)	0.0847	
Gender							
male	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	8/ 48 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.65 (0.21, 2.01)	0.4535	0.6436
female	4/ 28 ( 14.3)	NE (28.5, NE )	4/ 29 ( 13.8)	NE ( NE , NE )	1.07 (0.26, 4.34)	0.9247	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.1, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9913
no	8/ 67 ( 11.9)	NE ( NE , NE )	12/ 73 ( 16.4)	NE ( NE , NE )	0.71 (0.29, 1.75)	0.4587	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)	NE ( NE , NE )	7/ 31 ( 22.6)	NE ( NE , NE )	0.45 (0.12, 1.73)	0.2325	0.2870
no	6/ 43 ( 14.0)	NE (30.6, NE )	5/ 46 ( 10.9)	NE ( NE , NE )	1.26 (0.38, 4.12)	0.7041	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)	NE (17.1, NE )	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.21, 7.79)	0.7839	0.5365
no	7/ 62 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	9/ 63 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.74 (0.27, 1.98)	0.5412	
Race Group 2							
white	8/ 61 ( 13.1)	NE (30.6, NE )	11/ 71 ( 15.5)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.34, 2.07)	0.6951	NE
TLS risk category							
low	5/ 15 ( 33.3)	28.5 (28.5, 30.6)	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	6.06 (0.69, 53.3)	0.0673	0.2228
medium	4/ 51 ( 7.8)	NE ( NE , NE )	8/ 57 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.16, 1.78)	0.2984	
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE (17.1, NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	3/ 11 ( 27.3)	NE (10.9, NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	4.47 (0.46, 43.1)	0.1563	0.0589
> 6	6/ 60 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	11/ 61 ( 18.0)	NE ( NE , NE )	0.50 (0.19, 1.36)	0.1672	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	6/ 43 ( 14.0)	NE (30.6, NE )	6/ 43 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.31, 3.03)	0.9677	0.6511
>= 70 mL/min	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.16, 2.53)	0.5133	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.3, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (17.1, NE )	1.45 (0.13, 16.1)	0.7629	0.9543
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.41 (0.04, 4.01)	0.4290	
Del (13q)	6/ 39 ( 15.4)	NE (30.6, NE )	6/ 32 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.26, 2.49)	0.7043	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	5/ 41 ( 12.2)	30.6 (30.6, NE )	2/ 33 ( 6.1)	NE ( NE , NE )	2.05 (0.40, 10.6)	0.3806	0.2186
> 3.5 mg/L	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	0.60 (0.18, 1.94)	0.3865	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	2/ 40 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.18, 9.08)	0.8072	0.1427
1	5/ 37 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE (25.9, NE )	0.36 (0.12, 1.07)	0.0552	
>=2	2/ 8 ( 25.0)	30.6 ( NE , NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	4.01 (0.35, 45.3)	0.2270	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.44 (0.05, 4.27)	0.4704	0.1576
Stage B	1/ 23 ( 4.3)	NE ( NE , NE )	5/ 21 ( 23.8)	NE (27.2, NE )	0.17 (0.02, 1.43)	0.0629	
Stage C	7/ 34 ( 20.6)	NE (30.6, NE )	4/ 36 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.73 (0.50, 5.92)	0.3781	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.8452
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)	NE (30.6, NE )	4/ 27 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	0.27 (0.03, 2.47)	0.2160	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)	28.5 (15.0, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (18.5, NE )	1.29 (0.17, 9.82)	0.8049	
Western Europe	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	5/ 29 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.30, 3.22)	0.9720	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	4/ 30 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	5/ 36 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.27, 3.76)	0.9902	0.5234
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)	30.6 ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.29 (0.03, 2.59)	0.2371	
>= 6 years	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	1.09 (0.24, 4.86)	0.9127	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.7)	14 ( 18.2)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 87.3)	63 ( 81.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	30.6 (30.6, NE )	NE (26.0, NE )
Median (95% CI)	NE (30.6, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.67 (90.88, 100.0)	97.30 (93.60, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.20 (88.68, 99.72)	97.30 (93.60, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	91.26 (84.57, 97.94)	91.72 (85.36, 98.07)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	89.71 (82.48, 96.94)	86.05 (78.02, 94.08)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	85.81 (75.63, 95.99)	77.60 (66.86, 88.34)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.675	
95% CI	0.285, 1.603	
p-value	0.3707	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.677	
95% CI	0.293, 1.563	
p-value	0.3575	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	3/ 48 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	11/ 50 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	0.25 (0.07, 0.90)	0.0222	0.0150
>= 75 years	6/ 23 ( 26.1)	30.6 (28.5, NE )	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2.58 (0.64, 10.4)	0.1645	
Gender							
male	6/ 43 ( 14.0)	NE (30.6, NE )	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	0.73 (0.26, 2.05)	0.5443	0.8179
female	3/ 28 ( 10.7)	NE (28.5, NE )	5/ 29 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.15, 2.63)	0.5137	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.1, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9908
no	8/ 67 ( 11.9)	NE (30.6, NE )	14/ 73 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.26, 1.47)	0.2728	
B-Symptom Night Sweat							
yes	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	8/ 31 ( 25.8)	NE (27.2, NE )	0.54 (0.16, 1.78)	0.3021	0.6182
no	5/ 43 ( 11.6)	NE (30.6, NE )	6/ 46 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	0.86 (0.26, 2.83)	0.8080	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)	NE (17.1, NE )	3/ 14 ( 21.4)	NE (25.9, NE )	1.35 (0.22, 8.27)	0.7446	0.4015
no	7/ 62 ( 11.3)	NE (30.6, NE )	11/ 63 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	0.61 (0.23, 1.56)	0.2958	
Race Group 2							
white	9/ 61 ( 14.8)	NE (30.6, NE )	13/ 71 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.35, 1.90)	0.6328	NE
TLS risk category							
low	5/ 15 ( 33.3)	28.5 (28.5, 30.6)	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	2.24 (0.43, 11.6)	0.3227	0.3533
medium	4/ 51 ( 7.8)	NE ( NE , NE )	9/ 57 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	0.48 (0.15, 1.54)	0.2051	
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE (17.1, NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.17, 5.99)	0.9968	0.5035
> 6	7/ 60 ( 11.7)	NE (30.6, NE )	11/ 61 ( 18.0)	NE ( NE , NE )	0.59 (0.23, 1.53)	0.2743	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	6/ 43 ( 14.0)	NE (30.6, NE )	8/ 43 ( 18.6)	NE ( NE , NE )	0.75 (0.26, 2.17)	0.5985	0.8291
>= 70 mL/min	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.16, 2.53)	0.5133	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (17.1, NE )	1.45 (0.13, 16.1)	0.7629	0.8827
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE, NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)	NE (28.5, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE (27.2, NE )	0.31 (0.03, 2.82)	0.2747	
Del (13q)	6/ 39 ( 15.4)	30.6 (30.6, NE )	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE, NE )	0.69 (0.23, 2.05)	0.5002	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	4/ 41 ( 9.8)	30.6 (30.6, NE )	2/ 33 ( 6.1)	NE ( NE, NE )	1.64 (0.30, 8.97)	0.5647	0.3498
> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE, NE )	11/ 41 ( 26.8)	NE ( NE, NE )	0.63 (0.22, 1.82)	0.3909	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE, NE )	4/ 40 ( 10.0)	NE ( NE, NE )	0.70 (0.13, 3.80)	0.6739	0.2263
1	5/ 37 ( 13.5)	NE ( NE, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE (25.9, NE )	0.37 (0.12, 1.09)	0.0602	
>=2	2/ 8 ( 25.0)	30.6 ( NE, NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE, NE )	3.46 (0.31, 38.3)	0.2812	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE, NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE, NE )	0.44 (0.05, 4.27)	0.4704	0.2633
Stage B	1/ 23 ( 4.3)	NE ( NE, NE )	5/ 21 ( 23.8)	NE (27.2, NE )	0.16 (0.02, 1.40)	0.0587	
Stage C	7/ 34 ( 20.6)	NE (30.6, NE )	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE, NE )	1.18 (0.40, 3.52)	0.7641	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (25.9, NE )	NE	NE	0.9360
Central and Eastern Europe	2/ 20 ( 10.0)	30.6 (30.6, NE )	5/ 27 ( 18.5)	NE ( NE, NE )	0.49 (0.10, 2.54)	0.3874	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)	28.5 (15.0, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (21.7, NE )	1.29 (0.17, 9.82)	0.8049	
Western Europe	5/ 36 ( 13.9)	NE ( NE, NE )	5/ 29 ( 17.2)	NE ( NE, NE )	0.79 (0.23, 2.72)	0.7021	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	5/ 30 ( 16.7)	NE (28.5, NE )	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE, NE )	0.94 (0.30, 2.97)	0.9157	0.5759
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)	30.6 ( NE, NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE, NE )	0.29 (0.03, 2.59)	0.2371	
>= 6 years	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE, NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE, NE )	0.78 (0.16, 3.85)	0.7562	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.7)	6 ( 7.8)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 87.3)	71 ( 92.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( 30.6, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.71 (90.97, 100.0)	97.39 (93.81, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.29 (88.85, 99.72)	97.39 (93.81, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	91.43 (84.87, 97.99)	97.39 (93.81, 100.0)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	90.00 (82.97, 97.03)	91.96 (85.78, 98.13)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	87.43 (78.99, 95.87)	91.96 (85.78, 98.13)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.752	
95% CI	0.619, 4.954	
p-value	0.2845	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.631	
95% CI	0.580, 4.582	
p-value	0.3490	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	3/ 48 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	5/ 50 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	0.60 (0.14, 2.50)	0.4757	0.0408
>= 75 years	6/ 23 ( 26.1)	NE (28.5, NE )	1/ 27 ( 3.7)	NE ( NE , NE )	8.64 (1.04, 72.0)	0.0166	
Gender							
male	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	3/ 48 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	1.89 (0.45, 7.91)	0.3765	0.7457
female	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.31, 6.30)	0.6536	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.1, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9913
no	8/ 67 ( 11.9)	NE ( NE , NE )	6/ 73 ( 8.2)	NE ( NE , NE )	1.47 (0.51, 4.25)	0.4710	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)	NE ( NE , NE )	2/ 31 ( 6.5)	NE ( NE , NE )	1.63 (0.27, 9.78)	0.5873	1.0000
no	6/ 43 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	4/ 46 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	1.61 (0.45, 5.72)	0.4548	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 9 ( 33.3)	NE (17.1, NE )	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	5.15 (0.54, 49.6)	0.1134	0.2285
no	6/ 62 ( 9.7)	NE ( NE , NE )	5/ 63 ( 7.9)	NE ( NE , NE )	1.18 (0.36, 3.86)	0.7878	
Race Group 2							
white	8/ 61 ( 13.1)	NE ( NE , NE )	5/ 71 ( 7.0)	NE ( NE , NE )	1.90 (0.62, 5.81)	0.2519	NE
TLS risk category							
low	5/ 15 ( 33.3)	NE (28.5, NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	4.13 (0.48, 35.4)	0.1601	0.7379
medium	4/ 51 ( 7.8)	NE ( NE , NE )	3/ 57 ( 5.3)	NE ( NE , NE )	1.51 (0.34, 6.74)	0.5883	
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (21.4, NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.44 (0.20, 10.2)	0.7131	0.9541
> 6	7/ 60 ( 11.7)	NE ( NE , NE )	4/ 61 ( 6.6)	NE ( NE , NE )	1.74 (0.51, 5.95)	0.3718	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	6/ 43 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	3/ 43 ( 7.0)	NE ( NE , NE )	1.99 (0.50, 7.97)	0.3214	0.6848
>= 70 mL/min	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 34 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.27, 6.54)	0.7332	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (21.4, NE )	NE	NE	1.0000
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	1.46 (0.09, 23.4)	0.7863	
Del (13q)	6/ 39 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 32 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	1.59 (0.40, 6.36)	0.5117	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	5/ 41 ( 12.2)	NE ( NE , NE )	0/ 33 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9924
> 3.5 mg/L	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	6/ 41 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	0.96 (0.27, 3.41)	0.9501	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	2/ 40 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1.50 (0.21, 10.7)	0.6821	0.6915
1	5/ 37 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.28, 4.86)	0.8382	
>=2	2/ 8 ( 25.0)	30.6 (30.6, NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	4.47 (0.39, 50.8)	0.1894	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.09, 22.5)	0.8078	0.9587
Stage B	0/ 23 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 21 ( 4.8)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Stage C	8/ 34 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	4/ 36 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2.23 (0.67, 7.40)	0.1796	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.8380
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	2/ 27 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	0.60 (0.05, 6.66)	0.6754	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)	28.5 (15.0, NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	4.42 (0.40, 48.9)	0.1859	
Western Europe	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	2/ 29 ( 6.9)	NE ( NE , NE )	2.47 (0.50, 12.2)	0.2526	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	3/ 30 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	4/ 36 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.20, 3.94)	0.8690	0.9765
>=3 and <6 years	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1.15 (0.16, 8.18)	0.8891	
>= 6 years	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0/ 20 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with Response, n (%)	38 ( 53.5)	28 ( 36.4)
Response, n (%)		
Complete Response (CR)	35 ( 49.3)	27 ( 35.1)
Complete Response with Incomplete Bone Marrow Recovery (CRi)	3 ( 4.2)	1 ( 1.3)
Partial Response (PR)	23 ( 32.4)	37 ( 48.1)
Stable Disease (SD)	4 ( 5.6)	2 ( 2.6)
Progressive Disease (PD)	0	2 ( 2.6)
Missing or unevaluable	6 ( 8.5)	8 ( 10.4)
Number of imputations, n (%)	6 ( 8.5)	8 ( 10.4)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	2.005	
95% CI	1.002, 4.010	
P-value	0.0493	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	2.015	
95% CI	1.044, 3.891	
P-value	0.0369	
Relative Risk	1.472	
95% CI	1.020, 2.123	
P-value	0.0387	
Risk Difference	17.157	
95% CI	0.532, 33.783	
P-value	0.0431	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRi. Responses other than CR or CRi are treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRI) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	30/ 48 ( 62.5)	16/ 50 ( 32.0)		1.95 ( 1.23, 3.09)	0.0043		0.0324
>= 75 years	8/ 23 ( 34.8)	12/ 27 ( 44.4)		0.78 ( 0.39, 1.58)	0.4929		
Gender							
male	21/ 43 ( 48.8)	17/ 48 ( 35.4)		1.38 ( 0.85, 2.25)	0.1982		0.6920
female	17/ 28 ( 60.7)	11/ 29 ( 37.9)		1.60 ( 0.92, 2.78)	0.0953		
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	1/ 4 ( 25.0)		1.00 ( 0.09, 11.03)	1.0000		0.7460
no	37/ 67 ( 55.2)	27/ 73 ( 37.0)		1.49 ( 1.03, 2.16)	0.0332		
B-Symptom Night Sweat							
yes	14/ 28 ( 50.0)	11/ 31 ( 35.5)		1.41 ( 0.77, 2.57)	0.2643		0.8578
no	24/ 43 ( 55.8)	17/ 46 ( 37.0)		1.51 ( 0.95, 2.40)	0.0801		
B-Symptom Weight Loss							
yes	5/ 9 ( 55.6)	8/ 14 ( 57.1)		0.97 ( 0.46, 2.04)	0.9405		0.2081
no	33/ 62 ( 53.2)	20/ 63 ( 31.7)		1.68 ( 1.09, 2.58)	0.0187		
Race Group 2							
white	31/ 61 ( 50.8)	26/ 71 ( 36.6)		1.39 ( 0.94, 2.06)	0.1024		NE
TLS risk category							
low	8/ 15 ( 53.3)	5/ 12 ( 41.7)		1.28 ( 0.56, 2.91)	0.5551		0.7309
medium	28/ 51 ( 54.9)	22/ 57 ( 38.6)		1.42 ( 0.94, 2.15)	0.0930		
high	2/ 5 ( 40.0)	1/ 8 ( 12.5)		3.20 ( 0.38, 26.78)	0.2833		
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)	8/ 16 ( 50.0)		0.18 ( 0.03, 1.26)	0.0837		0.0149
> 6	37/ 60 ( 61.7)	20/ 61 ( 32.8)		1.88 ( 1.25, 2.84)	0.0026		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	22/ 43 ( 51.2)	18/ 43 ( 41.9)		1.22 ( 0.77, 1.93)	0.3900		0.2676
>= 70 mL/min	15/ 27 ( 55.6)	10/ 34 ( 29.4)		1.89 ( 1.02, 3.51)	0.0445		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRI.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRI) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)		3/ 7 ( 42.9)		1.17 ( 0.32, 4.28)	0.8163	0.9675
Trisomy 12	3/ 8 ( 37.5)		3/ 12 ( 25.0)		1.50 ( 0.40, 5.65)	0.5492	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	10/ 12 ( 83.3)		9/ 18 ( 50.0)		1.67 ( 0.98, 2.82)	0.0573	
Del (13q)	19/ 39 ( 48.7)		10/ 32 ( 31.3)		1.56 ( 0.85, 2.86)	0.1513	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	21/ 41 ( 51.2)		16/ 33 ( 48.5)		1.06 ( 0.67, 1.68)	0.8157	0.0280
> 3.5 mg/L	17/ 28 ( 60.7)		10/ 41 ( 24.4)		2.49 ( 1.34, 4.61)	0.0037	
ECOG Performance Status							
0	17/ 26 ( 65.4)		14/ 40 ( 35.0)		1.87 ( 1.13, 3.10)	0.0156	0.7253
1	14/ 37 ( 37.8)		7/ 24 ( 29.2)		1.30 ( 0.61, 2.74)	0.4951	
>=2	7/ 8 ( 87.5)		7/ 13 ( 53.8)		1.63 ( 0.92, 2.87)	0.0935	
Binet Stage							
Stage A	9/ 14 ( 64.3)		10/ 20 ( 50.0)		1.29 ( 0.71, 2.31)	0.4014	0.1193
Stage B	12/ 23 ( 52.2)		11/ 21 ( 52.4)		1.00 ( 0.57, 1.75)	0.9890	
Stage C	17/ 34 ( 50.0)		7/ 36 ( 19.4)		2.57 ( 1.22, 5.42)	0.0130	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)		3/ 9 ( 33.3)		1.50 ( 0.44, 5.09)	0.5156	0.8063
Central and Eastern Europe	11/ 20 ( 55.0)		8/ 27 ( 29.6)		1.86 ( 0.92, 3.75)	0.0849	
Latin America	4/ 4 (100.0)		3/ 3 (100.0)		NE		
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)		2/ 9 ( 22.2)		1.80 ( 0.35, 9.16)	0.4788	
Western Europe	18/ 36 ( 50.0)		12/ 29 ( 41.4)		1.21 ( 0.70, 2.08)	0.4942	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	15/ 30 ( 50.0)		15/ 36 ( 41.7)		1.20 ( 0.71, 2.03)	0.4975	0.4890
>=3 and <6 years	12/ 17 ( 70.6)		7/ 20 ( 35.0)		2.02 ( 1.03, 3.95)	0.0406	
>= 6 years	11/ 24 ( 45.8)		6/ 20 ( 30.0)		1.53 ( 0.69, 3.39)	0.2981	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRI.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with Response, n (%)	52 ( 73.2)	35 ( 45.5)
Response, n (%)		
MRD Negative	52 ( 73.2)	35 ( 45.5)
MRD Assay Positive	9 ( 12.7)	31 ( 40.3)
MRD Sample Missing	10 ( 14.1)	11 ( 14.3)
Number of imputations, n (%)	10 ( 14.1)	11 ( 14.3)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	3.387	
95% CI	1.645, 6.976	
P-value	0.0009	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	3.284	
95% CI	1.646, 6.553	
P-value	0.0007	
Relative Risk	1.611	
95% CI	1.215, 2.137	
P-value	0.0009	
Risk Difference	27.785	
95% CI	11.820, 43.749	
P-value	0.0006	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>. MRD Assay Positive is treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 MRD=Minimal Residual Disease; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	38/ 48 ( 79.2)	21/ 50 ( 42.0)		1.88 ( 1.32, 2.69)	0.0005		0.1251
>= 75 years	14/ 23 ( 60.9)	14/ 27 ( 51.9)		1.17 ( 0.72, 1.91)	0.5208		
Gender							
male	30/ 43 ( 69.8)	22/ 48 ( 45.8)		1.52 ( 1.06, 2.19)	0.0241		0.6323
female	22/ 28 ( 78.6)	13/ 29 ( 44.8)		1.75 ( 1.12, 2.74)	0.0140		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	1/ 4 ( 25.0)		3.00 ( 0.50, 17.95)	0.2288		0.4813
no	49/ 67 ( 73.1)	34/ 73 ( 46.6)		1.57 ( 1.18, 2.09)	0.0019		
B-Symptom Night Sweat							
yes	23/ 28 ( 82.1)	12/ 31 ( 38.7)		2.12 ( 1.32, 3.41)	0.0019		0.1339
no	29/ 43 ( 67.4)	23/ 46 ( 50.0)		1.35 ( 0.94, 1.93)	0.0993		
B-Symptom Weight Loss							
yes	7/ 9 ( 77.8)	5/ 14 ( 35.7)		2.18 ( 0.99, 4.77)	0.0519		0.4052
no	45/ 62 ( 72.6)	30/ 63 ( 47.6)		1.52 ( 1.13, 2.06)	0.0060		
Race Group 2							
white	44/ 61 ( 72.1)	33/ 71 ( 46.5)		1.55 ( 1.16, 2.08)	0.0034		NE
TLS risk category							
low	12/ 15 ( 80.0)	7/ 12 ( 58.3)		1.37 ( 0.80, 2.36)	0.2525		0.4130
medium	38/ 51 ( 74.5)	24/ 57 ( 42.1)		1.77 ( 1.25, 2.50)	0.0012		
high	2/ 5 ( 40.0)	4/ 8 ( 50.0)		0.80 ( 0.22, 2.87)	0.7321		
CIRS-Score							
<= 6	7/ 11 ( 63.6)	7/ 16 ( 43.8)		1.45 ( 0.71, 2.97)	0.3030		0.7693
> 6	45/ 60 ( 75.0)	28/ 61 ( 45.9)		1.63 ( 1.20, 2.23)	0.0019		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	34/ 43 ( 79.1)	20/ 43 ( 46.5)		1.70 ( 1.19, 2.43)	0.0034		0.5636
>= 70 mL/min	17/ 27 ( 63.0)	15/ 34 ( 44.1)		1.43 ( 0.89, 2.30)	0.1432		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order</b>							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)		5/ 7 ( 71.4)		0.35 ( 0.06, 2.04)	0.2426	0.1841
Trisomy 12	6/ 8 ( 75.0)		8/ 12 ( 66.7)		1.13 ( 0.64, 1.98)	0.6833	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	8/ 12 ( 66.7)		7/ 18 ( 38.9)		1.71 ( 0.85, 3.47)	0.1334	
Del (13q)	32/ 39 ( 82.1)		14/ 32 ( 43.8)		1.88 ( 1.23, 2.85)	0.0033	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	32/ 41 ( 78.0)		18/ 33 ( 54.5)		1.43 ( 1.01, 2.03)	0.0456	0.3951
> 3.5 mg/L	20/ 28 ( 71.4)		16/ 41 ( 39.0)		1.83 ( 1.17, 2.87)	0.0083	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	21/ 26 ( 80.8)		22/ 40 ( 55.0)		1.47 ( 1.05, 2.06)	0.0255	0.5524
1	26/ 37 ( 70.3)		8/ 24 ( 33.3)		2.11 ( 1.15, 3.85)	0.0154	
>=2	5/ 8 ( 62.5)		5/ 13 ( 38.5)		1.63 ( 0.68, 3.89)	0.2753	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	13/ 14 ( 92.9)		12/ 20 ( 60.0)		1.55 ( 1.05, 2.28)	0.0267	0.9251
Stage B	16/ 23 ( 69.6)		9/ 21 ( 42.9)		1.62 ( 0.92, 2.85)	0.0917	
Stage C	23/ 34 ( 67.6)		14/ 36 ( 38.9)		1.74 ( 1.09, 2.79)	0.0212	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)		3/ 9 ( 33.3)		2.00 ( 0.68, 5.91)	0.2099	0.9779
Central and Eastern Europe	16/ 20 ( 80.0)		13/ 27 ( 48.1)		1.66 ( 1.06, 2.60)	0.0265	
Latin America	4/ 4 (100.0)		2/ 3 ( 66.7)		1.50 ( 0.67, 3.34)	0.3206	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)		3/ 9 ( 33.3)		1.20 ( 0.29, 4.95)	0.8008	
Western Europe	26/ 36 ( 72.2)		14/ 29 ( 48.3)		1.50 ( 0.98, 2.29)	0.0649	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	24/ 30 ( 80.0)		16/ 36 ( 44.4)		1.80 ( 1.20, 2.70)	0.0046	0.6222
>=3 and <6 years	11/ 17 ( 64.7)		10/ 20 ( 50.0)		1.29 ( 0.74, 2.27)	0.3682	
>= 6 years	17/ 24 ( 70.8)		8/ 20 ( 40.0)		1.77 ( 0.98, 3.21)	0.0598	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with Response, n (%)	37 ( 52.1)	19 ( 24.7)
Response, n (%)		
MRD Negative	37 ( 52.1)	19 ( 24.7)
MRD Assay Positive	13 ( 18.3)	36 ( 46.8)
MRD Sample Missing	21 ( 29.6)	22 ( 28.6)
Number of imputations, n (%)	21 ( 29.6)	22 ( 28.6)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	3.338	
95% CI	1.618, 6.887	
P-value	0.0011	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	3.322	
95% CI	1.655, 6.667	
P-value	0.0007	
Relative Risk	2.112	
95% CI	1.347, 3.310	
P-value	0.0011	
Risk Difference	27.437	
95% CI	11.538, 43.337	
P-value	0.0007	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>. MRD Assay Positive is treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 MRD=Minimal Residual Disease; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	28/ 48 ( 58.3)	12/ 50 ( 24.0)		2.43 ( 1.40, 4.20)	0.0015		0.3422
>= 75 years	9/ 23 ( 39.1)	7/ 27 ( 25.9)		1.51 ( 0.67, 3.41)	0.3229		
Gender							
male	22/ 43 ( 51.2)	13/ 48 ( 27.1)		1.89 ( 1.09, 3.27)	0.0230		0.5199
female	15/ 28 ( 53.6)	6/ 29 ( 20.7)		2.59 ( 1.17, 5.71)	0.0185		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	1/ 4 ( 25.0)		3.00 ( 0.50, 17.95)	0.2288		0.6895
no	34/ 67 ( 50.7)	18/ 73 ( 24.7)		2.06 ( 1.29, 3.28)	0.0024		
B-Symptom Night Sweat							
yes	16/ 28 ( 57.1)	5/ 31 ( 16.1)		3.54 ( 1.49, 8.41)	0.0041		0.1220
no	21/ 43 ( 48.8)	14/ 46 ( 30.4)		1.60 ( 0.94, 2.74)	0.0822		
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 9 ( 33.3)	3/ 14 ( 21.4)		1.56 ( 0.40, 6.08)	0.5254		0.6566
no	34/ 62 ( 54.8)	16/ 63 ( 25.4)		2.16 ( 1.34, 3.49)	0.0017		
Race Group 2							
white	31/ 61 ( 50.8)	17/ 71 ( 23.9)		2.12 ( 1.31, 3.44)	0.0022		NE
TLS risk category							
low	9/ 15 ( 60.0)	4/ 12 ( 33.3)		1.80 ( 0.73, 4.43)	0.2008		0.5343
medium	26/ 51 ( 51.0)	12/ 57 ( 21.1)		2.42 ( 1.37, 4.28)	0.0024		
high	2/ 5 ( 40.0)	3/ 8 ( 37.5)		1.07 ( 0.26, 4.31)	0.9279		
CIRS-Score							
<= 6	5/ 11 ( 45.5)	5/ 16 ( 31.3)		1.45 ( 0.55, 3.85)	0.4505		0.4034
> 6	32/ 60 ( 53.3)	14/ 61 ( 23.0)		2.32 ( 1.39, 3.90)	0.0014		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	23/ 43 ( 53.5)	11/ 43 ( 25.6)		2.09 ( 1.17, 3.74)	0.0128		0.9104
>= 70 mL/min	14/ 27 ( 51.9)	8/ 34 ( 23.5)		2.20 ( 1.09, 4.47)	0.0284		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order</b>							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)		5/ 7 ( 71.4)		0.35 ( 0.06, 2.04)	0.2426	0.1653
Trisomy 12	4/ 8 ( 50.0)		3/ 12 ( 25.0)		2.00 ( 0.60, 6.64)	0.2577	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 12 ( 41.7)		4/ 18 ( 22.2)		1.88 ( 0.63, 5.59)	0.2597	
Del (13q)	23/ 39 ( 59.0)		6/ 32 ( 18.8)		3.15 ( 1.46, 6.77)	0.0034	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	22/ 41 ( 53.7)		11/ 33 ( 33.3)		1.61 ( 0.92, 2.82)	0.0957	0.2468
> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)		8/ 41 ( 19.5)		2.75 ( 1.35, 5.59)	0.0054	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	15/ 26 ( 57.7)		13/ 40 ( 32.5)		1.78 ( 1.02, 3.09)	0.0426	0.5146
1	20/ 37 ( 54.1)		4/ 24 ( 16.7)		3.24 ( 1.26, 8.32)	0.0144	
>=2	2/ 8 ( 25.0)		2/ 13 ( 15.4)		1.63 ( 0.28, 9.36)	0.5868	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	10/ 14 ( 71.4)		7/ 20 ( 35.0)		2.04 ( 1.03, 4.04)	0.0406	0.9313
Stage B	11/ 23 ( 47.8)		5/ 21 ( 23.8)		2.01 ( 0.84, 4.82)	0.1187	
Stage C	16/ 34 ( 47.1)		7/ 36 ( 19.4)		2.42 ( 1.14, 5.15)	0.0217	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)		2/ 9 ( 22.2)		3.00 ( 0.78, 11.54)	0.1099	0.6928
Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)		5/ 27 ( 18.5)		2.70 ( 1.09, 6.67)	0.0314	
Latin America	3/ 4 ( 75.0)		2/ 3 ( 66.7)		1.13 ( 0.42, 3.00)	0.8138	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)		2/ 9 ( 22.2)		1.80 ( 0.35, 9.16)	0.4788	
Western Europe	18/ 36 ( 50.0)		8/ 29 ( 27.6)		1.81 ( 0.92, 3.56)	0.0838	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	16/ 30 ( 53.3)		11/ 36 ( 30.6)		1.75 ( 0.96, 3.17)	0.0667	0.5047
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)		5/ 20 ( 25.0)		1.88 ( 0.76, 4.68)	0.1737	
>= 6 years	13/ 24 ( 54.2)		3/ 20 ( 15.0)		3.61 ( 1.19, 10.92)	0.0229	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=71)	GClb (N=77)
		n (%)	n (%)
BASELINE	Number of patients with assessment	71	77
	Any B-Symptom	30 ( 42.3)	33 ( 42.9)
	Weight Loss	9 ( 12.7)	14 ( 18.2)
	Night Sweats	28 ( 39.4)	31 ( 40.3)
	Fever	4 ( 5.6)	4 ( 5.2)
CYCLE 2 DAY 1	Number of patients with assessment	63	72
	Any B-Symptom	11 ( 17.5)	10 ( 13.9)
	Weight Loss	1 ( 1.6)	3 ( 4.2)
	Night Sweats	11 ( 17.5)	9 ( 12.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 3 DAY 1	Number of patients with assessment	64	72
	Any B-Symptom	4 ( 6.3)	7 ( 9.7)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	1 ( 1.4)
	Night Sweats	4 ( 6.3)	5 ( 6.9)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 1.4)
CYCLE 4 DAY 1	Number of patients with assessment	63	72
	Any B-Symptom	4 ( 6.3)	3 ( 4.2)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	4 ( 6.3)	3 ( 4.2)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 5 DAY 1	Number of patients with assessment	63	72
	Any B-Symptom	4 ( 6.3)	3 ( 4.2)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	4 ( 6.3)	3 ( 4.2)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 6 DAY 1	Number of patients with assessment	62	70
	Any B-Symptom	2 ( 3.2)	6 ( 8.6)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.2)	6 ( 8.6)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 7 DAY 1	Number of patients with assessment	62	68
	Any B-Symptom	2 ( 3.2)	2 ( 2.9)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.2)	2 ( 2.9)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 8 DAY 1	Number of patients with assessment	61	67
	Any B-Symptom	2 ( 3.3)	1 ( 1.5)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.3)	1 ( 1.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 9 DAY 1	Number of patients with assessment	61	67
	Any B-Symptom	2 ( 3.3)	1 ( 1.5)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.3)	1 ( 1.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 10 DAY 1	Number of patients with assessment	60	65
	Any B-Symptom	1 ( 1.7)	1 ( 1.5)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.7)	1 ( 1.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=71)	GClb (N=77)
		n (%)	n (%)
CYCLE 11 DAY 1	Number of patients with assessment	59	63
	Any B-Symptom	1 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 12 DAY 1	Number of patients with assessment	58	62
	Any B-Symptom	2 ( 3.4)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	1 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.4)	0 ( 0.0)
	Fever	1 ( 1.7)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 3	Number of patients with assessment	65	69
	Any B-Symptom	0 ( 0.0)	1 ( 1.4)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	1 ( 1.4)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 6	Number of patients with assessment	65	67
	Any B-Symptom	1 ( 1.5)	4 ( 6.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.5)	4 ( 6.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 9	Number of patients with assessment	62	66
	Any B-Symptom	0 ( 0.0)	1 ( 1.5)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	1 ( 1.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 12	Number of patients with assessment	62	60
	Any B-Symptom	2 ( 3.2)	2 ( 3.3)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.2)	2 ( 3.3)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 1.7)
FOLLOW-UP MONTH 15	Number of patients with assessment	55	56
	Any B-Symptom	2 ( 3.6)	3 ( 5.4)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.6)	3 ( 5.4)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 18	Number of patients with assessment	32	36
	Any B-Symptom	0 ( 0.0)	1 ( 2.8)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	1 ( 2.8)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 24	Number of patients with assessment	7	7
	Any B-Symptom	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 30	Number of patients with assessment	0	1
	Any B-Symptom		0 ( 0.0)
	Weight Loss		0 ( 0.0)
	Night Sweats		0 ( 0.0)
	Fever		0 ( 0.0)

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=30)	GC1b (N=33)
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 96.7)	30 ( 90.9)
Number of censored subjects, n (%)	1 ( 3.3)	3 ( 9.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.0 ( 1.0, 1.0)	1.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.9)	1.0 ( 1.0, 1.4)
75%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 4.1)	1.9 ( 1.2, 3.0)
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	6.905 (0.000, 16.14)	6.667 (0.000, 15.59)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	3.452 (0.000, 10.10)	0.000 (0.000, 0.000)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.014	
95% CI	0.521, 1.973	
p-value	0.9566	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.872	
95% CI	0.518, 1.468	
p-value	0.6417	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=30)		GC1b (N=33)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	23/ 24 ( 95.8)	1.0 ( 1.0, 1.9)	20/ 23 ( 87.0)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.90 (0.49, 1.67)	0.7569	0.8311
>= 75 years	6/ 6 (100.0)	1.1 ( 1.0, 1.9)	10/ 10 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.2)	0.75 (0.26, 2.15)	0.6869	
Gender							
male	16/ 17 ( 94.1)	1.0 ( 1.0, 1.9)	17/ 18 ( 94.4)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.93 (0.46, 1.89)	0.9366	0.7730
female	13/ 13 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	13/ 15 ( 86.7)	1.2 ( 1.0, 1.9)	0.85 (0.38, 1.87)	0.6754	
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	1.0 ( 0.9, 4.5)	3/ 4 ( 75.0)	1.4 ( 1.2, 1.9)	0.95 (0.15, 6.00)	0.9592	0.7927
no	26/ 26 (100.0)	1.1 ( 1.0, 1.9)	27/ 29 ( 93.1)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.85 (0.49, 1.47)	0.6222	
B-Symptom Night Sweat							
yes	27/ 28 ( 96.4)	1.1 ( 1.0, 1.9)	29/ 31 ( 93.5)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.92 (0.54, 1.57)	0.7931	0.2609
no	2/ 2 (100.0)	2.5 ( 1.0, 4.1)	1/ 2 ( 50.0)	1.0 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.4795	
B-Symptom Weight Loss							
yes	8/ 9 ( 88.9)	1.5 ( 1.0, 4.1)	12/ 14 ( 85.7)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.39 (0.14, 1.12)	0.0816	0.0383
no	21/ 21 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	18/ 19 ( 94.7)	1.0 ( 1.0, 2.1)	1.35 (0.70, 2.63)	0.3104	
Race Group 2							
white	28/ 29 ( 96.6)	1.1 ( 1.0, 1.9)	30/ 32 ( 93.8)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.88 (0.52, 1.49)	0.6746	NE
TLS risk category							
low	7/ 7 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	7/ 8 ( 87.5)	1.2 ( 1.0, 3.0)	2.03 (0.59, 6.92)	0.2867	0.0906
medium	20/ 21 ( 95.2)	1.3 ( 1.0, 1.9)	20/ 22 ( 90.9)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.60 (0.32, 1.14)	0.1330	
high	2/ 2 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	3/ 3 (100.0)	2.1 ( 1.0, 2.8)	3.64 (0.31, 42.4)	0.2560	
CIRS-Score							
<= 6	3/ 3 (100.0)	1.0 ( 1.0, 4.5)	3/ 4 ( 75.0)	1.0 ( 1.0, 2.8)	0.51 (0.08, 3.23)	0.4876	0.7615
> 6	26/ 27 ( 96.3)	1.2 ( 1.0, 1.9)	27/ 29 ( 93.1)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.90 (0.52, 1.55)	0.6994	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	18/ 18 (100.0)	1.5 ( 1.0, 1.9)	15/ 17 ( 88.2)	1.0 ( 1.0, 1.2)	0.45 (0.21, 0.97)	0.0383	0.0069
>= 70 mL/min	11/ 12 ( 91.7)	1.0 ( 1.0, 1.4)	15/ 16 ( 93.8)	1.1 ( 1.0, 2.1)	2.18 (0.87, 5.42)	0.0595	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=30)		GClb (N=33)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order</b>							
Del (11q)	3/ 3 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	2/ 2 (100.0)	3.3 ( 2.8, 3.7)	28E7 (0.00, Inf)	0.0546	0.0091
Trisomy 12	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.0, 2.8)	5/ 5 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.2)	0.39 (0.07, 2.15)	0.2913	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.1, 14.7)	9/ 9 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.1)	0.35 (0.07, 1.65)	0.1910	
Del (13q)	17/ 18 ( 94.4)	1.0 ( 1.0, 1.9)	13/ 15 ( 86.7)	1.4 ( 1.0, 2.8)	1.56 (0.72, 3.39)	0.3041	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	17/ 17 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	14/ 15 ( 93.3)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.77 (0.37, 1.61)	0.6082	0.5714
> 3.5 mg/L	12/ 13 ( 92.3)	1.0 ( 1.0, 1.9)	14/ 16 ( 87.5)	1.2 ( 1.0, 2.1)	1.05 (0.47, 2.33)	0.9797	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	7/ 7 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	7/ 9 ( 77.8)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.46 (0.13, 1.59)	0.1898	0.1917
1	17/ 17 (100.0)	1.1 ( 1.0, 1.9)	11/ 11 (100.0)	1.0 ( 1.0, 3.7)	1.42 (0.62, 3.25)	0.3443	
>=2	5/ 6 ( 83.3)	1.9 ( 1.0, 2.8)	12/ 13 ( 92.3)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.83 (0.28, 2.48)	0.7188	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	9/ 9 (100.0)	1.9 ( 1.4, 1.9)	8/ 8 (100.0)	1.0 ( 1.0, 3.0)	0.68 (0.25, 1.84)	0.3917	0.3390
Stage B	11/ 11 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	15/ 16 ( 93.8)	1.0 ( 1.0, 1.2)	1.55 (0.65, 3.69)	0.2049	
Stage C	9/ 10 ( 90.0)	1.2 ( 1.0, 2.8)	7/ 9 ( 77.8)	1.4 ( 1.1, 1.9)	1.15 (0.40, 3.30)	0.8278	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 4 (100.0)	1.0 ( 1.0, 4.5)	1/ 2 ( 50.0)	0.9 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.0455	<.0001
Central and Eastern Europe	13/ 13 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	18/ 18 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.89 (0.43, 1.87)	0.8205	
Latin America	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	1/ 1 (100.0)	0.9 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.0833	
US/Canada/Central America	0	NE ( NE , NE )	1/ 1 (100.0)	1.2 ( NE , NE )	NE	NE	
Western Europe	9/ 10 ( 90.0)	1.4 ( 1.0, 1.9)	9/ 11 ( 81.8)	1.2 ( 1.0, 1.9)	0.82 (0.31, 2.17)	0.6308	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	16/ 16 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.1)	19/ 20 ( 95.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	1.37 (0.67, 2.81)	0.3016	0.3593
>=3 and <6 years	7/ 7 (100.0)	1.9 ( 1.9, 4.1)	7/ 8 ( 87.5)	1.2 ( 1.0, 2.1)	0.56 (0.19, 1.70)	0.2104	
>= 6 years	6/ 7 ( 85.7)	1.3 ( 1.0, 4.5)	4/ 5 ( 80.0)	1.1 ( 1.0, 3.0)	0.54 (0.13, 2.21)	0.3783	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=41)	GC1b (N=44)
Number of subjects with events, n (%)	3 ( 7.3)	6 ( 13.6)
Number of censored subjects, n (%)	38 ( 92.7)	38 ( 86.4)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (29.2, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	94.87 (87.95, 100.0)	92.97 (85.29, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	92.24 (83.80, 100.0)	92.97 (85.29, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	92.24 (83.80, 100.0)	87.80 (77.75, 97.85)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	92.24 (83.80, 100.0)	87.80 (77.75, 97.85)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	92.24 (83.80, 100.0)	79.02 (60.36, 97.68)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.662	
95% CI	0.148, 2.968	
p-value	0.5883	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.529	
95% CI	0.132, 2.115	
p-value	0.3597	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=41)		GC1b (N=44)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	6/ 27 ( 22.2)	NE (29.2, NE )	0.30 (0.06, 1.52)	0.1249	0.9948
>= 75 years	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	0/ 17 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Gender							
male	3/ 26 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	5/ 30 ( 16.7)	NE (29.2, NE )	0.70 (0.17, 2.96)	0.6309	0.9951
female	0/ 15 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
B-Symptom Fever							
no	3/ 41 ( 7.3)	NE ( NE , NE )	6/ 44 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.13, 2.12)	0.3597	NE
B-Symptom Night Sweat							
no	3/ 41 ( 7.3)	NE ( NE , NE )	6/ 44 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.13, 2.12)	0.3597	NE
B-Symptom Weight Loss							
no	3/ 41 ( 7.3)	NE ( NE , NE )	6/ 44 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.13, 2.12)	0.3597	NE
Race Group 2							
white	3/ 32 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	6/ 39 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	0.61 (0.15, 2.44)	0.4792	NE
TLS risk category							
low	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 4.6, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE (29.2, NE )	54E6 (0.00, Inf)	0.2660	0.5074
medium	1/ 30 ( 3.3)	NE ( NE , NE )	4/ 35 ( 11.4)	NE ( NE , NE )	0.27 (0.03, 2.42)	0.2091	
high	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE (14.8, NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	65E6 (0.00, Inf)	0.1757	0.2369
> 6	2/ 33 ( 6.1)	NE ( NE , NE )	5/ 32 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	0.36 (0.07, 1.88)	0.2092	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	1/ 25 ( 4.0)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	0.69 (0.06, 7.88)	0.7626	0.8595
>= 70 mL/min	2/ 15 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.61 (0.11, 3.34)	0.5656	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=41)		GC1b (N=44)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE (29.2, NE )	NE	NE	0.9877
Trisomy 12	1/ 5 ( 20.0)	NE (11.1, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (17.1, NE )	0.60 (0.05, 6.66)	0.6746	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Del (13q)	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	0.82 (0.11, 5.79)	0.8385	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE (29.2, NE )	0.75 (0.10, 5.30)	0.7684	0.6639
> 3.5 mg/L	1/ 15 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	4/ 25 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	0.39 (0.04, 3.52)	0.3861	
ECOG Performance Status							
0	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	5/ 31 ( 16.1)	NE (29.2, NE )	0.59 (0.11, 3.04)	0.5230	0.9240
1	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	0.71 (0.04, 11.4)	0.8109	
>=2	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Binet Stage							
Stage A	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
Stage B	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 3.0, NE )	NE	NE	
Stage C	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	4/ 27 ( 14.8)	NE (29.2, NE )	0.84 (0.19, 3.75)	0.8147	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.6, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.3, NE )	1.96 (0.17, 22.1)	0.5796	0.7824
Central and Eastern Europe	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Latin America	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 4.6, NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Western Europe	1/ 26 ( 3.8)	NE ( NE , NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.26 (0.03, 2.51)	0.2098	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE (29.2, NE )	0.43 (0.04, 4.21)	0.4544	0.6661
>=3 and <6 years	0/ 10 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
>= 6 years	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	1/ 15 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	1.87 (0.17, 20.6)	0.6035	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=30)	GC1b (N=33)
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 13.3)	7 ( 21.2)
Number of censored subjects, n (%)	26 ( 86.7)	26 ( 78.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (21.7, NE )	24.6 (12.5, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	89.01 (77.27, 100.0)	89.66 (78.57, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	89.01 (77.27, 100.0)	89.66 (78.57, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	89.01 (77.27, 100.0)	82.48 (68.52, 96.44)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	84.56 (70.54, 98.58)	78.36 (62.93, 93.78)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	84.56 (70.54, 98.58)	73.46 (56.27, 90.65)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.660	
95% CI	0.162, 2.689	
p-value	0.5592	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.588	
95% CI	0.172, 2.009	
p-value	0.3910	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0. Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. Stratification factors: Binet and Geographic region. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=30)		GC1b (N=33)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.14, 2.83)	0.5463	0.9708
>= 75 years	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (24.6, NE )	0.63 (0.07, 6.13)	0.6910	
Gender							
male	3/ 17 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.22, 5.48)	0.9019	0.2467
female	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	4/ 15 ( 26.7)	NE (15.2, NE )	0.23 (0.03, 2.08)	0.1542	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE (15.2, NE )	NE	NE	0.9945
no	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	0.74 (0.21, 2.61)	0.6327	
B-Symptom Night Sweat							
yes	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	6/ 31 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	0.74 (0.21, 2.61)	0.6350	0.9927
no	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 2 ( 50.0)	2.8 ( NE , NE )	NE	NE	
B-Symptom Weight Loss							
yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.86 (0.08, 9.57)	0.9030	0.5902
no	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE (24.6, NE )	0.44 (0.10, 1.83)	0.2439	
Race Group 2							
white	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	0.45 (0.12, 1.74)	0.2330	NE
TLS risk category							
low	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 8 ( 37.5)	24.6 (15.2, NE )	NE	NE	1.0000
medium	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	3/ 22 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.28, 5.55)	0.7761	
high	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE (19.6, NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	NE	NE	0.9945
> 6	4/ 27 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	0.73 (0.21, 2.59)	0.6257	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	0.82 (0.12, 5.82)	0.8420	0.7304
>= 70 mL/min	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE (19.6, NE )	0.52 (0.10, 2.68)	0.4260	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=30)		GC1b (N=33)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	NE	NE	0.6287
Trisomy 12	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 3.1, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (24.6, NE )	6.36 (0.38, 106)	0.1416	
Del (13q)	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 15 ( 20.0)	NE (19.6, NE )	0.45 (0.07, 2.68)	0.3657	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	2/ 15 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	0.82 (0.12, 5.84)	0.8428	0.8196
> 3.5 mg/L	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE (19.6, NE )	0.60 (0.11, 3.28)	0.5507	
ECOG Performance Status							
0	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 4.0, NE )	0.39 (0.04, 3.74)	0.3963	0.8087
1	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE (19.6, NE )	0.59 (0.08, 4.18)	0.5886	
>=2	1/ 6 ( 16.7)	NE (21.7, NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.07 (0.10, 11.8)	0.9540	
Binet Stage							
Stage A	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.06, 14.1)	0.9292	0.8473
Stage B	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE (24.6, NE )	0.68 (0.12, 3.73)	0.6563	
Stage C	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 4.0, NE )	0.35 (0.03, 3.91)	0.3764	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.9, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9616
Central and Eastern Europe	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.31 (0.03, 2.79)	0.2698	
Latin America	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	0	NE ( NE , NE )	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Western Europe	2/ 10 ( 20.0)	NE (21.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (12.5, NE )	0.82 (0.13, 5.15)	0.8284	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.44 (0.05, 4.24)	0.4654	0.9595
>=3 and <6 years	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 4.9, NE )	3/ 8 ( 37.5)	19.6 ( 4.0, NE )	0.48 (0.08, 2.91)	0.4180	
>= 6 years	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE (12.5, NE )	0.73 (0.05, 11.7)	0.8236	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Compliance by Visit - EORFC-QLQ-C30  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	71	67 ( 94.4)	77	75 ( 97.4)
CYCLE 2 DAY 1	67	64 ( 95.5)	72	69 ( 95.8)
CYCLE 3 DAY 1	65	62 ( 95.4)	72	70 ( 97.2)
CYCLE 4 DAY 1	64	61 ( 95.3)	72	68 ( 94.4)
CYCLE 5 DAY 1	64	62 ( 96.9)	72	71 ( 98.6)
CYCLE 6 DAY 1	62	60 ( 96.8)	70	67 ( 95.7)
CYCLE 7 DAY 1	62	59 ( 95.2)	68	64 ( 94.1)
CYCLE 8 DAY 1	61	58 ( 95.1)	68	62 ( 91.2)
CYCLE 9 DAY 1	61	61 (100.0)	68	65 ( 95.6)
CYCLE 10 DAY 1	60	55 ( 91.7)	65	63 ( 96.9)
CYCLE 11 DAY 1	59	59 (100.0)	63	62 ( 98.4)
CYCLE 12 DAY 1	58	56 ( 96.6)	63	61 ( 96.8)
FOLLOW UP DAY 28	68	63 ( 92.6)	76	68 ( 89.5)
FOLLOW-UP MONTH 3	65	60 ( 92.3)	70	68 ( 97.1)
FOLLOW-UP MONTH 6	65	59 ( 90.8)	68	63 ( 92.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	62	59 ( 95.2)	67	63 ( 94.0)
FOLLOW-UP MONTH 12	62	58 ( 93.5)	60	56 ( 93.3)
FOLLOW-UP MONTH 15	55	51 ( 92.7)	56	56 (100.0)
FOLLOW-UP MONTH 18	32	31 ( 96.9)	37	35 ( 94.6)
FOLLOW-UP MONTH 24	7	6 ( 85.7)	8	6 ( 75.0)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		1	1 (100.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 30JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Global Health Status/QoL	BASELINE	67	61.57 (21.32)	60	6.94 (17.71)	73	67.47 (20.98)	69	2.78 (26.26)
	CYCLE 2 DAY 1	60	68.61 (21.06)	59	8.76 (21.01)	69	70.29 (21.22)	69	5.68 (21.13)
	CYCLE 3 DAY 1	59	70.90 (19.16)	58	6.47 (20.05)	67	72.89 (19.26)	67	5.10 (22.56)
	CYCLE 4 DAY 1	59	67.23 (21.04)	59	4.24 (20.20)	70	71.31 (22.68)	70	3.33 (25.83)
	CYCLE 5 DAY 1	58	66.09 (21.11)	58	3.02 (24.17)	66	73.23 (18.63)	66	6.44 (22.87)
	CYCLE 6 DAY 1	55	67.12 (22.93)	55	5.15 (20.19)	62	72.04 (20.14)	62	4.17 (20.89)
	CYCLE 7 DAY 1	56	66.82 (23.76)	56	4.02 (24.62)	61	75.68 (18.78)	61	9.02 (22.53)
	CYCLE 8 DAY 1	58	71.55 (18.27)	58	8.91 (24.02)	63	74.07 (17.27)	63	7.01 (22.16)
	CYCLE 9 DAY 1	52	69.87 (19.95)	52	5.93 (19.69)	61	73.50 (17.45)	61	4.37 (21.71)
	CYCLE 10 DAY 1	56	70.24 (19.78)	56	6.55 (23.66)	60	72.64 (21.21)	60	4.31 (21.18)
	CYCLE 11 DAY 1	53	72.33 (20.07)	53	7.23 (20.87)	60	72.50 (19.73)	60	4.44 (20.32)
	CYCLE 12 DAY 1	58	69.68 (23.76)	58	6.61 (27.30)	68	73.65 (16.33)	68	6.99 (20.39)
	FOLLOW-UP DAY 28	57	71.64 (19.66)	57	9.21 (21.34)	68	74.02 (18.91)	68	6.00 (22.20)
	FOLLOW-UP MONTH 3	56	68.60 (21.08)	56	7.44 (25.66)	63	73.41 (18.01)	63	5.69 (23.37)
	FOLLOW-UP MONTH 6	56	72.77 (19.10)	56	10.57 (21.35)	63	75.53 (21.27)	63	7.80 (25.96)
	FOLLOW-UP MONTH 9	55	70.91 (15.62)	55	8.48 (20.32)	55	74.24 (19.33)	55	6.21 (24.80)
	FOLLOW-UP MONTH 12	50	68.67 (20.93)	50	6.67 (27.46)	55	73.33 (18.52)	55	5.76 (25.80)
	FOLLOW-UP MONTH 15	30	73.89 (17.33)	30	15.28 (21.89)	34	78.19 (16.54)	34	8.58 (21.07)
	FOLLOW-UP MONTH 18	6	72.22 (25.09)	6	16.67 (17.48)	5	75.00 (22.05)	5	-3.33 (15.14)
	FOLLOW-UP MONTH 24	0		0		1	75.00 ( - )	1	41.67 ( - )
	FOLLOW-UP MONTH 30								

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Physical Functioning	BASELINE	66	77.55 (21.94)			72	76.85 (20.78)		
	CYCLE 2 DAY 1	59	78.56 (18.73)	59	-0.62 (12.44)	69	79.42 (15.33)	68	2.55 (14.38)
	CYCLE 3 DAY 1	59	82.54 (18.52)	58	2.01 (11.78)	68	82.48 (16.37)	67	6.02 (14.35)
	CYCLE 4 DAY 1	58	82.44 (19.76)	57	1.81 (13.39)	67	82.19 (15.41)	67	4.65 (15.89)
	CYCLE 5 DAY 1	59	81.02 (21.15)	58	1.64 (13.52)	70	81.52 (16.18)	69	4.06 (17.93)
	CYCLE 6 DAY 1	57	79.30 (20.96)	56	-0.68 (13.84)	66	81.28 (16.77)	65	4.99 (16.15)
	CYCLE 7 DAY 1	56	79.70 (22.62)	55	0.33 (14.65)	63	80.34 (17.77)	62	3.36 (16.54)
	CYCLE 8 DAY 1	55	81.58 (20.73)	55	1.58 (14.46)	62	83.33 (16.09)	61	6.67 (19.21)
	CYCLE 9 DAY 1	58	82.30 (20.73)	57	1.43 (12.28)	64	83.18 (15.73)	63	5.79 (18.67)
	CYCLE 10 DAY 1	52	82.24 (18.23)	51	0.75 (11.67)	63	83.39 (16.97)	62	4.54 (18.57)
	CYCLE 11 DAY 1	56	82.98 (19.07)	55	1.36 (12.01)	61	82.95 (16.40)	60	5.14 (18.38)
	CYCLE 12 DAY 1	52	83.59 (19.29)	51	2.39 (12.44)	60	81.89 (17.14)	59	4.55 (18.03)
	FOLLOW UP DAY 28	60	77.78 (25.02)	59	-0.31 (20.55)	68	80.39 (18.29)	67	5.52 (17.95)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	83.13 (20.31)	56	2.98 (17.30)	68	82.45 (16.57)	67	5.77 (18.69)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	80.47 (22.85)	56	0.27 (20.15)	63	81.59 (16.67)	62	6.24 (18.27)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	81.67 (18.39)	56	1.22 (13.83)	63	79.55 (20.05)	62	3.55 (22.17)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	81.21 (19.33)	55	1.00 (16.46)	55	81.18 (18.10)	55	4.91 (20.75)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	79.37 (23.49)	50	-0.47 (20.30)	54	79.97 (18.17)	54	3.40 (20.10)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	84.89 (14.85)	29	0.75 (16.29)	34	79.41 (20.13)	33	6.01 (20.94)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	85.56 (17.08)	6	2.50 (27.92)	5	89.33 (11.16)	5	8.00 ( 8.69)
	FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	58.33 ( - )	1	50.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Role Functioning	BASELINE	67	72.39 (27.91)			72	77.31 (27.31)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	74.17 (27.17)	60	1.11 (23.74)	69	79.71 (25.22)	68	1.96 (23.66)
	CYCLE 3 DAY 1	59	81.92 (25.20)	59	7.06 (22.79)	68	85.05 (23.59)	67	7.96 (26.49)
	CYCLE 4 DAY 1	58	79.60 (27.04)	58	4.31 (24.69)	67	85.82 (23.62)	67	6.97 (30.17)
	CYCLE 5 DAY 1	59	80.23 (30.40)	59	5.37 (28.61)	70	85.00 (20.88)	69	6.76 (26.09)
	CYCLE 6 DAY 1	58	81.32 (29.63)	58	5.17 (25.78)	66	86.62 (20.72)	65	7.95 (24.84)
	CYCLE 7 DAY 1	56	78.87 (29.04)	56	4.46 (26.68)	63	84.66 (24.19)	62	5.65 (25.95)
	CYCLE 8 DAY 1	55	80.00 (27.48)	55	5.15 (25.63)	62	85.75 (21.73)	61	6.28 (25.67)
	CYCLE 9 DAY 1	58	81.90 (24.84)	58	6.03 (22.66)	64	82.55 (21.50)	63	3.17 (27.74)
	CYCLE 10 DAY 1	52	84.94 (23.86)	52	8.33 (21.52)	63	85.19 (23.21)	62	6.45 (28.69)
	CYCLE 11 DAY 1	56	80.95 (25.31)	56	3.57 (23.72)	61	83.61 (24.25)	60	6.94 (29.64)
	CYCLE 12 DAY 1	53	81.45 (25.67)	53	3.14 (24.25)	60	82.78 (24.16)	59	7.06 (29.07)
	FOLLOW UP DAY 28	60	75.28 (31.96)	60	1.39 (26.09)	68	81.13 (25.58)	67	5.72 (29.95)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	84.21 (27.35)	57	9.06 (24.41)	68	82.11 (24.82)	67	3.73 (30.54)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	78.95 (30.62)	57	4.39 (30.95)	63	85.45 (21.89)	62	9.14 (28.26)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	83.04 (26.11)	56	7.74 (27.88)	63	83.07 (24.77)	62	5.91 (32.80)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	79.09 (26.49)	55	4.24 (27.07)	55	83.33 (24.00)	55	6.06 (32.77)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	77.00 (29.72)	50	3.00 (31.17)	55	82.73 (27.40)	54	7.72 (35.13)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	87.22 (18.41)	30	10.56 (28.19)	34	77.45 (31.22)	33	3.03 (32.93)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	97.22 ( 6.80)	6	19.44 (16.39)	5	90.00 (14.91)	5	10.00 (14.91)
	FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	83.33 ( - )	1	83.33 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Emotional Functioning	BASELINE	67	76.04 (22.90)			72	78.74 (19.47)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	83.47 (17.59)	60	6.53 (16.67)	69	84.62 (17.64)	68	6.66 (17.86)
	CYCLE 3 DAY 1	59	84.13 (20.79)	59	6.40 (20.55)	69	85.83 (17.79)	68	7.92 (17.59)
	CYCLE 4 DAY 1	58	83.19 (21.54)	58	5.41 (20.56)	67	85.70 (21.65)	67	6.80 (19.85)
	CYCLE 5 DAY 1	59	82.34 (22.96)	59	3.91 (22.63)	70	87.86 (17.98)	69	9.26 (17.62)
	CYCLE 6 DAY 1	58	79.84 (24.58)	58	0.77 (23.39)	66	86.17 (15.65)	65	9.91 (18.51)
	CYCLE 7 DAY 1	55	81.06 (23.10)	55	3.74 (20.48)	62	88.17 (16.64)	61	9.70 (17.36)
	CYCLE 8 DAY 1	56	79.02 (23.78)	56	0.30 (23.14)	61	86.84 (18.47)	60	9.81 (17.44)
	CYCLE 9 DAY 1	58	82.33 (20.89)	58	3.83 (22.17)	63	88.23 (15.38)	62	10.62 (17.48)
	CYCLE 10 DAY 1	52	82.53 (20.89)	52	3.79 (21.68)	61	87.57 (15.86)	60	8.75 (16.27)
	CYCLE 11 DAY 1	56	81.99 (21.89)	56	2.48 (21.40)	60	88.33 (17.97)	59	10.88 (17.52)
	CYCLE 12 DAY 1	53	80.97 (23.93)	53	0.42 (22.56)	60	88.33 (16.40)	59	10.45 (17.55)
	FOLLOW UP DAY 28	58	80.03 (24.38)	58	3.40 (24.33)	68	87.58 (17.36)	67	9.29 (20.95)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	85.96 (20.12)	57	6.68 (21.02)	68	86.81 (17.21)	67	8.25 (20.32)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	82.16 (22.30)	57	4.04 (26.94)	62	88.31 (16.49)	62	10.75 (19.17)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	81.25 (25.19)	56	2.68 (24.47)	63	86.77 (18.25)	62	8.60 (20.47)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	79.55 (23.72)	55	1.21 (26.28)	55	86.52 (16.86)	55	7.58 (20.87)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	79.00 (23.34)	50	2.17 (26.18)	55	90.40 (12.57)	54	10.44 (20.26)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	83.89 (17.36)	30	6.57 (24.54)	34	86.76 (17.06)	33	11.36 (22.61)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	94.44 (13.61)	6	26.39 (26.57)	5	83.33 (11.79)	5	13.33 ( 9.50)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	100.00 ( - )	1	25.00 ( - )	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Cognitive Functioning	BASELINE	67	81.59 (23.77)			72	85.88 (18.69)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	83.33 (21.91)	60	1.11 (16.49)	69	86.96 (17.82)	68	2.21 (16.77)
	CYCLE 3 DAY 1	59	83.33 (24.57)	59	1.69 (20.22)	69	86.47 (17.68)	68	1.96 (16.17)
	CYCLE 4 DAY 1	58	81.03 (25.26)	58	-1.15 (22.05)	67	86.57 (19.30)	67	1.24 (17.24)
	CYCLE 5 DAY 1	59	78.81 (28.17)	59	-2.82 (21.92)	70	86.67 (18.08)	69	1.69 (17.18)
	CYCLE 6 DAY 1	58	79.89 (27.88)	58	-2.01 (20.25)	66	86.87 (18.38)	65	1.79 (17.46)
	CYCLE 7 DAY 1	55	77.58 (28.19)	55	-2.73 (21.93)	62	85.22 (18.38)	61	0.55 (17.99)
	CYCLE 8 DAY 1	56	80.36 (25.25)	56	-1.19 (21.52)	61	87.98 (19.52)	60	3.33 (20.31)
	CYCLE 9 DAY 1	58	80.17 (25.45)	58	-1.44 (22.14)	63	87.04 (18.56)	62	2.15 (17.46)
	CYCLE 10 DAY 1	52	80.45 (25.93)	52	-0.00 (19.25)	61	87.16 (16.50)	60	1.94 (17.92)
	CYCLE 11 DAY 1	56	80.06 (24.29)	56	-2.08 (21.33)	60	85.83 (18.11)	59	1.98 (16.98)
	CYCLE 12 DAY 1	53	80.19 (25.75)	53	-2.52 (19.72)	60	86.94 (17.38)	59	1.98 (18.07)
	FOLLOW UP DAY 28	58	77.59 (27.49)	58	-3.45 (23.73)	68	85.05 (20.99)	67	-0.25 (19.35)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	83.63 (24.90)	57	1.17 (17.50)	68	84.80 (18.60)	67	0.25 (20.62)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	79.24 (27.33)	57	-2.34 (20.03)	63	83.86 (20.51)	62	0.81 (20.34)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	79.76 (27.65)	56	-1.79 (23.07)	63	82.54 (23.27)	62	-1.34 (23.63)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	78.18 (26.62)	55	-3.03 (20.81)	55	86.36 (20.81)	55	0.61 (24.21)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	77.33 (27.92)	50	-2.33 (23.57)	55	83.94 (19.76)	54	-3.09 (22.45)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	86.11 (17.55)	30	1.11 (24.73)	34	85.29 (17.77)	33	-0.00 (20.41)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	91.67 ( 9.13)	6	8.33 (29.34)	5	86.67 (13.94)	5	-6.67 ( 9.13)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	100.00 ( - )	1	50.00 ( - )	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Social Functioning	BASELINE	67	80.60 (27.31)			71	88.03 (20.15)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	80.83 (26.72)	60	-0.56 (28.12)	69	85.51 (22.12)	67	-1.24 (18.19)
	CYCLE 3 DAY 1	59	81.92 (25.39)	59	0.85 (20.63)	69	88.89 (18.23)	67	-0.50 (17.88)
	CYCLE 4 DAY 1	58	84.77 (22.57)	58	3.74 (23.37)	67	92.04 (19.75)	66	4.55 (20.37)
	CYCLE 5 DAY 1	58	81.90 (26.36)	58	0.29 (26.40)	70	90.71 (16.70)	68	3.19 (19.58)
	CYCLE 6 DAY 1	58	82.18 (24.95)	58	0.29 (25.46)	66	92.68 (15.51)	64	5.47 (16.55)
	CYCLE 7 DAY 1	55	84.85 (23.85)	55	4.55 (23.89)	62	93.01 (14.33)	60	5.56 (16.14)
	CYCLE 8 DAY 1	56	83.04 (25.12)	56	1.79 (25.36)	61	92.35 (16.55)	59	5.37 (15.61)
	CYCLE 9 DAY 1	58	86.49 (22.18)	58	4.89 (25.36)	63	89.68 (19.95)	61	2.73 (14.96)
	CYCLE 10 DAY 1	52	85.26 (23.02)	52	3.85 (24.17)	61	92.35 (15.69)	59	3.67 (16.69)
	CYCLE 11 DAY 1	56	86.01 (21.97)	56	3.27 (21.65)	60	91.11 (19.28)	59	2.26 (19.44)
	CYCLE 12 DAY 1	53	84.91 (22.71)	53	1.89 (22.57)	60	91.11 (19.28)	59	3.67 (19.34)
	FOLLOW UP DAY 28	58	83.33 (23.57)	58	4.02 (30.32)	68	90.44 (18.51)	67	2.99 (17.39)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	89.18 (21.71)	57	7.89 (23.38)	68	90.93 (20.25)	67	3.48 (18.47)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	87.43 (23.84)	57	6.73 (28.15)	63	92.86 (16.59)	62	6.45 (18.69)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	84.23 (25.11)	56	2.98 (26.99)	63	89.95 (18.82)	62	3.23 (19.75)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	86.36 (22.93)	55	5.45 (24.23)	55	91.21 (16.31)	55	4.24 (21.57)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	83.33 (26.51)	50	4.00 (24.41)	55	91.52 (18.67)	54	5.25 (18.83)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	90.00 (16.14)	30	8.89 (26.89)	34	86.76 (22.01)	33	0.51 (26.51)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	88.89 (17.21)	6	19.44 (12.55)	5	93.33 (14.91)	5	10.00 (14.91)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	100.00 ( - )	1	66.67 ( - )	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Appetite Loss	BASELINE	67	16.42 (29.80)			72	11.57 (22.49)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	12.22 (28.10)	60	-4.44 (20.78)	69	7.73 (17.29)	68	-3.92 (21.18)
	CYCLE 3 DAY 1	59	6.78 (19.36)	59	-6.78 (21.24)	68	4.90 (14.41)	67	-6.97 (22.87)
	CYCLE 4 DAY 1	58	9.77 (22.52)	58	-4.02 (27.27)	67	5.47 (13.73)	67	-5.97 (25.24)
	CYCLE 5 DAY 1	59	11.30 (23.66)	59	-1.69 (25.09)	70	3.81 (12.10)	69	-7.73 (25.01)
	CYCLE 6 DAY 1	57	8.19 (22.96)	57	-3.51 (24.95)	66	3.54 (10.34)	65	-6.72 (23.03)
	CYCLE 7 DAY 1	56	10.71 (23.87)	56	-3.57 (25.96)	63	5.82 (15.31)	62	-5.91 (24.54)
	CYCLE 8 DAY 1	55	10.91 (21.33)	55	-3.03 (22.47)	62	3.76 (12.23)	61	-8.74 (23.49)
	CYCLE 9 DAY 1	58	8.05 (20.05)	58	-5.75 (25.08)	64	4.69 (13.10)	63	-7.94 (24.48)
	CYCLE 10 DAY 1	52	8.97 (19.93)	52	-3.85 (21.55)	63	5.82 (15.31)	62	-5.91 (22.20)
	CYCLE 11 DAY 1	56	8.93 (20.59)	56	-3.57 (24.35)	61	4.92 (13.38)	60	-7.78 (23.26)
	CYCLE 12 DAY 1	52	7.05 (20.17)	52	-5.13 (26.72)	60	5.56 (12.53)	59	-7.34 (24.03)
	FOLLOW UP DAY 28	60	11.67 (29.96)	60	-3.33 (25.82)	68	6.37 (15.51)	67	-5.97 (26.54)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	4.68 (15.98)	57	-8.77 (24.82)	68	3.92 (10.82)	67	-7.96 (23.28)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	5.85 (17.95)	57	-8.19 (27.66)	63	3.70 (12.14)	62	-8.60 (24.09)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	7.14 (19.81)	56	-4.76 (28.73)	63	7.41 (19.35)	62	-3.76 (28.38)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	7.88 (20.25)	55	-4.24 (25.70)	54	1.23 ( 6.35)	54	-9.88 (20.09)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	6.00 (22.02)	50	-5.33 (23.68)	55	3.64 (12.29)	54	-6.17 (21.55)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	1.11 ( 6.09)	30	-6.67 (16.14)	34	6.86 (19.73)	33	-5.05 (31.32)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	5.56 (13.61)	6	5.56 (13.61)	5	0.00 ( 0.00)	5	-33.33 (33.33)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	0.00 ( - )	1	0.00 ( - )	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Constipation	BASELINE	66	14.14 (24.85)			71	10.80 (21.66)		
	CYCLE 2 DAY 1	59	16.38 (25.80)	58	4.02 (27.27)	69	11.11 (21.13)	67	-0.50 (23.56)
	CYCLE 3 DAY 1	59	15.25 (29.89)	58	0.00 (30.59)	69	12.08 (23.55)	67	0.50 (20.51)
	CYCLE 4 DAY 1	56	15.48 (26.94)	55	-0.00 (24.00)	67	11.94 (24.41)	66	1.01 (24.09)
	CYCLE 5 DAY 1	59	10.73 (20.94)	58	-4.60 (24.54)	70	13.81 (26.31)	68	2.94 (24.93)
	CYCLE 6 DAY 1	57	14.62 (25.99)	56	-0.60 (32.09)	66	10.61 (20.39)	64	-1.04 (23.73)
	CYCLE 7 DAY 1	56	16.67 (27.71)	55	0.61 (31.75)	63	10.58 (19.70)	61	-1.64 (22.30)
	CYCLE 8 DAY 1	56	11.90 (22.41)	55	-3.03 (25.07)	61	7.10 (18.37)	59	-5.08 (22.16)
	CYCLE 9 DAY 1	57	12.28 (22.39)	56	-2.98 (27.91)	64	6.25 (15.57)	62	-5.38 (21.08)
	CYCLE 10 DAY 1	52	14.74 (25.92)	51	-1.96 (31.56)	63	10.05 (22.11)	61	-2.19 (24.24)
	CYCLE 11 DAY 1	56	11.31 (24.02)	55	-4.24 (29.44)	61	7.65 (17.63)	59	-4.52 (21.85)
	CYCLE 12 DAY 1	53	13.21 (25.60)	52	-1.92 (27.55)	60	7.78 (17.75)	58	-4.02 (20.78)
	FOLLOW UP DAY 28	60	16.11 (27.78)	59	1.69 (31.82)	68	8.82 (19.63)	66	-2.53 (25.02)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	15.79 (25.28)	56	-0.60 (24.20)	67	10.95 (24.20)	65	-0.51 (25.34)
	FOLLOW-UP MONTH 6	56	11.90 (22.41)	56	-4.17 (25.48)	62	9.14 (19.25)	61	-3.28 (23.34)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	11.31 (22.27)	55	-4.24 (23.18)	62	10.75 (22.40)	60	-1.11 (27.42)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	16.36 (28.60)	54	1.85 (27.02)	55	8.48 (18.39)	54	-2.47 (25.78)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	18.67 (30.24)	49	3.40 (26.57)	54	9.26 (20.90)	52	0.64 (24.24)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	15.56 (20.96)	30	-0.00 (21.44)	34	6.86 (19.73)	33	-1.01 (19.52)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	0.00 ( 0.00)	6	-11.11 (17.21)	5	13.33 (18.26)	5	-6.67 (14.91)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	0.00 ( - )	1	0.00 ( - )	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Diarrhoea	BASELINE	67	6.97 (16.95)			72	10.19 (19.09)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	6.67 (14.78)	60	-0.56 (14.38)	69	6.28 (15.42)	68	-4.41 (17.19)
	CYCLE 3 DAY 1	59	11.86 (21.23)	59	5.08 (22.16)	69	3.86 (10.75)	68	-6.86 (17.81)
	CYCLE 4 DAY 1	58	11.49 (24.62)	58	5.17 (29.82)	67	2.99 ( 9.59)	67	-7.46 (17.23)
	CYCLE 5 DAY 1	58	13.22 (25.70)	58	8.05 (25.22)	70	2.86 ( 9.40)	69	-7.73 (19.08)
	CYCLE 6 DAY 1	58	12.64 (24.04)	58	7.47 (24.22)	66	4.55 (14.19)	65	-6.15 (19.45)
	CYCLE 7 DAY 1	55	10.91 (23.18)	55	4.24 (24.05)	62	3.76 (12.23)	61	-7.65 (20.54)
	CYCLE 8 DAY 1	56	10.71 (22.12)	56	4.76 (25.76)	61	4.92 (11.92)	60	-6.67 (21.96)
	CYCLE 9 DAY 1	58	13.79 (22.54)	58	8.05 (25.98)	63	4.76 (13.19)	62	-5.38 (21.08)
	CYCLE 10 DAY 1	52	11.54 (22.76)	52	6.41 (21.93)	61	5.46 (15.13)	60	-5.56 (22.27)
	CYCLE 11 DAY 1	56	11.90 (18.45)	56	6.55 (20.52)	60	5.56 (13.95)	59	-5.65 (23.29)
	CYCLE 12 DAY 1	53	13.21 (22.96)	53	8.81 (23.71)	60	4.44 (12.97)	59	-6.78 (21.24)
	FOLLOW UP DAY 28	58	9.77 (21.64)	58	2.87 (19.03)	68	4.41 (16.19)	67	-5.47 (24.34)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	5.26 (12.26)	57	0.58 (14.76)	68	4.90 (13.21)	67	-5.47 (22.92)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	5.26 (17.58)	57	-0.58 (21.35)	63	7.94 (19.60)	62	-3.23 (27.47)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	5.95 (15.71)	56	0.00 (21.08)	63	5.29 (14.91)	62	-5.91 (26.67)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	4.85 (13.48)	55	-1.21 (18.10)	55	2.42 (10.84)	55	-6.48 (23.32)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	6.00 (17.42)	50	-0.67 (18.43)	55	4.24 (12.92)	54	-7.41 (23.94)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	6.67 (16.14)	30	0.00 (19.57)	34	4.90 (11.98)	33	-6.06 (25.62)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	0.00 ( 0.00)	6	-11.11 (17.21)	5	6.67 (14.91)	5	0.00 (23.57)
	FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	0.00 ( - )	1	-33.33 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Dyspnoea	BASELINE	67	21.89 (28.16)			73	17.81 (22.96)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	13.89 (24.00)	60	-6.67 (22.80)	69	14.98 (20.24)	69	-2.42 (23.09)
	CYCLE 3 DAY 1	59	9.60 (19.62)	59	-10.73 (27.99)	66	12.63 (18.27)	66	-4.04 (23.03)
	CYCLE 4 DAY 1	58	16.09 (22.72)	58	-4.02 (27.98)	67	10.45 (16.63)	67	-6.97 (23.60)
	CYCLE 5 DAY 1	59	16.38 (26.53)	59	-3.95 (26.32)	70	12.38 (18.10)	70	-4.76 (24.92)
	CYCLE 6 DAY 1	58	12.64 (22.36)	58	-7.47 (29.32)	66	11.62 (18.01)	66	-5.56 (22.33)
	CYCLE 7 DAY 1	56	13.10 (22.63)	56	-8.33 (27.89)	63	14.29 (19.60)	63	-3.17 (20.49)
	CYCLE 8 DAY 1	55	12.12 (22.56)	55	-7.27 (24.59)	62	13.98 (19.60)	62	-3.23 (23.15)
	CYCLE 9 DAY 1	57	14.04 (25.16)	57	-5.26 (27.31)	64	10.42 (15.57)	64	-6.25 (25.11)
	CYCLE 10 DAY 1	52	16.03 (23.33)	52	-2.56 (29.41)	63	13.76 (19.52)	63	-3.70 (26.17)
	CYCLE 11 DAY 1	56	14.29 (24.50)	56	-3.57 (28.20)	61	15.30 (19.79)	61	-2.19 (25.73)
	CYCLE 12 DAY 1	53	12.58 (21.90)	53	-4.40 (26.98)	59	13.56 (18.69)	59	-3.95 (26.32)
	FOLLOW UP DAY 28	60	18.89 (28.37)	60	-2.22 (25.94)	67	13.93 (17.55)	67	-4.48 (27.15)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	16.96 (28.26)	57	-2.92 (27.66)	68	15.69 (21.91)	68	-0.98 (26.37)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	19.88 (28.77)	57	-0.58 (29.87)	63	16.40 (21.48)	63	-0.53 (29.63)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	18.45 (25.36)	56	-1.79 (28.01)	63	19.05 (24.48)	63	2.12 (26.01)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	21.21 (25.14)	55	0.61 (26.83)	54	16.05 (20.21)	54	-0.62 (29.31)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	18.00 (26.26)	50	-3.33 (29.77)	55	18.79 (21.05)	55	0.61 (23.56)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	15.56 (20.96)	30	-5.56 (26.38)	34	19.61 (21.89)	34	4.90 (24.80)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	11.11 (17.21)	6	-27.78 (25.09)	5	20.00 (18.26)	5	6.67 (14.91)
	FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	0.00 ( - )	1	-33.33 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Fatigue	BASELINE	67	39.30 (27.24)			72	31.79 (23.54)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	30.74 (25.23)	60	-8.33 (21.44)	69	28.82 (21.50)	68	-3.43 (19.70)
	CYCLE 3 DAY 1	59	27.12 (25.46)	59	-10.36 (24.23)	68	26.47 (19.10)	67	-5.80 (20.68)
	CYCLE 4 DAY 1	58	30.65 (25.69)	58	-5.94 (23.84)	67	24.54 (18.81)	67	-7.13 (23.67)
	CYCLE 5 DAY 1	59	27.97 (26.56)	59	-8.76 (27.04)	70	26.03 (19.65)	69	-5.64 (20.67)
	CYCLE 6 DAY 1	58	28.74 (27.30)	58	-7.28 (25.54)	66	24.33 (17.37)	65	-7.86 (22.37)
	CYCLE 7 DAY 1	56	31.15 (27.98)	56	-7.34 (24.18)	63	24.51 (21.78)	62	-7.17 (21.21)
	CYCLE 8 DAY 1	55	26.67 (25.62)	55	-10.30 (20.72)	62	21.51 (14.49)	61	-10.93 (19.72)
	CYCLE 9 DAY 1	58	25.67 (22.24)	58	-10.54 (20.33)	64	22.48 (16.10)	63	-9.08 (20.16)
	CYCLE 10 DAY 1	52	22.65 (20.75)	52	-12.82 (21.60)	63	24.60 (19.16)	62	-6.36 (21.99)
	CYCLE 11 DAY 1	56	23.02 (22.81)	56	-11.31 (21.45)	61	24.32 (21.09)	60	-7.87 (24.43)
	CYCLE 12 DAY 1	53	23.48 (25.38)	53	-10.06 (20.00)	60	20.74 (18.91)	59	-11.86 (22.59)
	FOLLOW UP DAY 28	60	27.50 (28.85)	60	-11.02 (27.46)	68	24.35 (20.16)	67	-8.46 (22.81)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	20.86 (22.91)	57	-14.81 (23.88)	68	22.22 (17.80)	67	-9.78 (22.18)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	26.71 (25.01)	57	-10.33 (29.46)	63	24.69 (21.81)	62	-8.60 (25.72)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	25.79 (23.60)	56	-10.91 (24.11)	63	23.10 (22.60)	62	-9.68 (25.88)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	24.04 (21.25)	55	-12.93 (24.64)	55	19.39 (19.27)	55	-12.73 (23.07)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	25.11 (23.63)	50	-12.22 (25.72)	55	23.64 (20.52)	54	-8.64 (24.67)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	22.96 (21.43)	30	-13.33 (28.65)	34	28.76 (25.24)	33	-8.42 (25.46)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	14.81 (15.18)	6	-33.33 (14.05)	5	15.56 (21.66)	5	-17.78 (18.59)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	44.44 ( - )	1	-55.56 ( - )	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Financial Difficulties	BASELINE	67	11.94 (26.40)			72	11.57 (23.17)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	7.78 (17.75)	60	-1.67 (20.74)	69	6.76 (22.56)	68	-4.41 (21.47)
	CYCLE 3 DAY 1	59	7.91 (19.90)	59	-4.52 (23.54)	69	7.73 (18.21)	68	-3.43 (16.43)
	CYCLE 4 DAY 1	58	10.34 (25.90)	58	-0.57 (28.26)	67	10.45 (24.76)	66	0.00 (21.08)
	CYCLE 5 DAY 1	59	7.91 (22.61)	59	-4.52 (23.54)	70	9.05 (20.40)	69	-2.42 (20.06)
	CYCLE 6 DAY 1	58	9.20 (23.19)	58	-2.30 (24.87)	66	8.08 (18.55)	65	-3.59 (18.75)
	CYCLE 7 DAY 1	55	11.52 (27.38)	55	-0.61 (28.32)	62	6.99 (18.24)	61	-5.46 (21.24)
	CYCLE 8 DAY 1	56	8.93 (24.20)	56	0.00 (20.10)	61	8.74 (19.15)	60	-3.89 (21.34)
	CYCLE 9 DAY 1	58	6.90 (21.41)	58	-2.87 (19.03)	63	8.47 (20.71)	62	-4.30 (21.33)
	CYCLE 10 DAY 1	52	8.33 (22.75)	52	-1.92 (21.30)	61	9.84 (21.38)	60	-1.11 (22.94)
	CYCLE 11 DAY 1	56	8.33 (23.14)	56	-1.79 (22.40)	60	10.00 (21.52)	60	-2.22 (22.01)
	CYCLE 12 DAY 1	53	9.43 (23.91)	53	-1.26 (22.61)	60	13.33 (25.45)	60	0.56 (22.54)
	FOLLOW UP DAY 28	57	7.02 (20.64)	57	-6.43 (28.48)	68	8.82 (17.86)	68	-3.43 (20.88)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	7.60 (20.91)	57	-3.51 (23.30)	67	10.95 (24.88)	67	-1.00 (23.90)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	8.77 (23.17)	57	-2.92 (26.19)	63	6.35 (19.73)	63	-5.82 (21.20)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	8.93 (20.59)	56	-1.79 (23.29)	63	6.35 (18.80)	63	-6.35 (20.62)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	6.67 (20.69)	55	-4.24 (20.34)	55	7.88 (19.21)	55	-3.64 (23.72)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	10.67 (23.75)	50	-1.33 (24.24)	55	6.67 (19.67)	55	-5.45 (23.80)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	5.56 (12.63)	30	-5.56 (23.30)	34	9.80 (25.33)	34	-4.90 (34.94)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	0.00 ( 0.00)	6	-22.22 (40.37)	5	0.00 ( 0.00)	5	-13.33 (18.26)
	FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	0.00 ( - )	1	0.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Insomnia	BASELINE	66	30.81 (32.72)			72	26.39 (30.10)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	25.56 (27.70)	60	-6.67 (27.99)	69	17.87 (23.28)	68	-8.33 (27.84)
	CYCLE 3 DAY 1	59	24.29 (30.22)	58	-7.47 (31.25)	69	16.43 (23.31)	68	-10.29 (29.51)
	CYCLE 4 DAY 1	58	30.46 (30.77)	57	-2.34 (32.65)	67	15.92 (20.40)	67	-10.95 (29.81)
	CYCLE 5 DAY 1	59	23.73 (32.19)	58	-7.47 (34.22)	70	13.33 (20.77)	69	-12.56 (28.06)
	CYCLE 6 DAY 1	58	22.41 (30.83)	57	-8.77 (36.47)	66	13.64 (20.24)	65	-13.85 (28.80)
	CYCLE 7 DAY 1	56	22.02 (25.64)	55	-10.91 (36.32)	63	13.76 (20.42)	62	-12.37 (27.81)
	CYCLE 8 DAY 1	55	23.64 (26.97)	55	-9.70 (33.75)	62	16.67 (23.95)	61	-8.74 (32.72)
	CYCLE 9 DAY 1	58	21.84 (27.61)	57	-10.53 (36.27)	64	15.62 (22.98)	63	-8.99 (34.50)
	CYCLE 10 DAY 1	52	20.51 (25.70)	51	-11.76 (33.88)	63	15.87 (22.29)	62	-9.14 (35.28)
	CYCLE 11 DAY 1	56	19.64 (27.54)	55	-12.12 (31.01)	60	19.44 (28.32)	60	-7.78 (35.45)
	CYCLE 12 DAY 1	53	21.38 (27.81)	52	-8.33 (33.58)	60	16.11 (23.36)	59	-11.30 (31.93)
	FOLLOW UP DAY 28	60	26.11 (29.49)	59	-5.65 (37.73)	68	19.12 (26.59)	67	-7.96 (32.35)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	18.13 (27.51)	56	-13.69 (31.64)	68	17.16 (26.70)	67	-8.96 (32.61)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	24.56 (29.23)	56	-8.93 (38.40)	63	18.52 (24.52)	62	-10.22 (32.83)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	22.02 (27.17)	56	-10.71 (33.09)	62	17.20 (25.42)	61	-10.93 (34.28)
	FOLLOW-UP MONTH 12	54	22.84 (31.61)	54	-9.26 (44.12)	54	16.67 (19.15)	54	-8.64 (31.18)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	21.33 (30.68)	50	-11.33 (40.19)	53	16.35 (23.23)	52	-9.62 (29.77)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	18.89 (24.26)	29	-9.20 (33.21)	34	18.63 (24.88)	33	-10.10 (37.72)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	5.56 (13.61)	6	-16.67 (27.89)	5	26.67 (14.91)	5	-13.33 (18.26)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	0.00 ( - )	1	-100.0 ( - )	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Nausea And Vomiting	BASELINE	67	7.21 (20.36)			72	3.94 (11.70)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	5.00 (12.76)	60	-2.50 (19.12)	69	2.66 ( 7.36)	68	-1.47 (13.42)
	CYCLE 3 DAY 1	59	5.37 (14.33)	59	-0.85 (21.31)	67	1.74 ( 5.14)	67	-2.49 (12.05)
	CYCLE 4 DAY 1	58	5.17 (12.17)	58	-1.15 (18.70)	67	3.23 ( 8.82)	67	-1.00 (12.94)
	CYCLE 5 DAY 1	59	7.34 (17.85)	59	1.41 (22.80)	70	2.14 ( 6.90)	69	-1.93 (12.95)
	CYCLE 6 DAY 1	58	5.75 (17.81)	58	-0.29 (23.05)	66	2.02 ( 5.48)	65	-2.05 (13.01)
	CYCLE 7 DAY 1	56	4.17 ( 9.13)	56	-2.38 (19.18)	63	2.38 ( 6.60)	62	-1.88 (13.53)
	CYCLE 8 DAY 1	55	3.94 (11.09)	55	-2.73 (13.13)	62	1.88 ( 5.32)	61	-2.46 (12.11)
	CYCLE 9 DAY 1	58	4.31 (10.15)	58	-2.01 (19.76)	64	1.30 ( 4.51)	63	-2.91 (12.54)
	CYCLE 10 DAY 1	52	3.85 (10.23)	52	-0.96 (17.90)	63	3.70 (10.56)	62	-0.27 (14.94)
	CYCLE 11 DAY 1	56	3.87 ( 9.53)	56	0.30 (11.23)	61	2.19 ( 7.12)	60	-1.94 (13.41)
	CYCLE 12 DAY 1	53	4.40 (10.91)	53	1.26 (12.60)	60	3.06 ( 7.82)	59	-1.13 (13.08)
	FOLLOW UP DAY 28	60	7.50 (19.02)	60	0.28 (24.06)	68	2.45 ( 7.76)	67	-1.74 (13.34)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	1.17 ( 4.30)	57	-4.97 (18.36)	68	2.21 ( 6.38)	67	-1.99 (11.06)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	1.17 ( 5.33)	57	-4.97 (18.08)	63	2.12 ( 9.70)	62	-2.96 (12.99)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	2.08 (11.92)	56	-3.27 (18.37)	63	2.65 ( 9.08)	62	-1.61 (15.30)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	1.52 ( 7.37)	55	-3.94 (16.66)	55	1.52 ( 5.80)	55	-2.42 (13.39)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	4.33 (14.99)	50	-1.67 (17.90)	55	1.21 ( 5.42)	54	-2.47 (13.11)
	FOLLOW-UP MONTH 18	29	0.00 ( 0.00)	29	-5.75 (19.56)	34	2.45 ( 7.26)	33	-1.01 (11.74)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	8.33 (13.94)	6	-8.33 (29.34)	5	0.00 ( 0.00)	5	0.00 ( 0.00)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	0.00 ( - )	1	-16.67 ( - )	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Pain	BASELINE	67	19.65 (27.67)			72	18.98 (23.29)		
	CYCLE 2 DAY 1	61	12.57 (20.33)	61	-5.46 (22.09)	69	12.08 (19.78)	68	-7.84 (23.12)
	CYCLE 3 DAY 1	59	12.15 (22.28)	59	-6.21 (22.51)	69	13.53 (21.25)	68	-6.37 (24.10)
	CYCLE 4 DAY 1	58	17.24 (24.38)	58	-0.86 (21.95)	67	13.93 (20.64)	67	-4.73 (22.44)
	CYCLE 5 DAY 1	59	12.15 (21.18)	59	-5.65 (21.13)	70	15.48 (23.96)	69	-4.11 (25.95)
	CYCLE 6 DAY 1	58	12.64 (24.04)	58	-3.45 (22.89)	66	16.16 (22.45)	65	-3.85 (23.89)
	CYCLE 7 DAY 1	56	15.77 (24.70)	56	-1.49 (22.76)	63	18.78 (26.18)	62	-0.81 (22.26)
	CYCLE 8 DAY 1	56	17.56 (26.10)	56	1.19 (27.68)	62	12.90 (20.34)	61	-6.28 (24.94)
	CYCLE 9 DAY 1	58	15.52 (21.82)	58	-0.86 (22.17)	64	13.02 (21.92)	63	-6.61 (28.48)
	CYCLE 10 DAY 1	52	12.18 (21.92)	52	-3.85 (24.83)	63	15.87 (24.58)	62	-3.49 (27.02)
	CYCLE 11 DAY 1	56	14.29 (23.45)	56	-2.38 (24.91)	61	15.57 (22.95)	60	-5.00 (27.67)
	CYCLE 12 DAY 1	53	13.21 (21.52)	53	-1.89 (23.72)	60	15.56 (21.67)	59	-5.65 (26.55)
	FOLLOW UP DAY 28	60	19.44 (27.30)	60	-0.28 (25.58)	68	14.71 (22.40)	67	-5.22 (24.82)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	12.87 (20.90)	57	-4.39 (22.83)	68	15.93 (23.11)	67	-3.73 (26.72)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	18.13 (24.05)	57	-0.29 (23.46)	63	15.34 (22.46)	62	-5.91 (25.27)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	13.99 (23.95)	56	-3.87 (21.79)	63	15.87 (24.40)	62	-3.76 (28.05)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	14.55 (25.06)	55	-3.64 (25.80)	55	14.24 (22.78)	55	-3.94 (28.68)
	FOLLOW-UP MONTH 15	50	21.67 (28.82)	50	2.00 (28.30)	55	16.06 (24.42)	54	-3.70 (28.90)
	FOLLOW-UP MONTH 18	30	11.11 (18.22)	30	-7.78 (25.04)	34	17.65 (29.57)	33	-3.03 (30.75)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	8.33 (13.94)	6	-8.33 (34.56)	5	10.00 (14.91)	5	-6.67 (14.91)
	FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	33.33 ( - )	1	33.33 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Global Health Status/QoL	CYCLE 2 DAY 1			6.57 ( 2.64)		6.24 ( 2.47)	0.33 (-6.29, 6.94)	0.922	0.02 (-0.33, 0.36)	
	CYCLE 3 DAY 1			8.88 ( 2.39)		9.07 ( 2.22)	-0.19 (-6.03, 5.65)	0.949	-0.01 (-0.36, 0.34)	
	CYCLE 4 DAY 1			5.52 ( 2.56)		8.44 ( 2.38)	-2.91 (-9.26, 3.43)	0.365	-0.15 (-0.50, 0.20)	
	CYCLE 5 DAY 1			5.06 ( 2.81)		7.08 ( 2.60)	-2.01 (-9.08, 5.05)	0.574	-0.09 (-0.44, 0.25)	
	CYCLE 6 DAY 1			2.97 ( 2.66)		9.14 ( 2.49)	-6.18 (-12.9, 0.50)	0.070	-0.30 (-0.66, 0.05)	
	CYCLE 7 DAY 1			4.67 ( 2.63)		7.74 ( 2.48)	-3.06 (-9.69, 3.56)	0.362	-0.16 (-0.52, 0.21)	
	CYCLE 8 DAY 1			4.10 ( 2.77)		11.50 ( 2.62)	-7.40 (-14.4, -0.36)	0.039	-0.36 (-0.72, 0.01)	
	CYCLE 9 DAY 1			8.84 ( 2.47)		10.35 ( 2.33)	-1.51 (-7.64, 4.61)	0.626	-0.08 (-0.44, 0.28)	
	CYCLE 10 DAY 1			6.48 ( 2.48)		8.56 ( 2.30)	-2.08 (-8.18, 4.02)	0.502	-0.12 (-0.49, 0.26)	
	CYCLE 11 DAY 1			6.53 ( 2.69)		7.67 ( 2.54)	-1.14 (-7.92, 5.65)	0.740	-0.06 (-0.42, 0.31)	
	CYCLE 12 DAY 1			8.70 ( 2.58)		8.12 ( 2.41)	0.58 (-5.85, 7.01)	0.859	0.03 (-0.34, 0.40)	
	FOLLOW UP DAY 28			8.51 ( 2.68)		9.97 ( 2.49)	-1.46 (-8.16, 5.24)	0.667	-0.07 (-0.42, 0.28)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			7.91 ( 2.54)		9.86 ( 2.36)	-1.95 (-8.24, 4.34)	0.541	-0.10 (-0.45, 0.25)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			6.29 ( 2.69)		9.38 ( 2.52)	-3.09 (-9.85, 3.66)	0.367	-0.15 (-0.51, 0.21)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			9.74 ( 2.78)		11.62 ( 2.61)	-1.88 (-8.91, 5.16)	0.599	-0.09 (-0.45, 0.27)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			8.54 ( 2.44)		9.05 ( 2.34)	-0.50 (-6.60, 5.60)	0.870	-0.03 (-0.40, 0.35)	
	OVERALL		67	0	6.83 ( 1.95)	73	0	8.99 ( 1.83)	-2.15 (-6.69, 2.38)	0.349

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Physical Functioning	CYCLE 2 DAY 1			-0.55 ( 1.68)		1.52 ( 1.55)	-2.07 (-6.03, 1.88)	0.301	-0.16 (-0.51, 0.19)	
	CYCLE 3 DAY 1			2.94 ( 1.70)		4.87 ( 1.58)	-1.93 (-5.96, 2.11)	0.346	-0.15 (-0.50, 0.20)	
	CYCLE 4 DAY 1			2.66 ( 1.82)		3.68 ( 1.68)	-1.02 (-5.40, 3.36)	0.647	-0.07 (-0.43, 0.28)	
	CYCLE 5 DAY 1			2.62 ( 1.95)		3.03 ( 1.81)	-0.41 (-5.20, 4.37)	0.864	-0.03 (-0.38, 0.32)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.69 ( 1.98)		4.24 ( 1.83)	-4.92 (-9.79, -0.06)	0.047	-0.33 (-0.69, 0.03)	
	CYCLE 7 DAY 1			0.27 ( 2.08)		2.46 ( 1.94)	-2.19 (-7.37, 2.99)	0.404	-0.14 (-0.51, 0.22)	
	CYCLE 8 DAY 1			2.52 ( 2.19)		5.47 ( 2.05)	-2.95 (-8.45, 2.55)	0.290	-0.18 (-0.55, 0.18)	
	CYCLE 9 DAY 1			2.43 ( 2.09)		4.82 ( 1.96)	-2.39 (-7.62, 2.84)	0.369	-0.15 (-0.51, 0.21)	
	CYCLE 10 DAY 1			1.99 ( 2.09)		4.50 ( 1.94)	-2.51 (-7.69, 2.67)	0.340	-0.17 (-0.54, 0.21)	
	CYCLE 11 DAY 1			2.32 ( 2.11)		4.22 ( 1.98)	-1.90 (-7.18, 3.38)	0.478	-0.12 (-0.49, 0.24)	
	CYCLE 12 DAY 1			3.81 ( 2.10)		4.16 ( 1.96)	-0.35 (-5.59, 4.90)	0.896	-0.02 (-0.40, 0.35)	
	FOLLOW UP DAY 28			0.84 ( 2.36)		3.90 ( 2.21)	-3.05 (-9.05, 2.95)	0.316	-0.17 (-0.52, 0.18)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			3.70 ( 2.13)		4.59 ( 1.98)	-0.89 (-6.20, 4.42)	0.740	-0.06 (-0.41, 0.30)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			0.34 ( 2.34)		3.99 ( 2.20)	-3.65 (-9.61, 2.31)	0.227	-0.21 (-0.57, 0.15)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			1.13 ( 2.29)		1.39 ( 2.15)	-0.26 (-6.07, 5.56)	0.931	-0.01 (-0.38, 0.35)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			0.66 ( 2.36)		2.80 ( 2.24)	-2.14 (-8.18, 3.89)	0.483	-0.13 (-0.50, 0.25)	
	OVERALL		66	1	1.69 ( 1.73)	72	1	3.73 ( 1.61)	-2.04 (-6.15, 2.07)	0.328

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Role Functioning	CYCLE 2 DAY 1			0.83 ( 2.97)		3.62 ( 2.78)	-2.79 (-9.97, 4.38)	0.443	-0.12 (-0.47, 0.23)	
	CYCLE 3 DAY 1			7.57 ( 3.01)		9.05 ( 2.80)	-1.48 (-8.73, 5.77)	0.687	-0.06 (-0.41, 0.29)	
	CYCLE 4 DAY 1			4.90 ( 3.26)		8.78 ( 3.04)	-3.88 (-11.9, 4.12)	0.339	-0.16 (-0.51, 0.20)	
	CYCLE 5 DAY 1			7.05 ( 3.24)		8.73 ( 3.01)	-1.68 (-9.61, 6.25)	0.676	-0.07 (-0.41, 0.28)	
	CYCLE 6 DAY 1			6.36 ( 3.09)		9.43 ( 2.89)	-3.07 (-10.6, 4.44)	0.420	-0.13 (-0.48, 0.22)	
	CYCLE 7 DAY 1			4.28 ( 3.31)		8.29 ( 3.11)	-4.02 (-12.2, 4.18)	0.334	-0.16 (-0.52, 0.20)	
	CYCLE 8 DAY 1			6.18 ( 3.11)		8.27 ( 2.91)	-2.09 (-9.66, 5.48)	0.586	-0.09 (-0.46, 0.27)	
	CYCLE 9 DAY 1			7.05 ( 3.00)		5.00 ( 2.82)	2.04 (-5.22, 9.31)	0.579	0.09 (-0.27, 0.45)	
	CYCLE 10 DAY 1			9.11 ( 3.10)		8.10 ( 2.89)	1.02 (-6.51, 8.55)	0.790	0.04 (-0.32, 0.41)	
	CYCLE 11 DAY 1			4.94 ( 3.25)		6.14 ( 3.06)	-1.20 (-9.23, 6.82)	0.767	-0.05 (-0.41, 0.31)	
	CYCLE 12 DAY 1			5.95 ( 3.27)		7.92 ( 3.06)	-1.97 (-10.0, 6.07)	0.628	-0.08 (-0.45, 0.29)	
	FOLLOW UP DAY 28			3.87 ( 3.45)		6.38 ( 3.24)	-2.51 (-11.1, 6.08)	0.564	-0.09 (-0.44, 0.25)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			9.14 ( 3.29)		5.36 ( 3.08)	3.78 (-4.32, 11.89)	0.358	0.15 (-0.20, 0.50)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			4.19 ( 3.50)		9.26 ( 3.30)	-5.08 (-13.9, 3.70)	0.255	-0.19 (-0.55, 0.17)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			7.35 ( 3.52)		6.00 ( 3.31)	1.35 (-7.45, 10.15)	0.762	0.05 (-0.31, 0.41)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			3.44 ( 3.62)		4.18 ( 3.46)	-0.75 (-9.93, 8.43)	0.872	-0.03 (-0.40, 0.35)	
	OVERALL		67	0	5.76 ( 2.70)	72	1	7.16 ( 2.52)	-1.40 (-7.70, 4.91)	0.662

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Emotional Functioning	CYCLE 2 DAY 1			4.95 ( 2.09)		6.11 ( 1.94)	-1.16 (-6.18, 3.86)	0.648	-0.07 (-0.42, 0.28)	
	CYCLE 3 DAY 1			6.01 ( 2.27)		7.11 ( 2.11)	-1.10 (-6.66, 4.47)	0.697	-0.06 (-0.41, 0.29)	
	CYCLE 4 DAY 1			4.24 ( 2.56)		6.30 ( 2.38)	-2.06 (-8.46, 4.34)	0.526	-0.11 (-0.46, 0.25)	
	CYCLE 5 DAY 1			4.11 ( 2.39)		8.56 ( 2.23)	-4.46 (-10.4, 1.47)	0.139	-0.24 (-0.59, 0.11)	
	CYCLE 6 DAY 1			0.79 ( 2.46)		8.72 ( 2.31)	-7.93 (-14.1, -1.78)	0.012	-0.42 (-0.78, -0.06)	
	CYCLE 7 DAY 1			3.17 ( 2.29)		9.17 ( 2.15)	-6.00 (-11.7, -0.34)	0.038	-0.35 (-0.72, 0.01)	
	CYCLE 8 DAY 1			0.52 ( 2.48)		8.42 ( 2.33)	-7.89 (-14.1, -1.68)	0.013	-0.43 (-0.80, -0.06)	
	CYCLE 9 DAY 1			3.73 ( 2.26)		9.32 ( 2.12)	-5.60 (-11.2, -0.03)	0.049	-0.33 (-0.69, 0.03)	
	CYCLE 10 DAY 1			3.48 ( 2.38)		7.93 ( 2.22)	-4.45 (-10.3, 1.44)	0.138	-0.26 (-0.63, 0.12)	
	CYCLE 11 DAY 1			3.55 ( 2.38)		9.40 ( 2.25)	-5.85 (-11.8, 0.09)	0.054	-0.33 (-0.70, 0.04)	
	CYCLE 12 DAY 1			3.27 ( 2.44)		9.89 ( 2.28)	-6.62 (-12.7, -0.53)	0.033	-0.37 (-0.75, 0.00)	
	FOLLOW UP DAY 28			3.98 ( 2.61)		8.76 ( 2.43)	-4.78 (-11.3, 1.77)	0.151	-0.24 (-0.59, 0.11)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			5.87 ( 2.43)		7.45 ( 2.26)	-1.58 (-7.62, 4.45)	0.605	-0.09 (-0.44, 0.27)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			3.17 ( 2.61)		8.84 ( 2.46)	-5.67 (-12.3, 0.93)	0.092	-0.29 (-0.65, 0.07)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			3.03 ( 2.66)		7.28 ( 2.50)	-4.25 (-11.0, 2.49)	0.214	-0.21 (-0.58, 0.15)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			1.83 ( 2.73)		5.69 ( 2.61)	-3.86 (-10.9, 3.15)	0.278	-0.19 (-0.57, 0.18)	
	OVERALL		67	0	3.48 ( 1.97)	72	1	8.06 ( 1.84)	-4.58 (-9.24, 0.09)	0.054

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Cognitive Functioning	CYCLE 2 DAY 1			-0.28 ( 2.19)		1.12 ( 2.03)	-1.41 (-6.52, 3.71)	0.587	-0.08 (-0.43, 0.26)	
	CYCLE 3 DAY 1			1.05 ( 2.31)		0.82 ( 2.14)	0.22 (-5.26, 5.70)	0.936	0.01 (-0.34, 0.36)	
	CYCLE 4 DAY 1			-2.41 ( 2.54)		0.24 ( 2.36)	-2.65 (-8.83, 3.53)	0.398	-0.14 (-0.49, 0.22)	
	CYCLE 5 DAY 1			-3.37 ( 2.57)		0.50 ( 2.38)	-3.87 (-10.1, 2.39)	0.224	-0.19 (-0.54, 0.15)	
	CYCLE 6 DAY 1			-3.49 ( 2.57)		0.13 ( 2.39)	-3.62 (-9.90, 2.66)	0.257	-0.19 (-0.54, 0.17)	
	CYCLE 7 DAY 1			-4.14 ( 2.60)		-0.86 ( 2.43)	-3.28 (-9.67, 3.10)	0.311	-0.17 (-0.54, 0.19)	
	CYCLE 8 DAY 1			-2.09 ( 2.68)		1.85 ( 2.51)	-3.94 (-10.6, 2.69)	0.241	-0.20 (-0.56, 0.17)	
	CYCLE 9 DAY 1			-2.79 ( 2.61)		0.96 ( 2.45)	-3.75 (-10.2, 2.68)	0.250	-0.19 (-0.55, 0.17)	
	CYCLE 10 DAY 1			-2.15 ( 2.43)		0.75 ( 2.26)	-2.90 (-8.75, 2.96)	0.329	-0.16 (-0.54, 0.21)	
	CYCLE 11 DAY 1			-2.23 ( 2.56)		0.03 ( 2.40)	-2.26 (-8.53, 4.02)	0.478	-0.12 (-0.49, 0.25)	
	CYCLE 12 DAY 1			-1.97 ( 2.60)		0.92 ( 2.43)	-2.89 (-9.27, 3.50)	0.373	-0.15 (-0.52, 0.22)	
	FOLLOW UP DAY 28			-3.32 ( 2.76)		-1.04 ( 2.57)	-2.28 (-9.13, 4.56)	0.511	-0.11 (-0.46, 0.24)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.21 ( 2.49)		-1.07 ( 2.31)	-0.14 (-6.17, 5.89)	0.964	-0.01 (-0.36, 0.35)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-4.28 ( 2.70)		-1.64 ( 2.54)	-2.64 (-9.35, 4.07)	0.438	-0.13 (-0.49, 0.23)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-2.90 ( 2.91)		-2.95 ( 2.73)	0.05 (-7.26, 7.37)	0.988	0.00 (-0.36, 0.36)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-3.95 ( 2.79)		0.55 ( 2.65)	-4.50 (-11.5, 2.51)	0.206	-0.22 (-0.60, 0.15)	
	OVERALL		67	0	-2.47 ( 2.18)	72	1	0.02 ( 2.02)	-2.49 (-7.57, 2.59)	0.334

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Social Functioning	CYCLE 2 DAY 1			-1.87 ( 2.85)		0.05 ( 2.69)	-1.92 (-9.13, 5.29)	0.600	-0.09 (-0.43, 0.26)	
	CYCLE 3 DAY 1			0.43 ( 2.56)		1.29 ( 2.39)	-0.86 (-7.18, 5.46)	0.788	-0.04 (-0.39, 0.31)	
	CYCLE 4 DAY 1			2.09 ( 2.72)		4.93 ( 2.53)	-2.84 (-9.62, 3.93)	0.408	-0.14 (-0.49, 0.22)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.59 ( 2.76)		3.96 ( 2.57)	-4.55 (-11.4, 2.35)	0.194	-0.21 (-0.57, 0.14)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.64 ( 2.46)		7.32 ( 2.31)	-7.96 (-14.0, -1.92)	0.010	-0.42 (-0.78, -0.07)	
	CYCLE 7 DAY 1			2.49 ( 2.39)		7.37 ( 2.25)	-4.87 (-10.7, 0.98)	0.102	-0.27 (-0.64, 0.09)	
	CYCLE 8 DAY 1			0.77 ( 2.51)		6.67 ( 2.37)	-5.90 (-12.1, 0.31)	0.062	-0.32 (-0.69, 0.05)	
	CYCLE 9 DAY 1			3.94 ( 2.57)		3.63 ( 2.43)	0.31 (-6.08, 6.71)	0.923	0.02 (-0.34, 0.38)	
	CYCLE 10 DAY 1			3.23 ( 2.54)		4.34 ( 2.37)	-1.10 (-7.35, 5.14)	0.727	-0.06 (-0.43, 0.31)	
	CYCLE 11 DAY 1			3.40 ( 2.64)		2.59 ( 2.49)	0.81 (-5.77, 7.39)	0.808	0.04 (-0.32, 0.41)	
	CYCLE 12 DAY 1			2.87 ( 2.53)		4.64 ( 2.37)	-1.77 (-8.00, 4.47)	0.576	-0.10 (-0.47, 0.28)	
	FOLLOW UP DAY 28			2.77 ( 2.65)		4.70 ( 2.47)	-1.93 (-8.50, 4.64)	0.562	-0.10 (-0.45, 0.26)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			6.10 ( 2.57)		4.20 ( 2.40)	1.90 (-4.42, 8.23)	0.553	0.10 (-0.26, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			4.71 ( 2.77)		5.89 ( 2.61)	-1.18 (-8.14, 5.78)	0.739	-0.06 (-0.42, 0.30)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			2.15 ( 2.85)		3.07 ( 2.69)	-0.93 (-8.14, 6.28)	0.800	-0.04 (-0.40, 0.32)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			4.85 ( 2.62)		4.67 ( 2.51)	0.17 (-6.41, 6.75)	0.959	0.01 (-0.36, 0.38)	
	OVERALL		67	0	2.29 ( 2.05)	71	2	4.33 ( 1.92)	-2.04 (-6.80, 2.73)	0.399

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Appetite Loss	CYCLE 2 DAY 1			-2.31 ( 2.52)		-4.12 ( 2.36)	1.82 (-4.75, 8.38)	0.585	0.09 (-0.25, 0.44)	
	CYCLE 3 DAY 1			-5.22 ( 2.10)		-6.51 ( 1.95)	1.29 (-4.06, 6.63)	0.634	0.08 (-0.27, 0.43)	
	CYCLE 4 DAY 1			-2.72 ( 2.46)		-5.83 ( 2.29)	3.11 (-3.26, 9.48)	0.336	0.16 (-0.19, 0.52)	
	CYCLE 5 DAY 1			-1.12 ( 2.38)		-8.16 ( 2.20)	7.04 ( 0.93,13.16)	0.024	0.38 ( 0.03, 0.73)	
	CYCLE 6 DAY 1			-3.03 ( 2.38)		-8.14 ( 2.22)	5.10 (-1.04,11.24)	0.103	0.28 (-0.07, 0.64)	
	CYCLE 7 DAY 1			-1.12 ( 2.54)		-5.84 ( 2.39)	4.73 (-1.90,11.35)	0.160	0.25 (-0.11, 0.61)	
	CYCLE 8 DAY 1			-1.54 ( 2.15)		-8.06 ( 2.02)	6.51 ( 1.01,12.02)	0.021	0.41 ( 0.04, 0.78)	
	CYCLE 9 DAY 1			-4.13 ( 2.19)		-7.48 ( 2.06)	3.34 (-2.28, 8.96)	0.242	0.20 (-0.16, 0.56)	
	CYCLE 10 DAY 1			-3.29 ( 2.22)		-6.40 ( 2.05)	3.11 (-2.54, 8.76)	0.278	0.19 (-0.18, 0.56)	
	CYCLE 11 DAY 1			-2.39 ( 2.40)		-5.54 ( 2.26)	3.15 (-3.08, 9.38)	0.319	0.18 (-0.19, 0.54)	
	CYCLE 12 DAY 1			-4.06 ( 2.43)		-5.25 ( 2.27)	1.19 (-5.11, 7.48)	0.710	0.07 (-0.31, 0.44)	
	FOLLOW UP DAY 28			-2.52 ( 2.77)		-5.56 ( 2.61)	3.05 (-4.22,10.32)	0.408	0.14 (-0.21, 0.49)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-7.68 ( 1.86)		-7.91 ( 1.72)	0.23 (-4.39, 4.86)	0.920	0.02 (-0.34, 0.37)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-7.48 ( 2.10)		-8.61 ( 1.98)	1.13 (-4.25, 6.50)	0.679	0.07 (-0.29, 0.43)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-4.87 ( 2.71)		-4.11 ( 2.55)	-0.76 (-7.87, 6.35)	0.834	-0.04 (-0.40, 0.32)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-4.38 ( 2.01)		-9.71 ( 1.95)	5.32 ( 0.12,10.53)	0.045	0.36 (-0.02, 0.74)	
	OVERALL		67	0	-3.62 ( 1.57)	72	1	-6.70 ( 1.45)	3.09 (-0.69, 6.86)	0.108

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Constipation	CYCLE 2 DAY 1			4.66 ( 3.06)		0.38 ( 2.85)	4.28 (-3.48,12.04)	0.278	0.18 (-0.17, 0.53)	
	CYCLE 3 DAY 1			3.14 ( 3.17)		1.10 ( 2.93)	2.04 (-5.99,10.07)	0.616	0.08 (-0.27, 0.44)	
	CYCLE 4 DAY 1			3.40 ( 3.08)		1.30 ( 2.83)	2.11 (-5.65, 9.86)	0.592	0.09 (-0.27, 0.45)	
	CYCLE 5 DAY 1			-2.30 ( 2.91)		3.93 ( 2.69)	-6.24 (-13.5, 1.05)	0.093	-0.28 (-0.63, 0.07)	
	CYCLE 6 DAY 1			1.55 ( 3.03)		-0.46 ( 2.83)	2.01 (-5.66, 9.68)	0.605	0.09 (-0.27, 0.45)	
	CYCLE 7 DAY 1			3.39 ( 3.01)		0.94 ( 2.82)	3.36 (-4.28,10.99)	0.386	0.15 (-0.21, 0.52)	
	CYCLE 8 DAY 1			-1.40 ( 2.59)		-3.34 ( 2.43)	1.93 (-4.47, 8.34)	0.552	0.10 (-0.27, 0.47)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.82 ( 2.53)		-3.90 ( 2.37)	3.08 (-3.16, 9.32)	0.331	0.16 (-0.20, 0.52)	
	CYCLE 10 DAY 1			0.99 ( 3.04)		0.67 ( 2.82)	0.32 (-7.35, 7.98)	0.934	0.01 (-0.36, 0.39)	
	CYCLE 11 DAY 1			-1.72 ( 2.75)		-3.05 ( 2.58)	1.32 (-5.55, 8.20)	0.704	0.07 (-0.30, 0.43)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.22 ( 2.63)		-2.84 ( 2.46)	2.62 (-3.88, 9.12)	0.427	0.14 (-0.24, 0.51)	
	FOLLOW UP DAY 28			3.16 ( 3.07)		-1.86 ( 2.87)	5.02 (-2.76,12.81)	0.204	0.21 (-0.14, 0.57)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			3.91 ( 3.03)		0.61 ( 2.83)	3.30 (-4.37,10.98)	0.396	0.14 (-0.21, 0.50)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.97 ( 2.64)		-1.89 ( 2.47)	0.91 (-5.63, 7.46)	0.783	0.05 (-0.32, 0.41)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.69 ( 2.90)		0.03 ( 2.73)	-0.72 (-8.04, 6.61)	0.847	-0.03 (-0.40, 0.33)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			4.19 ( 3.18)		-0.94 ( 3.04)	5.12 (-3.08,13.33)	0.219	0.22 (-0.16, 0.60)	
	OVERALL		66	1	1.27 ( 2.15)	71	2	-0.64 ( 2.00)	1.90 (-3.13, 6.94)	0.455

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Diarrhoea	CYCLE 2 DAY 1			-0.34 ( 1.91)		-2.34 ( 1.79)	2.00 (-2.88, 6.88)	0.419	0.13 (-0.21, 0.48)	
	CYCLE 3 DAY 1			4.04 ( 2.15)		-5.01 ( 2.00)	9.05 ( 3.51,14.59)	0.002	0.55 ( 0.19, 0.90)	
	CYCLE 4 DAY 1			3.45 ( 2.46)		-5.75 ( 2.28)	9.20 ( 2.79,15.61)	0.005	0.49 ( 0.13, 0.85)	
	CYCLE 5 DAY 1			5.95 ( 2.51)		-5.88 ( 2.32)	11.82 ( 5.28,18.36)	<.001	0.61 ( 0.25, 0.97)	
	CYCLE 6 DAY 1			6.06 ( 2.72)		-3.22 ( 2.55)	9.28 ( 2.11,16.45)	0.012	0.45 ( 0.09, 0.81)	
	CYCLE 7 DAY 1			4.30 ( 2.47)		-5.03 ( 2.32)	9.33 ( 2.85,15.81)	0.005	0.51 ( 0.14, 0.88)	
	CYCLE 8 DAY 1			4.52 ( 2.55)		-4.40 ( 2.40)	8.92 ( 2.21,15.63)	0.010	0.47 ( 0.10, 0.84)	
	CYCLE 9 DAY 1			6.63 ( 2.50)		-4.70 ( 2.36)	11.33 ( 4.75,17.91)	<.001	0.60 ( 0.23, 0.97)	
	CYCLE 10 DAY 1			4.99 ( 2.56)		-3.61 ( 2.39)	8.59 ( 1.88,15.31)	0.013	0.46 ( 0.08, 0.84)	
	CYCLE 11 DAY 1			4.60 ( 2.27)		-3.47 ( 2.17)	8.07 ( 2.10,14.03)	0.008	0.48 ( 0.11, 0.85)	
	CYCLE 12 DAY 1			5.55 ( 2.53)		-4.90 ( 2.37)	10.45 ( 3.82,17.08)	0.002	0.57 ( 0.19, 0.95)	
	FOLLOW UP DAY 28			1.35 ( 2.41)		-4.21 ( 2.24)	5.56 (-0.71,11.84)	0.082	0.30 (-0.05, 0.66)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-2.32 ( 1.83)		-3.82 ( 1.70)	1.50 (-3.12, 6.12)	0.522	0.11 (-0.25, 0.46)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-2.25 ( 2.51)		-1.61 ( 2.38)	-0.64 (-7.26, 5.99)	0.849	-0.03 (-0.39, 0.33)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.71 ( 2.20)		-3.73 ( 2.07)	2.02 (-3.69, 7.73)	0.486	0.12 (-0.24, 0.48)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-2.91 ( 1.74)		-6.15 ( 1.66)	3.24 (-1.20, 7.68)	0.151	0.25 (-0.12, 0.63)	
	OVERALL		67	0	2.62 ( 1.49)	72	1	-4.24 ( 1.38)	6.86 ( 3.22,10.49)	<.001

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Dyspnoea	CYCLE 2 DAY 1			-6.99 ( 2.70)		-5.13 ( 2.51)	-1.85 (-8.44, 4.73)	0.578	-0.09 (-0.43, 0.26)	
	CYCLE 3 DAY 1			-11.15 ( 2.58)		-7.23 ( 2.41)	-3.91 (-10.2, 2.35)	0.218	-0.20 (-0.55, 0.15)	
	CYCLE 4 DAY 1			-5.27 ( 2.68)		-9.54 ( 2.49)	4.27 (-2.26,10.80)	0.198	0.21 (-0.14, 0.56)	
	CYCLE 5 DAY 1			-4.55 ( 2.86)		-7.83 ( 2.64)	3.27 (-3.76,10.31)	0.359	0.15 (-0.20, 0.49)	
	CYCLE 6 DAY 1			-8.48 ( 2.71)		-8.50 ( 2.51)	0.02 (-6.59, 6.64)	0.994	0.00 (-0.35, 0.35)	
	CYCLE 7 DAY 1			-8.41 ( 2.68)		-5.95 ( 2.50)	-2.46 (-9.01, 4.08)	0.458	-0.12 (-0.48, 0.24)	
	CYCLE 8 DAY 1			-8.89 ( 2.63)		-5.41 ( 2.45)	-3.48 (-9.87, 2.91)	0.283	-0.18 (-0.54, 0.19)	
	CYCLE 9 DAY 1			-7.33 ( 2.83)		-8.75 ( 2.64)	1.42 (-5.55, 8.40)	0.688	0.07 (-0.29, 0.42)	
	CYCLE 10 DAY 1			-3.14 ( 3.05)		-6.87 ( 2.81)	3.73 (-3.85,11.32)	0.332	0.17 (-0.20, 0.54)	
	CYCLE 11 DAY 1			-5.99 ( 3.01)		-5.20 ( 2.82)	-0.79 (-8.32, 6.74)	0.835	-0.04 (-0.40, 0.33)	
	CYCLE 12 DAY 1			-7.48 ( 2.81)		-6.48 ( 2.62)	-1.00 (-7.92, 5.92)	0.775	-0.05 (-0.42, 0.32)	
	FOLLOW UP DAY 28			-2.85 ( 2.96)		-6.60 ( 2.76)	3.75 (-3.61,11.11)	0.316	0.16 (-0.19, 0.51)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-3.21 ( 3.27)		-4.65 ( 3.02)	1.44 (-6.77, 9.66)	0.729	0.06 (-0.29, 0.41)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			0.33 ( 3.37)		-4.13 ( 3.17)	4.45 (-4.14,13.05)	0.307	0.17 (-0.18, 0.53)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-2.25 ( 3.19)		-2.35 ( 2.98)	0.11 (-7.93, 8.15)	0.979	0.00 (-0.36, 0.36)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			1.59 ( 3.12)		-2.91 ( 3.01)	4.49 (-3.48,12.47)	0.267	0.20 (-0.18, 0.57)	
	OVERALL		67	0	-5.25 ( 2.27)	73	0	-6.10 ( 2.10)	0.84 (-4.42, 6.10)	0.752

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)			GC1b (N=73)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)				
Fatigue	CYCLE 2 DAY 1			-5.99 ( 2.57)			-4.58 ( 2.41)	-1.41 (-7.75, 4.92)	0.659	-0.07 (-0.42, 0.28)	
	CYCLE 3 DAY 1			-8.91 ( 2.68)			-6.15 ( 2.50)	-2.76 (-9.38, 3.86)	0.411	-0.13 (-0.48, 0.22)	
	CYCLE 4 DAY 1			-4.41 ( 2.74)			-8.10 ( 2.55)	3.68 (-3.12, 10.48)	0.286	0.18 (-0.18, 0.53)	
	CYCLE 5 DAY 1			-7.86 ( 2.80)			-7.00 ( 2.61)	-0.86 (-7.84, 6.11)	0.807	-0.04 (-0.39, 0.31)	
	CYCLE 6 DAY 1			-5.93 ( 2.77)			-8.75 ( 2.59)	2.82 (-4.07, 9.71)	0.420	0.13 (-0.22, 0.49)	
	CYCLE 7 DAY 1			-4.85 ( 2.91)			-8.59 ( 2.73)	3.74 (-3.58, 11.06)	0.314	0.17 (-0.19, 0.53)	
	CYCLE 8 DAY 1			-9.26 ( 2.42)			-11.43 ( 2.27)	2.16 (-3.71, 8.03)	0.467	0.12 (-0.24, 0.49)	
	CYCLE 9 DAY 1			-9.41 ( 2.42)			-10.04 ( 2.27)	0.63 (-5.23, 6.49)	0.831	0.03 (-0.32, 0.39)	
	CYCLE 10 DAY 1			-11.20 ( 2.64)			-7.80 ( 2.45)	-3.40 (-9.89, 3.08)	0.301	-0.18 (-0.55, 0.19)	
	CYCLE 11 DAY 1			-11.48 ( 2.85)			-7.32 ( 2.69)	-4.16 (-11.3, 3.02)	0.254	-0.20 (-0.56, 0.17)	
	CYCLE 12 DAY 1			-11.04 ( 2.81)			-11.21 ( 2.64)	0.17 (-6.85, 7.19)	0.962	0.01 (-0.36, 0.38)	
	FOLLOW UP DAY 28			-9.93 ( 2.91)			-9.08 ( 2.74)	-0.85 (-8.19, 6.49)	0.820	-0.04 (-0.39, 0.31)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-12.95 ( 2.59)			-10.82 ( 2.40)	-2.13 (-8.46, 4.20)	0.506	-0.11 (-0.46, 0.25)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-7.43 ( 3.09)			-8.74 ( 2.92)	1.32 (-6.57, 9.20)	0.742	0.06 (-0.30, 0.42)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-8.20 ( 2.97)			-10.06 ( 2.80)	1.85 (-5.67, 9.38)	0.627	0.08 (-0.28, 0.44)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-10.99 ( 2.69)			-12.96 ( 2.59)	1.97 (-4.80, 8.74)	0.566	0.10 (-0.27, 0.47)	
	OVERALL		67	0	-8.74 ( 2.15)	72	1	-8.91 ( 2.00)	0.17 (-4.83, 5.18)	0.945	0.01 (-0.32, 0.34)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS
Financial Difficulties	CYCLE 2 DAY 1			-1.60 ( 2.55)		-1.70 ( 2.40)	0.10 (-6.32, 6.52)	0.975	0.01 (-0.34, 0.35)
	CYCLE 3 DAY 1			-2.26 ( 2.20)		-0.35 ( 2.05)	-1.91 (-7.27, 3.44)	0.480	-0.11 (-0.46, 0.24)
	CYCLE 4 DAY 1			0.74 ( 3.11)		3.14 ( 2.92)	-2.40 (-10.4, 5.61)	0.554	-0.10 (-0.45, 0.25)
	CYCLE 5 DAY 1			-2.43 ( 2.45)		0.05 ( 2.28)	-2.48 (-8.57, 3.60)	0.421	-0.13 (-0.48, 0.22)
	CYCLE 6 DAY 1			-0.33 ( 2.52)		-1.01 ( 2.37)	0.68 (-5.64, 7.00)	0.833	0.04 (-0.32, 0.39)
	CYCLE 7 DAY 1			3.15 ( 3.03)		-1.82 ( 2.86)	4.97 (-2.85, 12.79)	0.211	0.22 (-0.15, 0.59)
	CYCLE 8 DAY 1			-0.35 ( 2.52)		-0.09 ( 2.38)	-0.26 (-6.60, 6.08)	0.935	-0.01 (-0.38, 0.35)
	CYCLE 9 DAY 1			-2.46 ( 2.52)		-0.96 ( 2.38)	-1.50 (-7.83, 4.83)	0.641	-0.08 (-0.44, 0.28)
	CYCLE 10 DAY 1			-0.73 ( 2.81)		1.97 ( 2.63)	-2.71 (-9.84, 4.42)	0.454	-0.13 (-0.50, 0.24)
	CYCLE 11 DAY 1			-1.28 ( 2.73)		1.53 ( 2.57)	-2.81 (-9.75, 4.13)	0.424	-0.14 (-0.50, 0.23)
	CYCLE 12 DAY 1			-1.14 ( 2.84)		3.31 ( 2.66)	-4.45 (-11.7, 2.77)	0.225	-0.21 (-0.58, 0.16)
	FOLLOW UP DAY 28			-4.82 ( 2.42)		-0.87 ( 2.25)	-3.95 (-9.93, 2.03)	0.194	-0.21 (-0.57, 0.14)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.74 ( 2.84)		2.11 ( 2.65)	-3.85 (-11.1, 3.37)	0.294	-0.18 (-0.53, 0.18)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-1.15 ( 2.65)		-2.22 ( 2.49)	1.06 (-5.62, 7.74)	0.754	0.05 (-0.31, 0.41)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.49 ( 2.36)		-2.86 ( 2.21)	1.37 (-4.46, 7.20)	0.643	0.08 (-0.28, 0.44)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-3.86 ( 2.43)		-0.31 ( 2.32)	-3.54 (-9.65, 2.56)	0.253	-0.20 (-0.57, 0.17)
	OVERALL		67	0	-1.36 ( 2.16)	72	1	-0.01 ( 2.02)	0.608

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS
Insomnia	CYCLE 2 DAY 1			-3.19 ( 3.13)			5.00 (-2.71,12.70)	0.202	0.21 (-0.14, 0.55)
	CYCLE 3 DAY 1			-4.45 ( 3.38)			4.96 (-3.43,13.35)	0.244	0.19 (-0.16, 0.54)
	CYCLE 4 DAY 1			1.93 ( 3.35)			11.30 ( 2.99,19.62)	0.008	0.44 ( 0.09, 0.80)
	CYCLE 5 DAY 1			-5.23 ( 3.33)			7.35 (-0.88,15.58)	0.079	0.29 (-0.06, 0.64)
	CYCLE 6 DAY 1			-5.91 ( 3.57)			6.45 (-2.54,15.44)	0.158	0.24 (-0.12, 0.60)
	CYCLE 7 DAY 1			-6.65 ( 3.20)			5.07 (-2.85,12.99)	0.207	0.21 (-0.15, 0.58)
	CYCLE 8 DAY 1			-5.81 ( 3.43)			1.94 (-6.65,10.52)	0.656	0.08 (-0.29, 0.44)
	CYCLE 9 DAY 1			-7.23 ( 3.58)			1.87 (-7.17,10.91)	0.683	0.07 (-0.29, 0.43)
	CYCLE 10 DAY 1			-7.67 ( 3.42)			2.31 (-6.21,10.82)	0.593	0.09 (-0.28, 0.46)
	CYCLE 11 DAY 1			-10.66 ( 3.56)			-5.50 (-14.5, 3.49)	0.229	-0.21 (-0.58, 0.16)
	CYCLE 12 DAY 1			-8.18 ( 3.43)			2.30 (-6.28,10.88)	0.597	0.09 (-0.28, 0.47)
	FOLLOW UP DAY 28			-3.88 ( 3.63)			3.72 (-5.45,12.89)	0.423	0.13 (-0.22, 0.48)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-8.62 ( 3.51)			-0.36 (-9.15, 8.43)	0.935	-0.01 (-0.37, 0.34)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-3.62 ( 3.65)			4.77 (-4.50,14.03)	0.311	0.17 (-0.19, 0.54)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-6.43 ( 3.48)			2.48 (-6.28,11.24)	0.576	0.10 (-0.27, 0.46)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-5.75 ( 3.83)			2.42 (-7.49,12.32)	0.630	0.09 (-0.29, 0.46)
	OVERALL		66	1	-5.71 ( 2.53)	72	1	-9.21 ( 2.33)	0.239

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Nausea And Vomiting	CYCLE 2 DAY 1			0.07 ( 1.37)		-1.43 ( 1.29)	1.50 (-2.13, 5.12)	0.415	0.14 (-0.21, 0.49)	
	CYCLE 3 DAY 1			0.37 ( 1.40)		-2.96 ( 1.31)	3.33 (-0.35, 7.01)	0.076	0.31 (-0.04, 0.66)	
	CYCLE 4 DAY 1			0.49 ( 1.39)		-1.16 ( 1.30)	1.65 (-2.00, 5.30)	0.373	0.15 (-0.20, 0.51)	
	CYCLE 5 DAY 1			2.38 ( 1.69)		-2.42 ( 1.57)	4.80 ( 0.33, 9.28)	0.036	0.37 ( 0.02, 0.72)	
	CYCLE 6 DAY 1			1.51 ( 1.71)		-2.89 ( 1.60)	4.40 (-0.14, 8.94)	0.058	0.34 (-0.02, 0.69)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.85 ( 1.11)		-2.12 ( 1.04)	1.27 (-1.60, 4.15)	0.383	0.15 (-0.21, 0.51)	
	CYCLE 8 DAY 1			-1.11 ( 1.08)		-2.60 ( 1.02)	1.49 (-1.30, 4.29)	0.293	0.19 (-0.18, 0.55)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.47 ( 1.09)		-3.14 ( 1.03)	2.67 (-0.15, 5.50)	0.063	0.32 (-0.04, 0.68)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.92 ( 1.42)		-0.66 ( 1.32)	-0.26 (-3.98, 3.47)	0.892	-0.02 (-0.39, 0.34)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.40 ( 1.16)		-2.21 ( 1.09)	1.82 (-1.20, 4.83)	0.235	0.21 (-0.15, 0.58)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.05 ( 1.26)		-1.76 ( 1.18)	1.71 (-1.57, 5.00)	0.304	0.19 (-0.18, 0.56)	
	FOLLOW UP DAY 28			2.15 ( 1.79)		-2.24 ( 1.69)	4.39 (-0.38, 9.16)	0.071	0.32 (-0.03, 0.67)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-3.61 ( 0.80)		-2.55 ( 0.74)	-1.06 (-3.02, 0.90)	0.285	-0.17 (-0.53, 0.18)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-3.63 ( 1.02)		-3.40 ( 0.96)	-0.22 (-2.85, 2.40)	0.866	-0.03 (-0.39, 0.33)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.56 ( 1.45)		-2.08 ( 1.38)	0.52 (-3.34, 4.37)	0.792	0.05 (-0.31, 0.41)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-2.62 ( 1.02)		-2.67 ( 0.98)	0.05 (-2.58, 2.69)	0.968	0.01 (-0.37, 0.38)	
	OVERALL		67	0	-0.51 ( 0.80)	72	1	-2.27 ( 0.75)	1.75 (-0.21, 3.72)	0.080

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Pain	CYCLE 2 DAY 1			-4.07 ( 2.43)		-5.87 ( 2.28)	1.80 (-4.23, 7.82)	0.556	0.09 (-0.25, 0.44)	
	CYCLE 3 DAY 1			-5.20 ( 2.57)		-4.29 ( 2.38)	-0.91 (-7.28, 5.46)	0.777	-0.05 (-0.39, 0.30)	
	CYCLE 4 DAY 1			0.44 ( 2.68)		-3.16 ( 2.49)	3.60 (-3.10, 10.30)	0.290	0.18 (-0.18, 0.53)	
	CYCLE 5 DAY 1			-4.36 ( 2.71)		-2.03 ( 2.51)	-2.33 (-9.09, 4.43)	0.496	-0.11 (-0.46, 0.24)	
	CYCLE 6 DAY 1			-2.40 ( 2.83)		-2.22 ( 2.64)	-0.18 (-7.33, 6.96)	0.959	-0.01 (-0.36, 0.35)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.86 ( 2.90)		0.81 ( 2.72)	-1.67 (-9.04, 5.70)	0.655	-0.08 (-0.44, 0.28)	
	CYCLE 8 DAY 1			1.34 ( 3.04)		-3.95 ( 2.87)	5.29 (-2.50, 13.08)	0.182	0.23 (-0.13, 0.60)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.35 ( 2.88)		-4.27 ( 2.71)	3.92 (-3.40, 11.24)	0.291	0.18 (-0.18, 0.54)	
	CYCLE 10 DAY 1			-3.84 ( 3.04)		-0.19 ( 2.83)	-3.65 (-11.4, 4.09)	0.353	-0.16 (-0.53, 0.21)	
	CYCLE 11 DAY 1			-2.01 ( 3.05)		-1.24 ( 2.87)	-0.77 (-8.59, 7.05)	0.846	-0.03 (-0.40, 0.33)	
	CYCLE 12 DAY 1			-2.84 ( 2.85)		-2.24 ( 2.68)	-0.60 (-7.82, 6.63)	0.870	-0.03 (-0.40, 0.34)	
	FOLLOW UP DAY 28			1.33 ( 2.92)		-3.40 ( 2.74)	4.73 (-2.72, 12.17)	0.211	0.21 (-0.14, 0.56)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-2.73 ( 2.81)		-1.33 ( 2.62)	-1.40 (-8.47, 5.67)	0.696	-0.07 (-0.42, 0.29)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			1.55 ( 2.79)		-2.71 ( 2.62)	4.26 (-2.79, 11.31)	0.234	0.20 (-0.16, 0.56)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-2.58 ( 2.99)		-1.04 ( 2.82)	-1.53 (-9.18, 6.12)	0.692	-0.07 (-0.43, 0.29)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-2.45 ( 3.15)		-1.76 ( 3.05)	-0.69 (-8.91, 7.53)	0.868	-0.03 (-0.40, 0.34)	
	OVERALL		67	0	-1.81 ( 2.13)	72	1	-2.43 ( 1.99)	0.62 (-4.46, 5.69)	0.811

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Global Health Status/QoI	Age								
	< 75 years	39	12.24 ( 3.13)	45	12.21 ( 2.99)	0.02 (-7.84, 7.89)	0.995	0.00 (-0.43, 0.43)	0.501
	>= 75 years	19	6.04 ( 5.50)	23	11.44 ( 4.95)	-5.40 (-19.6, 8.84)	0.447	-0.22 (-0.83, 0.39)	
	Gender								
	male	34	7.51 ( 3.65)	42	14.57 ( 3.45)	-7.06 (-15.9, 1.79)	0.116	-0.32 (-0.77, 0.14)	0.020
	female	24	14.50 ( 3.90)	26	6.02 ( 3.46)	8.49 (-1.62,18.59)	0.098	0.46 (-0.11, 1.02)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	8.26 ( 2.78)	65	10.13 ( 2.57)	-1.87 (-8.85, 5.10)	0.596	-0.09 (-0.45, 0.27)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	5.46 ( 4.73)	29	11.74 ( 4.52)	-6.28 (-17.2, 4.61)	0.252	-0.26 (-0.79, 0.28)	0.136
	no	33	11.44 ( 3.19)	39	7.63 ( 2.91)	3.80 (-4.29,11.90)	0.352	0.21 (-0.26, 0.67)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	51	9.49 ( 2.88)	55	10.07 ( 2.78)	-0.58 (-7.75, 6.58)	0.872	-0.03 (-0.41, 0.35)	
	Race Group 2								
	white	52	8.02 ( 2.87)	64	10.25 ( 2.63)	-2.24 (-9.49, 5.01)	0.542	-0.11 (-0.47, 0.26)	NE
	TLS risk category								
	low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE
medium	41	10.98 ( 2.96)	49	9.70 ( 2.73)	1.28 (-6.10, 8.67)	0.731	0.07 (-0.35, 0.48)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	9.70 ( 2.87)	55	9.47 ( 2.78)	0.23 (-7.17, 7.63)	0.951	0.01 (-0.37, 0.39)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	7.20 ( 3.11)	36	8.96 ( 3.03)	-1.76 (-9.78, 6.26)	0.663	-0.09 (-0.55, 0.36)	0.931	
>= 70 mL/min	19	7.78 ( 4.96)	32	10.17 ( 4.51)	-2.39 (-14.6, 9.77)	0.694	-0.10 (-0.67, 0.47)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	
	Del (13q)	32	9.38 ( 4.12)	27	15.91 ( 4.62)	-6.53 (-17.6, 4.57)	0.244	-0.27 (-0.79, 0.24)	
	Serum beta2-microglobulin								0.814
	<= 3.5 mg/L	34	5.26 ( 3.98)	31	7.35 ( 3.98)	-2.09 (-12.7, 8.51)	0.694	-0.09 (-0.58, 0.40)	
	> 3.5 mg/L	24	9.94 ( 3.90)	35	10.36 ( 3.25)	-0.42 (-9.93, 9.09)	0.930	-0.02 (-0.54, 0.50)	
	ECOG Performance Status								NE
	0	20	-0.09 ( 4.30)	36	4.45 ( 3.37)	-4.54 (-15.2, 6.11)	0.396	-0.23 (-0.77, 0.32)	
	1	31	14.21 ( 3.84)	21	9.17 ( 4.28)	5.04 (-5.67,15.75)	0.349	0.24 (-0.32, 0.80)	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								NE
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	
	Stage B	20	12.67 ( 5.49)	19	7.35 ( 5.36)	5.32 (-7.79,18.43)	0.416	0.22 (-0.41, 0.85)	
	Stage C	26	2.38 ( 4.20)	31	10.41 ( 4.15)	-8.02 (-19.2, 3.18)	0.157	-0.35 (-0.88, 0.17)	
	Region								NE
	Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE	
	Central and Eastern Europe	20	10.50 ( 4.22)	27	7.88 ( 3.65)	2.62 (-8.61,13.84)	0.640	0.14 (-0.44, 0.71)	
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	25	3.72 ( 4.18)	22	11.12 ( 4.49)	-7.40 (-19.7, 4.92)	0.234	-0.35 (-0.92, 0.23)		
Time from first diagnosis to randomisation								NE	
< 3 years	27	9.18 ( 4.24)	32	10.02 ( 3.91)	-0.84 (-11.8,10.11)	0.879	-0.04 (-0.55, 0.47)		
>=3 and <6 years	14	NE	18	NE	NE		NE		
>= 6 years	17	1.13 ( 6.65)	17	19.52 ( 6.70)	-18.39 (-37.6, 0.78)	0.059	-0.65 (-1.34, 0.04)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Physical Functioning	Age								0.519
	< 75 years	40	0.86 ( 2.75)	44	4.06 ( 2.64)	-3.19 (-10.4, 4.07)	0.384	-0.18 (-0.61, 0.25)	
	>= 75 years	19	3.93 ( 4.22)	23	2.86 ( 3.82)	1.07 (-10.1,12.26)	0.847	0.06 (-0.55, 0.67)	
	Gender								0.064
	male	35	-3.23 ( 3.01)	41	4.53 ( 2.84)	-7.76 (-15.3,-0.19)	0.045	-0.43 (-0.88, 0.03)	
	female	24	4.32 ( 3.89)	26	0.15 ( 3.61)	4.18 (-6.33,14.68)	0.427	0.22 (-0.34, 0.78)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	
	no	56	0.05 ( 2.41)	64	4.46 ( 2.23)	-4.41 (-10.5, 1.70)	0.156	-0.24 (-0.60, 0.12)	
	B-Symptom Night Sweat								0.077
	yes	25	1.21 ( 4.61)	29	11.41 ( 4.43)	-10.19 (-22.3, 1.88)	0.096	-0.43 (-0.97, 0.11)	
	no	34	3.16 ( 2.51)	38	1.43 ( 2.28)	1.73 (-4.40, 7.86)	0.575	0.12 (-0.34, 0.58)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	
	no	52	-0.11 ( 2.41)	54	2.99 ( 2.33)	-3.10 (-9.17, 2.97)	0.314	-0.18 (-0.56, 0.20)	
	Race Group 2								NE
	white	53	-1.29 ( 2.50)	63	3.85 ( 2.30)	-5.14 (-11.6, 1.28)	0.115	-0.28 (-0.65, 0.09)	
	TLS risk category								NE
	low	14	NE	12	NE	NE		NE	
medium	41	0.55 ( 3.05)	48	0.97 ( 2.82)	-0.42 (-8.26, 7.42)	0.915	-0.02 (-0.44, 0.40)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score								NE	
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE		
> 6	51	0.47 ( 2.60)	54	4.23 ( 2.55)	-3.76 (-10.6, 3.12)	0.281	-0.20 (-0.58, 0.18)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.464	
< 70 mL/min	37	0.26 ( 3.00)	36	1.80 ( 2.89)	-1.55 (-9.35, 6.25)	0.694	-0.09 (-0.55, 0.37)		
>= 70 mL/min	21	-0.09 ( 3.92)	31	6.04 ( 3.61)	-6.13 (-16.0, 3.72)	0.217	-0.31 (-0.87, 0.24)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	
	Del (13q)	33	4.84 ( 3.59)	26	5.55 ( 4.05)	-0.71 (-10.7, 9.32)	0.888	-0.03 (-0.55, 0.48)	
	Serum beta2-microglobulin								0.715
	<= 3.5 mg/L	35	-3.95 ( 3.36)	30	1.80 ( 3.48)	-5.75 (-15.0, 3.52)	0.220	-0.29 (-0.78, 0.20)	
	> 3.5 mg/L	24	4.50 ( 3.51)	35	7.92 ( 2.90)	-3.43 (-12.1, 5.29)	0.434	-0.20 (-0.72, 0.32)	
	ECOG Performance Status								NE
	0	21	-4.51 ( 4.05)	36	-0.77 ( 3.24)	-3.75 (-13.9, 6.41)	0.463	-0.19 (-0.73, 0.35)	
	1	31	4.16 ( 2.90)	20	2.19 ( 3.33)	1.97 (-6.49,10.42)	0.642	0.12 (-0.44, 0.69)	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								NE
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	
	Stage B	20	7.40 ( 3.65)	19	6.29 ( 3.64)	1.11 (-8.44,10.66)	0.815	0.07 (-0.56, 0.70)	
Stage C	27	-7.32 ( 4.02)	30	-4.42 ( 3.93)	-2.90 (-13.8, 7.97)	0.595	-0.14 (-0.66, 0.39)		
Region								NE	
Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE		
Central and Eastern Europe	20	5.87 ( 3.68)	26	4.96 ( 3.23)	0.91 (-8.99,10.80)	0.854	0.05 (-0.53, 0.64)		
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	25	-2.36 ( 3.77)	22	3.66 ( 4.06)	-6.01 (-17.1, 5.10)	0.283	-0.31 (-0.89, 0.26)		
Time from first diagnosis to randomisation								NE	
< 3 years	28	-0.64 ( 2.97)	32	4.41 ( 2.74)	-5.05 (-12.7, 2.64)	0.193	-0.32 (-0.83, 0.19)		
>=3 and <6 years	13	NE	17	NE	NE		NE		
>= 6 years	18	-3.19 ( 5.25)	17	2.95 ( 5.35)	-6.14 (-21.3, 9.03)	0.416	-0.27 (-0.94, 0.40)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Role Functioning	Age								
	< 75 years	41	9.00 ( 3.37)	44	8.79 ( 3.26)	0.21 (-8.27, 8.69)	0.961	0.01 (-0.42, 0.44)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	4.99 ( 4.46)	41	11.18 ( 4.28)	-6.19 (-16.7, 4.34)	0.246	-0.23 (-0.68, 0.22)	0.087
	female	24	7.00 ( 5.81)	26	-2.51 ( 5.19)	9.51 (-5.57,24.59)	0.210	0.34 (-0.22, 0.90)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	3.68 ( 3.53)	64	7.35 ( 3.28)	-3.67 (-12.5, 5.12)	0.410	-0.14 (-0.50, 0.22)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	1.74 ( 5.62)	29	14.88 ( 5.38)	-13.14 (-26.8, 0.54)	0.059	-0.45 (-1.00, 0.09)	0.054
	no	35	7.18 ( 4.58)	38	3.25 ( 4.22)	3.93 (-7.43,15.29)	0.493	0.15 (-0.31, 0.61)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	4.23 ( 3.56)	54	4.07 ( 3.45)	0.16 (-8.68, 9.00)	0.971	0.01 (-0.37, 0.39)	
	Race Group 2								
	white	54	2.33 ( 3.49)	63	6.49 ( 3.23)	-4.16 (-12.9, 4.58)	0.347	-0.16 (-0.53, 0.20)	NE
	TLS risk category								
	low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE
	medium	42	4.48 ( 4.11)	48	5.44 ( 3.82)	-0.96 (-11.2, 9.26)	0.852	-0.04 (-0.45, 0.38)	
	high	4	NE	7	NE	NE		NE	
	CIRS-Score								
	<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE
	> 6	52	4.31 ( 3.65)	54	5.29 ( 3.58)	-0.98 (-10.4, 8.45)	0.838	-0.04 (-0.42, 0.34)	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
	< 70 mL/min	38	-1.42 ( 4.42)	36	6.39 ( 4.29)	-7.81 (-19.3, 3.66)	0.179	-0.29 (-0.75, 0.17)	NE
	>= 70 mL/min	21	NE	31	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMean (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	
	Del (13q)	34	9.59 ( 4.67)	26	9.82 ( 5.34)	-0.24 (-12.9,12.39)	0.970	-0.01 (-0.52, 0.50)	
Serum beta2-microglobulin									0.803
	<= 3.5 mg/L	35	-0.78 ( 4.67)	30	0.21 ( 4.59)	-0.99 (-13.0,11.05)	0.870	-0.04 (-0.52, 0.45)	
	> 3.5 mg/L	25	10.17 ( 5.56)	35	13.44 ( 4.66)	-3.27 (-17.1,10.56)	0.638	-0.12 (-0.63, 0.40)	
ECOG Performance Status									NE
	0	21	-5.97 ( 5.48)	36	0.83 ( 4.36)	-6.80 (-20.2, 6.62)	0.314	-0.26 (-0.80, 0.28)	
	1	32	9.24 ( 4.60)	20	5.98 ( 5.32)	3.27 (-10.2,16.76)	0.629	0.13 (-0.43, 0.69)	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
Binet Stage									NE
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	
	Stage B	20	NE	19	NE	NE		NE	
	Stage C	28	-9.94 ( 5.59)	30	-8.95 ( 5.66)	-0.99 (-15.9,13.91)	0.895	-0.03 (-0.55, 0.48)	
Region									NE
	Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE	
	Central and Eastern Europe	20	8.17 ( 5.27)	26	1.56 ( 4.63)	6.61 (-7.52,20.74)	0.350	0.28 (-0.31, 0.86)	
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	
	Western Europe	26	-1.17 ( 4.92)	22	9.88 ( 5.34)	-11.05 (-25.6, 3.50)	0.134	-0.43 (-1.01, 0.14)	
Time from first diagnosis to randomisation									NE
	< 3 years	28	3.63 ( 5.01)	32	14.64 ( 4.68)	-11.01 (-23.7, 1.70)	0.088	-0.41 (-0.92, 0.10)	
	>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE		NE	
	>= 6 years	18	NE	17	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMean in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Emotional Functioning	Age								
	< 75 years	39	8.58 ( 3.08)	44	10.54 ( 2.94)	-1.96 (-9.84, 5.92)	0.622	-0.10 (-0.53, 0.33)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	34	5.38 ( 2.94)	41	9.80 ( 2.78)	-4.42 (-11.4, 2.61)	0.214	-0.25 (-0.71, 0.21)	0.876
	female	24	2.17 ( 4.82)	26	7.74 ( 4.49)	-5.57 (-18.6, 7.48)	0.395	-0.24 (-0.79, 0.32)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	4.15 ( 2.67)	64	8.69 ( 2.46)	-4.55 (-11.2, 2.14)	0.181	-0.23 (-0.59, 0.13)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	-3.19 ( 4.90)	29	7.94 ( 4.66)	-11.13 (-23.3, 1.02)	0.072	-0.44 (-0.98, 0.10)	0.075
	no	33	8.84 ( 2.53)	38	7.85 ( 2.31)	0.99 (-5.25, 7.24)	0.752	0.07 (-0.40, 0.53)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	51	4.83 ( 2.74)	54	8.78 ( 2.63)	-3.95 (-10.7, 2.75)	0.245	-0.20 (-0.59, 0.18)	
	Race Group 2								
white	52	3.82 ( 2.72)	63	8.57 ( 2.49)	-4.76 (-11.6, 2.12)	0.173	-0.24 (-0.61, 0.13)	NE	
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	5.12 ( 3.10)	48	9.15 ( 2.87)	-4.04 (-11.8, 3.71)	0.304	-0.20 (-0.62, 0.22)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	3.32 ( 2.93)	54	7.91 ( 2.85)	-4.59 (-12.3, 3.07)	0.237	-0.22 (-0.60, 0.17)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	2.33 ( 3.38)	36	9.30 ( 3.32)	-6.97 (-15.9, 2.00)	0.126	-0.34 (-0.80, 0.12)	0.686	
>= 70 mL/min	19	5.67 ( 4.12)	31	9.88 ( 3.64)	-4.21 (-14.6, 6.14)	0.417	-0.21 (-0.79, 0.36)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE	
		Del (11q)	4	NE	6	NE	NE	NE		
		Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE	NE		
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE	NE		
		Del (13q)	32	7.23 ( 4.03)	26	9.93 ( 4.55)	-2.70 (-13.7, 8.34)	0.626	-0.12 (-0.63, 0.40)	
		Serum beta2-microglobulin								0.131
		<= 3.5 mg/L	34	-4.00 ( 3.75)	30	6.85 ( 3.73)	-10.85 (-20.7,-0.99)	0.032	-0.51 (-1.00,-0.01)	
		> 3.5 mg/L	24	8.11 ( 3.51)	35	8.89 ( 2.94)	-0.78 (-9.76, 8.19)	0.862	-0.04 (-0.56, 0.47)	
		ECOG Performance Status								NE
		0	20	1.92 ( 4.31)	36	8.21 ( 3.38)	-6.29 (-17.0, 4.39)	0.243	-0.31 (-0.86, 0.24)	
		1	31	6.05 ( 3.07)	20	6.62 ( 3.68)	-0.58 (-10.1, 8.91)	0.903	-0.03 (-0.60, 0.53)	
		>=2	7	NE	11	NE	NE	NE	NE	
		Binet Stage								NE
		Stage A	12	NE	18	NE	NE	NE	NE	
		Stage B	20	NE	19	NE	NE	NE	NE	
	Stage C	26	3.73 ( 3.72)	30	8.35 ( 3.62)	-4.62 (-14.7, 5.49)	0.364	-0.23 (-0.76, 0.29)		
	Region								NE	
	Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE	NE	NE		
	Central and Eastern Europe	20	8.11 ( 4.33)	26	14.56 ( 3.80)	-6.45 (-18.1, 5.21)	0.270	-0.33 (-0.91, 0.26)		
	Latin America	4	NE	3	NE	NE	NE	NE		
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE	NE	NE		
	Western Europe	25	NE	22	NE	NE	NE	NE		
	Time from first diagnosis to randomisation								NE	
	< 3 years	27	5.03 ( 3.97)	32	13.34 ( 3.64)	-8.31 (-18.6, 1.99)	0.112	-0.40 (-0.91, 0.12)		
	>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE	NE	NE		
	>= 6 years	17	NE	17	NE	NE	NE	NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Cognitive Functioning	Age								
	< 75 years	39	-0.19 ( 3.04)	44	0.93 ( 2.90)	-1.12 (-8.87, 6.63)	0.774	-0.06 (-0.49, 0.37)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	34	-0.86 ( 3.59)	41	0.80 ( 3.41)	-1.66 (-10.1, 6.74)	0.695	-0.08 (-0.53, 0.38)	0.602
	female	24	-4.13 ( 4.69)	26	-6.33 ( 4.21)	2.20 (-10.1,14.44)	0.720	0.10 (-0.46, 0.65)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	-3.67 ( 2.81)	64	-1.09 ( 2.59)	-2.59 (-9.56, 4.39)	0.464	-0.12 (-0.48, 0.24)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	-4.18 ( 4.71)	29	-4.85 ( 4.47)	0.67 (-11.0,12.38)	0.909	0.03 (-0.51, 0.56)	NE
	no	33	NE	38	NE	NE		NE	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
no	51	-3.45 ( 3.04)	54	-2.13 ( 2.91)	-1.32 (-8.76, 6.12)	0.726	-0.06 (-0.44, 0.32)		
Race Group 2									
white	52	-3.18 ( 2.80)	63	-2.29 ( 2.57)	-0.89 (-7.91, 6.14)	0.803	-0.04 (-0.41, 0.32)	NE	
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	-3.77 ( 3.39)	48	0.30 ( 3.11)	-4.07 (-12.4, 4.21)	0.332	-0.19 (-0.60, 0.23)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	-4.20 ( 3.07)	54	-2.80 ( 2.99)	-1.40 (-9.35, 6.55)	0.728	-0.06 (-0.45, 0.32)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-4.19 ( 3.39)	36	-1.35 ( 3.29)	-2.83 (-11.6, 5.94)	0.522	-0.14 (-0.59, 0.32)	NE	
>= 70 mL/min	19	NE	31	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	
	Del (13q)	32	NE	26	NE	NE		NE	
	Serum beta2-microglobulin								0.244
	<= 3.5 mg/L	34	-6.28 ( 3.58)	30	1.48 ( 3.63)	-7.76 (-17.5, 1.94)	0.115	-0.38 (-0.87, 0.12)	
	> 3.5 mg/L	24	0.13 ( 4.01)	35	-0.12 ( 3.37)	0.25 (-9.53,10.03)	0.959	0.01 (-0.51, 0.53)	
	ECOG Performance Status								NE
	0	20	NE	36	NE	NE		NE	
	1	31	4.14 ( 3.46)	20	0.76 ( 3.79)	3.38 (-5.87,12.63)	0.466	0.18 (-0.38, 0.74)	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								NE
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	
	Stage B	20	-7.17 ( 5.06)	19	-2.36 ( 4.99)	-4.80 (-17.8, 8.16)	0.457	-0.21 (-0.84, 0.42)	
Stage C	26	-10.12 ( 4.12)	30	-10.29 ( 4.06)	0.17 (-10.3,10.62)	0.975	0.01 (-0.52, 0.53)		
Region								NE	
Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE		
Central and Eastern Europe	20	7.09 ( 3.48)	26	2.65 ( 3.07)	4.44 (-4.89,13.78)	0.342	0.28 (-0.31, 0.87)		
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	25	NE	22	NE	NE		NE		
Time from first diagnosis to randomisation								NE	
< 3 years	27	-0.84 ( 4.06)	32	5.55 ( 3.73)	-6.39 (-16.9, 4.17)	0.230	-0.30 (-0.81, 0.22)		
>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE		NE		
>= 6 years	17	NE	17	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Social Functioning	Age								
	< 75 years	39	6.41 ( 3.10)	44	5.87 ( 2.97)	0.54 (-7.26, 8.33)	0.891	0.03 (-0.40, 0.46)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	34	-0.61 ( 3.19)	41	6.25 ( 3.04)	-6.86 (-14.3, 0.54)	0.069	-0.36 (-0.81, 0.10)	0.068
	female	24	4.12 ( 4.81)	26	-2.44 ( 4.41)	6.55 (-6.24,19.35)	0.308	0.28 (-0.28, 0.84)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	3.07 ( 2.73)	64	5.71 ( 2.53)	-2.64 (-9.44, 4.15)	0.442	-0.13 (-0.49, 0.23)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	3.75 ( 4.43)	29	8.99 ( 4.14)	-5.25 (-16.3, 5.81)	0.345	-0.23 (-0.77, 0.30)	0.328
	no	33	4.74 ( 3.30)	38	3.23 ( 3.06)	1.50 (-6.83, 9.84)	0.720	0.08 (-0.39, 0.55)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
no	51	1.30 ( 2.75)	54	3.85 ( 2.64)	-2.56 (-9.13, 4.01)	0.442	-0.13 (-0.51, 0.25)		
Race Group 2									
white	52	2.03 ( 2.66)	63	4.67 ( 2.45)	-2.64 (-9.36, 4.08)	0.438	-0.14 (-0.50, 0.23)	NE	
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	5.36 ( 2.88)	48	5.85 ( 2.66)	-0.48 (-7.42, 6.45)	0.890	-0.03 (-0.44, 0.39)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	3.93 ( 2.92)	54	4.56 ( 2.85)	-0.63 (-8.19, 6.93)	0.869	-0.03 (-0.41, 0.35)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	0.78 ( 3.57)	36	5.05 ( 3.47)	-4.26 (-13.5, 5.00)	0.362	-0.20 (-0.65, 0.26)	0.465	
>= 70 mL/min	19	5.08 ( 3.71)	31	4.56 ( 3.44)	0.51 (-8.75, 9.78)	0.912	0.03 (-0.54, 0.60)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	
	Del (13q)	32	4.12 ( 3.99)	26	8.41 ( 4.59)	-4.28 (-14.9, 6.29)	0.421	-0.18 (-0.70, 0.33)	
	Serum beta2-microglobulin								0.528
	<= 3.5 mg/L	34	-1.49 ( 3.21)	30	4.44 ( 3.21)	-5.93 (-14.5, 2.59)	0.169	-0.32 (-0.82, 0.17)	
	> 3.5 mg/L	24	4.69 ( 4.12)	35	6.34 ( 3.46)	-1.66 (-12.2, 8.87)	0.754	-0.08 (-0.60, 0.44)	
	ECOG Performance Status								NE
	0	20	-4.13 ( 3.41)	36	4.87 ( 2.70)	-8.99 (-17.7,-0.33)	0.042	-0.56 (-1.12,-0.00)	
	1	31	8.88 ( 3.53)	20	7.04 ( 4.10)	1.84 (-8.40,12.09)	0.719	0.09 (-0.47, 0.66)	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								NE
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	
	Stage B	20	8.72 ( 4.71)	19	11.77 ( 4.71)	-3.05 (-16.0, 9.88)	0.635	-0.14 (-0.77, 0.49)	
Stage C	26	NE	30	NE	NE		NE		
Region								NE	
Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE		
Central and Eastern Europe	20	10.59 ( 3.70)	26	8.90 ( 3.25)	1.69 (-8.22,11.61)	0.732	0.10 (-0.48, 0.68)		
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	25	-7.43 ( 4.10)	22	0.38 ( 4.40)	-7.82 (-19.9, 4.25)	0.199	-0.37 (-0.95, 0.20)		
Time from first diagnosis to randomisation								NE	
< 3 years	27	4.80 ( 3.93)	32	6.82 ( 3.65)	-2.02 (-12.3, 8.23)	0.694	-0.10 (-0.61, 0.42)		
>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE		NE		
>= 6 years	17	NE	17	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Appetite Loss	Age								
	< 75 years	41	-5.94 ( 2.96)	44	-6.26 ( 2.86)	0.32 (-7.77, 8.41)	0.937	0.02 (-0.41, 0.44)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	3.31 ( 3.09)	41	-5.71 ( 2.91)	9.02 ( 0.93,17.10)	0.029	0.48 ( 0.03, 0.93)	0.180
	female	24	-9.89 ( 5.34)	26	-7.74 ( 5.06)	-2.15 (-16.8,12.53)	0.769	-0.08 (-0.64, 0.47)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	-2.09 ( 2.87)	64	-5.27 ( 2.69)	3.18 (-4.35,10.70)	0.405	0.15 (-0.21, 0.50)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	1.92 ( 5.51)	29	-11.66 ( 5.21)	13.58 (-0.47,27.63)	0.058	0.48 (-0.06, 1.02)	NE
	no	35	NE	38	NE	NE		NE	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
no	53	0.25 ( 2.78)	54	-3.30 ( 2.73)	3.55 (-3.86,10.96)	0.345	0.17 (-0.20, 0.55)		
Race Group 2									
white	54	-1.78 ( 3.02)	63	-5.86 ( 2.78)	4.08 (-3.81,11.97)	0.308	0.18 (-0.18, 0.55)	NE	
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	-4.08 ( 3.47)	48	-3.62 ( 3.23)	-0.46 (-9.61, 8.69)	0.920	-0.02 (-0.43, 0.39)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	-2.24 ( 3.14)	54	-4.98 ( 3.08)	2.74 (-5.70,11.19)	0.521	0.12 (-0.26, 0.50)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-1.59 ( 3.40)	36	-4.48 ( 3.38)	2.89 (-6.51,12.28)	0.542	0.14 (-0.32, 0.59)	0.357	
>= 70 mL/min	21	-2.47 ( 4.90)	31	-12.68 ( 4.16)	10.20 (-2.64,23.05)	0.117	0.44 (-0.12, 1.00)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	NE
	Del (13q)	34	-5.90 ( 3.85)	26	-2.82 ( 4.39)	-3.08 (-14.6, 8.44)	0.594	-0.14 (-0.65, 0.38)	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	35	-0.98 ( 4.33)	30	-1.18 ( 4.61)	0.20 (-12.2,12.62)	0.975	0.01 (-0.48, 0.50)	NE
	> 3.5 mg/L	25	NE	35	NE	NE		NE	NE
	ECOG Performance Status								
	0	21	2.06 ( 5.27)	36	1.01 ( 4.13)	1.06 (-12.3,14.39)	0.874	0.04 (-0.50, 0.58)	NE
	1	32	-7.01 ( 3.56)	20	-9.22 ( 4.27)	2.21 (-8.80,13.23)	0.688	0.11 (-0.45, 0.67)	NE
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	NE
	Binet Stage								
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE
	Stage B	20	NE	19	NE	NE		NE	NE
Stage C	28	NE	30	NE	NE		NE	NE	
Region									
Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
Central and Eastern Europe	20	-10.77 ( 4.84)	26	-6.30 ( 4.25)	-4.48 (-17.5, 8.52)	0.491	-0.20 (-0.79, 0.38)	NE	
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	NE	
Western Europe	26	NE	22	NE	NE		NE	NE	
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	28	-3.80 ( 4.25)	32	-12.68 ( 3.89)	8.89 (-2.50,20.27)	0.123	0.39 (-0.12, 0.91)	NE	
>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE		NE	NE	
>= 6 years	18	NE	17	NE	NE		NE	NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Constipation	Age								
	< 75 years	40	3.86 ( 3.36)	43	-2.95 ( 3.26)	6.81 (-2.04,15.65)	0.130	0.32 (-0.12, 0.75)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	35	-2.75 ( 3.62)	41	-1.96 ( 3.42)	-0.79 (-9.78, 8.20)	0.862	-0.04 (-0.49, 0.42)	NE
	female	24	NE	25	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	56	3.34 ( 3.19)	63	-0.96 ( 2.96)	4.30 (-3.81,12.42)	0.296	0.18 (-0.18, 0.54)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	24	0.31 ( 4.24)	29	-6.08 ( 3.94)	6.39 (-4.78,17.56)	0.256	0.30 (-0.24, 0.84)	0.434
	no	35	0.77 ( 4.35)	37	0.54 ( 4.08)	0.23 (-10.9,11.38)	0.968	0.01 (-0.45, 0.47)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	52	1.10 ( 3.50)	53	-1.20 ( 3.38)	2.30 (-6.53,11.13)	0.607	0.09 (-0.29, 0.47)	
	Race Group 2								
	white	53	3.26 ( 3.15)	62	-2.05 ( 2.90)	5.31 (-2.80,13.41)	0.197	0.23 (-0.14, 0.60)	NE
	TLS risk category								
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	8.56 ( 3.73)	47	1.03 ( 3.48)	7.53 (-2.12,17.19)	0.125	0.31 (-0.11, 0.73)		
high	3	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	7	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	2.78 ( 3.44)	53	-0.99 ( 3.39)	3.77 (-5.30,12.85)	0.412	0.15 (-0.23, 0.53)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	37	5.63 ( 3.65)	35	-2.73 ( 3.58)	8.36 (-1.31,18.02)	0.089	0.38 (-0.09, 0.85)	NE	
>= 70 mL/min	21	NE	31	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Constipation	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE	
		Del (11q)	4	NE	6	NE	NE	NE		
		Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE	NE		
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE	NE		
		Del (13q)	33	2.15 ( 4.19)	25	-2.74 ( 4.82)	4.89 (-7.39,17.18)	0.428	0.20 (-0.32, 0.72)	
		Serum beta2-microglobulin								0.154
		<= 3.5 mg/L	35	-1.91 ( 4.75)	30	-1.60 ( 4.83)	-0.31 (-13.1,12.49)	0.962	-0.01 (-0.50, 0.48)	
		> 3.5 mg/L	24	9.43 ( 4.15)	35	-1.98 ( 3.44)	11.41 ( 1.07,21.75)	0.031	0.55 ( 0.02, 1.08)	
		ECOG Performance Status								NE
		0	21	NE	36	NE	NE	NE	NE	
		1	31	-2.19 ( 4.47)	19	-0.45 ( 5.45)	-1.74 (-15.7,12.20)	0.803	-0.07 (-0.64, 0.50)	
		>=2	7	NE	11	NE	NE	NE	NE	
		Binet Stage								NE
		Stage A	12	NE	18	NE	NE	NE	NE	
		Stage B	19	NE	19	NE	NE	NE	NE	
		Stage C	28	7.87 ( 4.64)	29	6.98 ( 4.63)	0.88 (-11.7,13.49)	0.889	0.04 (-0.48, 0.55)	
		Region								NE
		Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE	NE	NE	
		Central and Eastern Europe	19	-8.37 ( 4.27)	26	-7.42 ( 3.65)	-0.94 (-12.3,10.40)	0.867	-0.05 (-0.64, 0.54)	
	Latin America	4	NE	3	NE	NE	NE	NE		
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE	NE	NE		
	Western Europe	26	NE	21	NE	NE	NE	NE		
	Time from first diagnosis to randomisation								NE	
	< 3 years	27	NE	32	NE	NE	NE	NE		
	>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE	NE	NE		
	>= 6 years	18	NE	16	NE	NE	NE	NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Diarrhoea	Age								
	< 75 years	39	1.82 ( 2.84)	44	-3.46 ( 2.72)	5.28 (-2.20,12.76)	0.164	0.29 (-0.14, 0.73)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	34	4.36 ( 2.53)	41	-5.31 ( 2.39)	9.67 ( 3.38,15.97)	0.003	0.64 ( 0.17, 1.10)	0.120
	female	24	-3.72 ( 4.54)	26	-2.47 ( 4.34)	-1.25 (-13.9,11.39)	0.843	-0.06 (-0.61, 0.50)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	0.85 ( 2.50)	64	-4.47 ( 2.32)	5.32 (-1.20,11.84)	0.109	0.28 (-0.08, 0.65)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	NE	29	NE	NE		NE	NE
	no	33	-4.49 ( 3.06)	38	-4.17 ( 2.84)	-0.31 (-8.42, 7.80)	0.939	-0.02 (-0.48, 0.45)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	51	1.62 ( 2.61)	54	-4.55 ( 2.53)	6.18 (-0.76,13.11)	0.080	0.33 (-0.06, 0.71)	
	Race Group 2								
	white	52	2.73 ( 2.59)	63	-3.21 ( 2.37)	5.94 (-0.85,12.73)	0.086	0.31 (-0.06, 0.68)	NE
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	0.51 ( 2.49)	48	-5.83 ( 2.30)	6.34 (-0.15,12.82)	0.055	0.39 (-0.03, 0.82)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	2.14 ( 2.58)	54	-4.43 ( 2.51)	6.57 (-0.39,13.52)	0.064	0.36 (-0.03, 0.74)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	1.81 ( 3.27)	36	-2.19 ( 3.24)	4.00 (-4.98,12.98)	0.378	0.20 (-0.26, 0.66)	NE	
>= 70 mL/min	19	NE	31	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	
	Del (13q)	32	1.06 ( 1.92)	26	-1.43 ( 2.20)	2.49 (-3.12, 8.10)	0.377	0.22 (-0.30, 0.74)	
	Serum beta2-microglobulin								0.707
	<= 3.5 mg/L	34	5.10 ( 3.40)	30	-1.83 ( 3.51)	6.93 (-2.51,16.36)	0.147	0.35 (-0.14, 0.85)	
	> 3.5 mg/L	24	-0.09 ( 3.84)	35	-4.46 ( 3.20)	4.37 (-5.46,14.19)	0.377	0.23 (-0.29, 0.75)	
	ECOG Performance Status								NE
	0	20	5.05 ( 3.42)	36	-3.03 ( 2.68)	8.08 (-0.52,16.68)	0.065	0.50 (-0.05, 1.06)	
	1	31	-1.69 ( 3.96)	20	0.87 ( 4.82)	-2.56 (-15.1, 9.94)	0.683	-0.12 (-0.68, 0.45)	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								NE
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	
	Stage B	20	NE	19	NE	NE		NE	
	Stage C	26	-0.13 ( 4.24)	30	-3.60 ( 4.11)	3.47 (-8.15,15.08)	0.552	0.15 (-0.37, 0.68)	
	Region								NE
	Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE	
	Central and Eastern Europe	20	NE	26	NE	NE		NE	
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	
	Western Europe	25	NE	22	NE	NE		NE	
	Time from first diagnosis to randomisation								NE
	< 3 years	27	NE	32	NE	NE		NE	
	>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE		NE	
	>= 6 years	17	NE	17	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Dyspnoea	Age								
	< 75 years	41	-1.34 ( 2.86)	44	-5.97 ( 2.75)	4.63 (-2.59,11.84)	0.206	0.25 (-0.18, 0.68)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	-3.69 ( 3.51)	41	-5.52 ( 3.34)	1.83 (-6.56,10.22)	0.665	0.09 (-0.36, 0.53)	0.583
	female	24	-4.38 ( 5.70)	26	-10.85 ( 5.08)	6.47 (-8.30,21.24)	0.382	0.24 (-0.32, 0.79)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	-2.69 ( 3.07)	64	-6.58 ( 2.84)	3.89 (-3.78,11.56)	0.318	0.17 (-0.19, 0.53)	
	B-Symptom Night Sweat								
yes	25	-6.57 ( 5.00)	29	-8.31 ( 4.79)	1.73 (-10.1,13.55)	0.769	0.07 (-0.47, 0.60)	0.785	
no	35	-2.82 ( 3.53)	38	-6.58 ( 3.27)	3.76 (-5.27,12.79)	0.410	0.18 (-0.28, 0.64)		
B-Symptom Weight Loss									
yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE	
no	53	-5.40 ( 3.25)	54	-7.95 ( 3.13)	2.54 (-5.51,10.59)	0.533	0.11 (-0.27, 0.49)		
Race Group 2									
white	54	-1.62 ( 3.06)	63	-6.01 ( 2.81)	4.39 (-3.26,12.04)	0.258	0.19 (-0.17, 0.56)	NE	
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	-3.69 ( 3.40)	48	-8.58 ( 3.13)	4.88 (-3.47,13.23)	0.249	0.22 (-0.19, 0.64)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	-2.14 ( 3.17)	54	-5.09 ( 3.09)	2.94 (-5.17,11.05)	0.473	0.13 (-0.25, 0.51)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-6.16 ( 4.10)	36	-9.91 ( 3.92)	3.74 (-6.67,14.15)	0.476	0.15 (-0.31, 0.61)	0.813	
>= 70 mL/min	21	1.10 ( 4.25)	31	-0.86 ( 3.74)	1.96 (-8.93,12.85)	0.719	0.10 (-0.46, 0.65)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
		6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
		9	NE	17	NE	NE		NE	NE	
		34	-3.04 ( 3.81)	27	-2.94 ( 4.33)	-0.10 (-10.3,10.06)	0.984	-0.00 (-0.51, 0.50)		
	Serum beta2-microglobulin									
		35	-1.27 ( 4.28)	31	-7.35 ( 4.21)	6.09 (-5.01,17.18)	0.277	0.25 (-0.24, 0.73)	0.809	
		25	-6.05 ( 3.97)	34	-10.34 ( 3.35)	4.29 (-5.67,14.24)	0.392	0.22 (-0.30, 0.73)		
	ECOG Performance Status									
		21	1.57 ( 4.67)	35	-3.33 ( 3.72)	4.90 (-6.85,16.65)	0.407	0.22 (-0.32, 0.76)	NE	
		32	-5.40 ( 4.63)	21	-9.58 ( 5.20)	4.18 (-8.86,17.22)	0.523	0.16 (-0.39, 0.71)		
		7	NE	11	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
		12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
	20	-6.73 ( 3.88)	19	-3.88 ( 3.92)	-2.85 (-13.6, 7.86)	0.593	-0.16 (-0.79, 0.47)			
	28	-3.62 ( 4.58)	30	-9.06 ( 4.55)	5.44 (-6.57,17.46)	0.368	0.22 (-0.30, 0.73)			
Region										
	6	NE	8	NE	NE		NE	NE		
	20	-4.02 ( 3.99)	27	-1.69 ( 3.46)	-2.33 (-13.0, 8.29)	0.660	-0.13 (-0.71, 0.45)			
	4	NE	3	NE	NE		NE			
	4	NE	7	NE	NE		NE			
	26	NE	22	NE	NE		NE			
Time from first diagnosis to randomisation										
	28	-0.93 ( 4.58)	32	-7.81 ( 4.16)	6.88 (-5.07,18.84)	0.253	0.28 (-0.23, 0.79)	NE		
	14	NE	17	NE	NE		NE			
	18	NE	17	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Fatigue	Age								
	< 75 years	41	-14.96 ( 3.37)	44	-10.82 ( 3.25)	-4.14 (-12.8, 4.52)	0.344	-0.19 (-0.62, 0.24)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	-6.27 ( 3.68)	41	-10.52 ( 3.53)	4.25 (-4.69,13.20)	0.347	0.19 (-0.26, 0.64)	0.030
	female	24	-19.97 ( 4.82)	26	-7.20 ( 4.47)	-12.77 (-25.8, 0.21)	0.054	-0.54 (-1.11, 0.02)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	-9.01 ( 2.98)	64	-9.79 ( 2.78)	0.78 (-6.72, 8.28)	0.837	0.03 (-0.32, 0.39)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	-6.07 ( 5.55)	29	-9.41 ( 5.31)	3.34 (-9.60,16.29)	0.606	0.12 (-0.42, 0.65)	0.404
	no	35	-10.81 ( 3.35)	38	-7.68 ( 3.13)	-3.13 (-11.7, 5.49)	0.472	-0.16 (-0.62, 0.30)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	-8.91 ( 3.01)	54	-7.76 ( 2.93)	-1.15 (-8.71, 6.41)	0.763	-0.05 (-0.43, 0.33)	
	Race Group 2								
	white	54	-8.95 ( 3.04)	63	-9.12 ( 2.81)	0.17 (-7.51, 7.86)	0.965	0.01 (-0.36, 0.37)	NE
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	-10.26 ( 3.51)	48	-10.15 ( 3.26)	-0.12 (-8.97, 8.74)	0.979	-0.01 (-0.42, 0.41)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	-10.31 ( 3.19)	54	-9.27 ( 3.12)	-1.04 (-9.34, 7.26)	0.805	-0.04 (-0.43, 0.34)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-5.52 ( 3.69)	36	-5.53 ( 3.60)	0.01 (-9.62, 9.64)	0.998	0.00 (-0.46, 0.46)	0.944	
>= 70 mL/min	21	-18.18 ( 4.66)	31	-17.65 ( 4.20)	-0.52 (-12.2,11.20)	0.929	-0.02 (-0.58, 0.53)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE	
		Del (11q)	4	NE	6	NE	NE	NE		
		Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE	NE		
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE	NE		
		Del (13q)	34	-15.70 ( 4.26)	26	-12.33 ( 4.89)	-3.37 (-15.2, 8.49)	0.572	-0.13 (-0.64, 0.38)	
		Serum beta2-microglobulin								0.797
		<= 3.5 mg/L	35	-5.15 ( 3.95)	30	-6.27 ( 4.01)	1.11 (-9.52,11.75)	0.835	0.05 (-0.44, 0.54)	
		> 3.5 mg/L	25	-13.68 ( 4.37)	35	-12.84 ( 3.68)	-0.84 (-11.7,10.00)	0.877	-0.04 (-0.55, 0.48)	
		ECOG Performance Status								NE
		0	21	6.66 ( 4.48)	36	-2.95 ( 3.56)	9.61 (-1.64,20.85)	0.093	0.45 (-0.09, 1.00)	
		1	32	-21.43 ( 4.17)	20	-14.16 ( 4.85)	-7.27 (-19.6, 5.09)	0.243	-0.31 (-0.88, 0.25)	
		>=2	7	NE	11	NE	NE	NE	NE	
		Binet Stage								NE
		Stage A	12	NE	18	NE	NE	NE	NE	
		Stage B	20	-13.60 ( 4.96)	19	-7.54 ( 4.88)	-6.06 (-18.4, 6.24)	0.324	-0.27 (-0.90, 0.36)	
	Stage C	28	-3.82 ( 4.68)	30	-0.94 ( 4.68)	-2.88 (-15.5, 9.74)	0.649	-0.11 (-0.63, 0.40)		
	Region								NE	
	Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE	NE	NE		
	Central and Eastern Europe	20	-19.77 ( 4.48)	26	-10.75 ( 3.94)	-9.02 (-21.0, 2.99)	0.137	-0.44 (-1.03, 0.15)		
	Latin America	4	NE	3	NE	NE	NE	NE		
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE	NE	NE		
	Western Europe	26	-2.60 ( 4.57)	22	-8.76 ( 4.95)	6.15 (-7.35,19.65)	0.365	0.26 (-0.31, 0.83)		
	Time from first diagnosis to randomisation								NE	
	< 3 years	28	-11.23 ( 4.45)	32	-14.65 ( 4.16)	3.42 (-7.89,14.74)	0.547	0.14 (-0.36, 0.65)		
	>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE	NE	NE		
	>= 6 years	18	-4.21 ( 5.60)	17	-7.35 ( 5.68)	3.14 (-12.9,19.19)	0.693	0.13 (-0.53, 0.79)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Financial Difficulties	Age								
	< 75 years	38	-6.95 ( 2.76)	45	-6.14 ( 2.64)	-0.81 (-7.95, 6.33)	0.822	-0.05 (-0.48, 0.39)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	33	-5.02 ( 3.07)	42	-5.05 ( 2.91)	0.02 (-7.34, 7.39)	0.995	0.00 (-0.45, 0.46)	NE
	female	24	NE	26	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	54	-4.49 ( 2.49)	65	-0.61 ( 2.29)	-3.88 (-10.1, 2.30)	0.216	-0.21 (-0.57, 0.15)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	24	-2.88 ( 4.21)	29	-1.10 ( 4.00)	-1.78 (-11.8, 8.24)	0.723	-0.08 (-0.62, 0.46)	0.409
	no	33	-6.65 ( 2.73)	39	0.19 ( 2.54)	-6.85 (-14.0, 0.28)	0.059	-0.43 (-0.90, 0.04)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	50	-3.24 ( 2.37)	55	-0.10 ( 2.27)	-3.14 (-8.99, 2.70)	0.289	-0.19 (-0.57, 0.20)	
	Race Group 2								
	white	51	-5.19 ( 2.61)	64	-0.93 ( 2.38)	-4.27 (-10.8, 2.24)	0.197	-0.22 (-0.59, 0.14)	NE
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	40	-7.15 ( 2.99)	49	-1.06 ( 2.74)	-6.09 (-13.5, 1.32)	0.106	-0.32 (-0.74, 0.10)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	49	-4.49 ( 2.49)	55	-0.89 ( 2.42)	-3.60 (-10.1, 2.88)	0.273	-0.20 (-0.59, 0.18)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-3.50 ( 3.48)	36	3.93 ( 3.37)	-7.43 (-16.5, 1.60)	0.105	-0.35 (-0.81, 0.11)	NE	
>= 70 mL/min	18	NE	32	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	
	Del (13q)	31	NE	27	NE	NE		NE	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	33	NE	31	NE	NE		NE	
	> 3.5 mg/L	24	NE	35	NE	NE		NE	
	ECOG Performance Status								
	0	19	NE	36	NE	NE		NE	
	1	31	NE	21	NE	NE		NE	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	
	Stage B	20	NE	19	NE	NE		NE	
Stage C	25	NE	31	NE	NE		NE		
Region									
Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE		
Central and Eastern Europe	20	NE	27	NE	NE		NE		
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	24	NE	22	NE	NE		NE		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	27	NE	32	NE	NE		NE		
>=3 and <6 years	14	NE	18	NE	NE		NE		
>= 6 years	16	NE	17	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Insomnia	Age								0.836
	< 75 years	40	-10.58 ( 4.28)	44	-10.86 ( 4.07)	0.28 (-10.6,11.16)	0.959	0.01 (-0.42, 0.44)	
	>= 75 years	19	1.86 ( 6.76)	23	-0.59 ( 6.10)	2.45 (-15.7,20.58)	0.785	0.08 (-0.53, 0.69)	
	Gender								0.046
	male	35	1.69 ( 4.45)	41	-9.50 ( 4.24)	11.18 ( 0.55,21.82)	0.040	0.41 (-0.04, 0.87)	
	female	24	-6.35 ( 6.07)	26	1.69 ( 5.56)	-8.04 (-24.2, 8.08)	0.320	-0.27 (-0.83, 0.28)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	
	no	56	-4.32 ( 3.70)	64	-8.31 ( 3.43)	3.98 (-5.38,13.35)	0.401	0.14 (-0.22, 0.50)	
	B-Symptom Night Sweat								0.370
	yes	25	3.75 ( 6.21)	29	-3.68 ( 5.80)	7.43 (-7.32,22.18)	0.316	0.24 (-0.30, 0.77)	
	no	34	-7.70 ( 4.60)	38	-6.70 ( 4.25)	-1.00 (-12.7,10.74)	0.866	-0.04 (-0.50, 0.43)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	
	no	52	-0.10 ( 3.93)	54	-5.11 ( 3.80)	5.00 (-4.94,14.95)	0.321	0.18 (-0.21, 0.56)	
Race Group 2								NE	
white	53	-5.18 ( 3.81)	63	-8.35 ( 3.50)	3.17 (-6.54,12.88)	0.519	0.11 (-0.25, 0.48)		
TLS risk category								NE	
low	14	NE	12	NE	NE		NE		
medium	41	-2.56 ( 4.26)	48	-5.23 ( 3.94)	2.67 (-8.27,13.61)	0.629	0.10 (-0.32, 0.51)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score								NE	
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE		
> 6	51	-6.00 ( 3.90)	54	-7.09 ( 3.79)	1.09 (-9.12,11.31)	0.832	0.04 (-0.34, 0.42)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.969	
< 70 mL/min	37	-4.25 ( 4.53)	36	-9.22 ( 4.40)	4.97 (-6.94,16.87)	0.408	0.18 (-0.28, 0.64)		
>= 70 mL/min	21	0.05 ( 5.75)	31	-5.28 ( 5.07)	5.33 (-9.46,20.13)	0.472	0.19 (-0.36, 0.75)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE	
		Del (11q)	4	NE	6	NE	NE	NE		
		Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE	NE		
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE	NE		
		Del (13q)	33	-9.11 ( 4.95)	26	-8.79 ( 5.66)	-0.33 (-13.8,13.10)	0.961	-0.01 (-0.53, 0.50)	
		Serum beta2-microglobulin								0.382
		<= 3.5 mg/L	35	2.28 ( 5.02)	30	-1.89 ( 5.11)	4.17 (-9.38,17.72)	0.541	0.14 (-0.35, 0.63)	
		> 3.5 mg/L	24	-10.89 ( 5.44)	35	-6.66 ( 4.51)	-4.23 (-17.9, 9.40)	0.537	-0.16 (-0.68, 0.36)	
		ECOG Performance Status								NE
		0	21	1.27 ( 6.30)	36	-6.64 ( 4.96)	7.91 (-7.74,23.56)	0.315	0.27 (-0.28, 0.81)	
		1	31	0.24 ( 4.92)	20	2.57 ( 5.67)	-2.33 (-16.7,12.02)	0.745	-0.09 (-0.65, 0.48)	
		>=2	7	NE	11	NE	NE	NE	NE	
		Binet Stage								NE
		Stage A	12	NE	18	NE	NE	NE	NE	
		Stage B	20	-2.84 ( 5.71)	19	-6.81 ( 5.65)	3.97 (-10.6,18.51)	0.584	0.15 (-0.47, 0.78)	
		Stage C	27	2.07 ( 5.98)	30	-1.02 ( 5.88)	3.09 (-13.0,19.20)	0.702	0.10 (-0.42, 0.62)	
		Region								NE
		Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE	NE	NE	
		Central and Eastern Europe	20	-10.60 ( 4.92)	26	-12.78 ( 4.33)	2.17 (-11.0,15.36)	0.741	0.10 (-0.49, 0.68)	
	Latin America	4	NE	3	NE	NE	NE	NE		
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE	NE	NE		
	Western Europe	25	-1.57 ( 5.08)	22	-7.03 ( 5.46)	5.47 (-9.50,20.44)	0.467	0.21 (-0.36, 0.79)		
	Time from first diagnosis to randomisation								NE	
	< 3 years	28	-2.83 ( 4.71)	32	-8.48 ( 4.43)	5.65 (-6.18,17.48)	0.343	0.22 (-0.29, 0.73)		
	>=3 and <6 years	13	NE	17	NE	NE	NE	NE		
	>= 6 years	18	3.69 ( 7.99)	17	-4.30 ( 8.17)	8.00 (-14.9,30.87)	0.481	0.23 (-0.43, 0.90)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Nausea And Vomiting	Age								
	< 75 years	41	0.29 ( 2.16)	44	-1.61 ( 2.09)	1.91 (-4.05, 7.86)	0.526	0.14 (-0.29, 0.56)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	NE	41	NE	NE		NE	NE
	female	24	2.18 ( 2.94)	26	-2.12 ( 2.81)	4.30 (-3.89,12.50)	0.296	0.29 (-0.26, 0.85)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	1.79 ( 1.86)	64	-2.54 ( 1.75)	4.33 (-0.65, 9.31)	0.088	0.31 (-0.05, 0.67)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	15.16 ( 3.87)	29	3.09 ( 3.64)	12.07 ( 1.44,22.70)	0.027	0.61 ( 0.06, 1.16)	0.045
	no	35	-2.00 ( 1.09)	38	-3.08 ( 1.04)	1.08 (-1.85, 4.01)	0.465	0.17 (-0.29, 0.63)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	1.64 ( 1.85)	54	-2.28 ( 1.82)	3.92 (-1.15, 8.99)	0.128	0.29 (-0.09, 0.67)	
	Race Group 2								
	white	54	2.12 ( 1.95)	63	-2.60 ( 1.80)	4.72 (-0.46, 9.89)	0.073	0.33 (-0.04, 0.69)	NE
	TLS risk category								
	low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE
medium	42	1.62 ( 2.12)	48	-2.14 ( 1.99)	3.77 (-1.96, 9.50)	0.195	0.27 (-0.14, 0.69)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	3.03 ( 2.04)	54	-1.41 ( 2.00)	4.44 (-1.18,10.06)	0.120	0.30 (-0.08, 0.68)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	1.31 ( 1.95)	36	-3.31 ( 1.95)	4.62 (-0.78,10.02)	0.092	0.39 (-0.07, 0.85)	0.705	
>= 70 mL/min	21	4.80 ( 3.66)	31	-1.88 ( 3.05)	6.69 (-2.84,16.21)	0.165	0.39 (-0.17, 0.95)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	NE
	Del (13q)	34	0.68 ( 2.76)	26	-2.17 ( 3.15)	2.85 (-5.54,11.24)	0.499	0.17 (-0.34, 0.69)	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	35	NE	30	NE	NE		NE	NE
	> 3.5 mg/L	25	-0.24 ( 2.14)	35	-3.81 ( 1.80)	3.57 (-2.00, 9.13)	0.205	0.33 (-0.19, 0.85)	
	ECOG Performance Status								
	0	21	NE	36	NE	NE		NE	NE
	1	32	NE	20	NE	NE		NE	NE
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	NE
	Binet Stage								
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE
	Stage B	20	NE	19	NE	NE		NE	NE
Stage C	28	NE	30	NE	NE		NE	NE	
Region									
Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
Central and Eastern Europe	20	NE	26	NE	NE		NE	NE	
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	NE	
Western Europe	26	NE	22	NE	NE		NE	NE	
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	28	-0.40 ( 2.66)	32	-6.39 ( 2.43)	5.99 (-1.23,13.21)	0.102	0.43 (-0.09, 0.94)		
>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE		NE	NE	
>= 6 years	18	NE	17	NE	NE		NE	NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Pain	Age								
	< 75 years	41	-2.91 ( 3.34)	44	-7.11 ( 3.22)	4.20 (-4.56,12.95)	0.343	0.19 (-0.23, 0.62)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	-1.64 ( 3.52)	41	-9.84 ( 3.35)	8.20 (-0.56,16.96)	0.066	0.38 (-0.07, 0.83)	0.261
	female	24	5.57 ( 5.08)	26	6.24 ( 4.53)	-0.67 (-13.9,12.53)	0.919	-0.03 (-0.58, 0.53)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	2.13 ( 2.99)	64	-4.35 ( 2.79)	6.48 (-1.13,14.09)	0.095	0.29 (-0.07, 0.65)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	5.45 ( 5.83)	29	-2.51 ( 5.55)	7.95 (-6.32,22.23)	0.268	0.27 (-0.27, 0.80)	0.633
	no	35	-0.04 ( 3.40)	38	-4.03 ( 3.16)	3.99 (-4.56,12.53)	0.355	0.20 (-0.26, 0.66)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	1.33 ( 3.12)	54	-3.93 ( 3.03)	5.26 (-2.62,13.14)	0.188	0.23 (-0.15, 0.61)	
	Race Group 2								
	white	54	1.74 ( 3.08)	63	-4.03 ( 2.84)	5.77 (-2.10,13.64)	0.149	0.25 (-0.11, 0.62)	NE
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	2.32 ( 3.43)	48	-3.25 ( 3.19)	5.57 (-3.25,14.39)	0.213	0.25 (-0.17, 0.66)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	-0.40 ( 2.99)	54	-3.34 ( 2.93)	2.94 (-4.95,10.83)	0.461	0.14 (-0.25, 0.52)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	2.79 ( 3.72)	36	-2.05 ( 3.62)	4.84 (-4.90,14.57)	0.326	0.21 (-0.24, 0.67)	0.806	
>= 70 mL/min	21	-0.31 ( 5.28)	31	-7.18 ( 4.74)	6.87 (-6.58,20.32)	0.309	0.26 (-0.29, 0.82)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Pain	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	NE
	Del (13q)	34	-2.37 ( 4.12)	26	-7.06 ( 4.70)	4.69 (-6.89,16.27)	0.421	0.19 (-0.32, 0.70)	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	35	1.85 ( 4.20)	30	-1.80 ( 4.30)	3.65 (-7.81,15.11)	0.527	0.15 (-0.34, 0.64)	0.972
	> 3.5 mg/L	25	-2.79 ( 4.10)	35	-6.17 ( 3.44)	3.38 (-6.89,13.65)	0.513	0.16 (-0.35, 0.68)	
	ECOG Performance Status								
	0	21	10.67 ( 5.17)	36	-3.08 ( 4.09)	13.75 ( 0.84,26.66)	0.037	0.56 ( 0.01, 1.11)	NE
	1	32	-1.83 ( 3.62)	20	3.01 ( 4.33)	-4.85 (-16.0, 6.31)	0.387	-0.24 (-0.80, 0.32)	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE
	Stage B	20	1.60 ( 4.71)	19	4.90 ( 4.74)	-3.30 (-16.5, 9.88)	0.615	-0.15 (-0.78, 0.47)	
	Stage C	28	6.04 ( 4.92)	30	-2.35 ( 4.91)	8.39 (-4.89,21.68)	0.211	0.31 (-0.21, 0.83)	
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	20	-1.85 ( 4.08)	26	-1.69 ( 3.57)	-0.16 (-11.1,10.76)	0.977	-0.01 (-0.59, 0.57)	
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	26	1.42 ( 5.41)	22	-8.06 ( 5.85)	9.48 (-6.49,25.44)	0.239	0.34 (-0.23, 0.91)		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	28	1.18 ( 4.31)	32	-6.12 ( 3.97)	7.30 (-3.88,18.48)	0.196	0.32 (-0.19, 0.83)	NE	
>=3 and <6 years	14	-19.39 ( 5.83)	17	-8.40 ( 5.60)	-10.99 (-27.4, 5.38)	0.179	-0.48 (-1.19, 0.24)		
>= 6 years	18	NE	17	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Global Health Status/QoL	Number of subjects with events, n (%)	44 ( 65.7)	42 ( 57.5)
	Number of censored subjects, n (%)	23 ( 34.3)	31 ( 42.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.1, 2.1)	1.3 ( 1.1, 2.1)
	Median (95% CI)	3.8 ( 2.3, 8.8)	5.8 ( 2.3, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( 8.8, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	39.82 (27.80, 51.85)	48.10 (36.45, 59.74)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	36.51 (24.64, 48.38)	42.27 (30.71, 53.82)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	33.10 (21.44, 44.77)	42.27 (30.71, 53.82)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	33.10 (21.44, 44.77)	40.58 (29.02, 52.13)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	28.97 (16.25, 41.68)	40.58 (29.02, 52.13)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.170	
	95% CI	0.750, 1.825	
	p-value	0.4758	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.190	
	95% CI	0.779, 1.817	
	p-value	0.4133	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Physical Functioning	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 40.3)	40 ( 54.8)
	Number of censored subjects, n (%)	40 ( 59.7)	33 ( 45.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.9 ( 1.9, 9.0)	1.7 ( 1.0, 2.1)
	Median (95% CI)	NE (10.3, NE)	8.3 ( 2.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	64.42 (52.73, 76.12)	53.67 (42.06, 65.28)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.12 (49.16, 73.08)	47.87 (36.20, 59.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	59.42 (47.34, 71.50)	46.22 (34.51, 57.92)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	57.67 (45.47, 69.87)	42.78 (31.02, 54.54)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	57.67 (45.47, 69.87)	42.78 (31.02, 54.54)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.655	
	95% CI	0.389, 1.101	
	p-value	0.1183	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.634		
95% CI	0.389, 1.034		
p-value	0.0691		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Role Functioning	Number of subjects with events, n (%)	37 ( 55.2)	37 ( 50.7)
	Number of censored subjects, n (%)	30 ( 44.8)	36 ( 49.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.4 ( 1.1, 2.0)	1.8 ( 1.1, 2.4)
	Median (95% CI)	4.9 ( 2.2, NE )	6.9 ( 2.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	49.84 (37.71, 61.97)	52.23 (40.60, 63.86)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	46.57 (34.42, 58.72)	47.88 (36.22, 59.54)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	43.18 (31.03, 55.32)	47.88 (36.22, 59.54)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	43.18 (31.03, 55.32)	47.88 (36.22, 59.54)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.18 (31.03, 55.32)	47.88 (36.22, 59.54)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.257	
	95% CI	0.778, 2.031	
	p-value	0.3230	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.122		
95% CI	0.711, 1.771		
p-value	0.6115		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Emotional Functioning	Number of subjects with events, n (%)	34 ( 50.7)	40 ( 54.8)
	Number of censored subjects, n (%)	33 ( 49.3)	33 ( 45.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 2.1)	1.8 ( 1.0, 2.2)
	Median (95% CI)	17.4 ( 2.3, NE )	5.6 ( 2.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	51.78 (39.74, 63.82)	47.48 (35.78, 59.17)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	51.78 (39.74, 63.82)	44.55 (32.90, 56.21)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	48.64 (36.57, 60.72)	44.55 (32.90, 56.21)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	48.64 (36.57, 60.72)	44.55 (32.90, 56.21)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.64 (36.57, 60.72)	41.13 (28.58, 53.67)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.880	
	95% CI	0.547, 1.414	
p-value	0.6472		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.901		
95% CI	0.570, 1.423		
p-value	0.6600		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Cognitive Functioning	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 40.3)	32 ( 43.8)
	Number of censored subjects, n (%)	40 ( 59.7)	41 ( 56.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.2 ( 1.2, 6.9)	1.4 ( 1.1, 4.9)
	Median (95% CI)	NE ( 8.2, NE )	NE ( 6.7, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	66.43 (54.96, 77.90)	63.15 (51.87, 74.43)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	59.79 (47.76, 71.82)	57.20 (45.57, 68.83)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	59.79 (47.76, 71.82)	55.61 (43.90, 67.33)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	59.79 (47.76, 71.82)	53.93 (42.11, 65.75)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	57.49 (45.10, 69.87)	53.93 (42.11, 65.75)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.874	
	95% CI	0.507, 1.506	
p-value	0.6565		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.861		
95% CI	0.516, 1.437		
p-value	0.5689		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Social Functioning	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 44.8)	24 ( 32.9)
	Number of censored subjects, n (%)	37 ( 55.2)	49 ( 67.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.1, 4.7)	2.8 ( 1.4, NE )
	Median (95% CI)	NE ( 4.7, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.74 (49.91, 73.57)	68.38 (57.44, 79.32)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	55.24 (43.06, 67.42)	68.38 (57.44, 79.32)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	53.61 (41.38, 65.84)	65.27 (54.01, 76.53)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	53.61 (41.38, 65.84)	65.27 (54.01, 76.53)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.61 (41.38, 65.84)	65.27 (54.01, 76.53)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.524	
	95% CI	0.877, 2.648	
p-value	0.1234		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.418		
95% CI	0.828, 2.426		
p-value	0.1945		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Appetite Loss	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 25.4)	18 ( 24.7)
	Number of censored subjects, n (%)	50 ( 74.6)	55 ( 75.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	17.4 ( 1.6, NE )	3.9 ( 1.4, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	75.69 (65.30, 86.07)	74.57 (64.41, 84.73)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	75.69 (65.30, 86.07)	74.57 (64.41, 84.73)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	74.00 (63.34, 84.67)	74.57 (64.41, 84.73)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	74.00 (63.34, 84.67)	74.57 (64.41, 84.73)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	74.00 (63.34, 84.67)	74.57 (64.41, 84.73)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.005	
	95% CI	0.505, 2.003	
p-value	0.9287		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.984		
95% CI	0.507, 1.909		
p-value	0.9703		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Constipation	Number of subjects with events, n (%)	19 ( 28.4)	16 ( 21.9)
	Number of censored subjects, n (%)	48 ( 71.6)	57 ( 78.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.7 ( 2.0, NE )	NE ( 3.0, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	73.21 (62.29, 84.14)	78.40 (68.72, 88.09)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	69.81 (58.42, 81.20)	76.92 (66.99, 86.85)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	69.81 (58.42, 81.20)	76.92 (66.99, 86.85)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	69.81 (58.42, 81.20)	76.92 (66.99, 86.85)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	69.81 (58.42, 81.20)	76.92 (66.99, 86.85)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.385	
	95% CI	0.672, 2.853	
p-value	0.3758		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.303		
95% CI	0.670, 2.534		
p-value	0.4359		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.9)	19 ( 26.0)
	Number of censored subjects, n (%)	57 ( 85.1)	54 ( 74.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	4.9 ( 1.3, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	87.66 (79.65, 95.68)	74.53 (64.35, 84.70)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	86.04 (77.56, 94.51)	73.07 (62.70, 83.43)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	84.38 (75.47, 93.29)	73.07 (62.70, 83.43)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	84.38 (75.47, 93.29)	73.07 (62.70, 83.43)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	84.38 (75.47, 93.29)	73.07 (62.70, 83.43)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.580	
	95% CI	0.262, 1.283	
	p-value	0.1738	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.518	
	95% CI	0.241, 1.115	
	p-value	0.0870	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	26 ( 38.8)	29 ( 39.7)
	Number of censored subjects, n (%)	41 ( 61.2)	44 ( 60.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.0 ( 1.2, 9.4)	2.1 ( 1.5, 5.7)
	Median (95% CI)	NE (25.6, NE)	NE (12.0, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	63.53 (51.88, 75.19)	62.69 (51.53, 73.84)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.94 (50.17, 73.72)	61.30 (50.06, 72.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	61.94 (50.17, 73.72)	59.90 (48.60, 71.21)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	61.94 (50.17, 73.72)	59.90 (48.60, 71.21)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	59.81 (47.72, 71.90)	59.90 (48.60, 71.21)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.987	
95% CI	0.563, 1.731		
p-value	0.9816		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.014		
95% CI	0.597, 1.722		
p-value	0.9589		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	54 ( 80.6)	52 ( 71.2)
	Number of censored subjects, n (%)	13 ( 19.4)	21 ( 28.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.4)	1.1 ( 1.0, 1.5)
	Median (95% CI)	2.1 ( 1.5, 2.9)	2.4 ( 1.9, 5.8)
	75%-ile (95% CI)	10.0 ( 3.2, NE )	NE ( 5.8, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	29.81 (18.66, 40.97)	36.10 (24.84, 47.37)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	20.40 (10.54, 30.25)	25.99 (15.69, 36.30)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	18.83 (9.265, 28.39)	25.99 (15.69, 36.30)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	18.83 (9.265, 28.39)	25.99 (15.69, 36.30)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	16.14 (6.599, 25.68)	NE ( NE , NE )
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.222	
	95% CI	0.800, 1.864	
p-value	0.3202		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.176		
95% CI	0.803, 1.722		
p-value	0.3905		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Financial Difficulties	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.9)	17 ( 23.3)
	Number of censored subjects, n (%)	55 ( 82.1)	56 ( 76.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( 2.8, NE )	NE ( 1.9, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	77.35 (67.58, 87.12)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	75.89 (65.89, 85.89)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	75.89 (65.89, 85.89)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	75.89 (65.89, 85.89)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	75.89 (65.89, 85.89)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.738	
	95% CI	0.349, 1.561	
p-value	0.4352		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.742		
95% CI	0.354, 1.553		
p-value	0.4280		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	35 ( 52.2)	36 ( 49.3)
	Number of censored subjects, n (%)	32 ( 47.8)	37 ( 50.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.3, 3.9)	1.2 ( 1.0, 2.1)
	Median (95% CI)	7.6 ( 3.9, NE )	7.4 ( 2.2, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	54.63 (42.37, 66.89)	50.45 (38.76, 62.14)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	44.74 (32.41, 57.07)	49.01 (37.31, 60.70)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.74 (32.41, 57.07)	49.01 (37.31, 60.70)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.74 (32.41, 57.07)	49.01 (37.31, 60.70)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	44.74 (32.41, 57.07)	NE ( NE , NE )
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.012	
	95% CI	0.617, 1.659	
p-value	0.8834		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.990		
95% CI	0.622, 1.577		
p-value	0.9910		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Nausea And Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.9)	10 ( 13.7)
	Number of censored subjects, n (%)	55 ( 82.1)	63 ( 86.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( 2.5, NE )	NE ( NE , NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.193	
	95% CI	0.480, 2.965	
	p-value	0.6863	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.290		
95% CI	0.557, 2.985		
p-value	0.5482		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Pain	Number of subjects with events, n (%)	29 ( 43.3)	37 ( 50.7)
	Number of censored subjects, n (%)	38 ( 56.7)	36 ( 49.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 3.7)	1.2 ( 1.0, 2.0)
	Median (95% CI)	NE ( 5.3, NE )	7.6 ( 2.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	60.30 (48.40, 72.20)	50.45 (38.76, 62.15)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	57.00 (44.90, 69.09)	48.97 (37.26, 60.68)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	55.27 (43.07, 67.46)	47.44 (35.72, 59.16)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	55.27 (43.07, 67.46)	47.44 (35.72, 59.16)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	55.27 (43.07, 67.46)	47.44 (35.72, 59.16)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.754	
	95% CI	0.451, 1.261	
p-value	0.2792		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.768		
95% CI	0.473, 1.250		
p-value	0.2885		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoI	Age							
	< 75 years	34/ 46 ( 73.9)	2.7 ( 2.0, 5.1)	28/ 49 ( 57.1)	2.8 ( 1.9, NE )	1.31 ( 0.79, 2.16)	0.2897	0.3673
>= 75 years	10/ 21 ( 47.6)	28.7 ( 4.4, NE )	14/ 24 ( 58.3)	8.6 ( 3.0, NE )	0.89 ( 0.39, 2.00)	0.7716		
	Gender							
	male	25/ 41 ( 61.0)	4.0 ( 2.1, NE )	26/ 46 ( 56.5)	6.6 ( 2.3, NE )	1.14 ( 0.66, 1.98)	0.6343	0.9217
female	19/ 26 ( 73.1)	3.8 ( 2.0, 12.2)	16/ 27 ( 59.3)	5.1 ( 1.8, NE )	1.23 ( 0.63, 2.39)	0.5252		
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	2.5 ( 1.0, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9844
no	41/ 63 ( 65.1)	3.8 ( 2.3, 8.8)	42/ 70 ( 60.0)	5.3 ( 2.3, NE )	1.11 ( 0.72, 1.71)	0.6297		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	18/ 28 ( 64.3)	3.0 ( 1.9, NE )	19/ 30 ( 63.3)	2.1 ( 1.1, NE )	0.86 ( 0.45, 1.64)	0.6819	0.2401
no	26/ 39 ( 66.7)	4.0 ( 2.3, 16.3)	23/ 43 ( 53.5)	9.7 ( 5.3, NE )	1.49 ( 0.85, 2.61)	0.1632		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 9 ( 77.8)	3.7 ( 1.3, 16.3)	7/ 13 ( 53.8)	5.1 ( 1.0, NE )	1.31 ( 0.45, 3.76)	0.5859	0.8395
no	37/ 58 ( 63.8)	3.8 ( 2.3, 12.2)	35/ 60 ( 58.3)	6.0 ( 2.3, NE )	1.17 ( 0.74, 1.86)	0.5015		
	Race Group 2							
	white	38/ 59 ( 64.4)	3.8 ( 2.1, 7.4)	41/ 68 ( 60.3)	5.3 ( 2.1, 22.3)	1.06 ( 0.68, 1.65)	0.7821	NE
	TLS risk category							
	low	7/ 14 ( 50.0)	7.4 ( 2.5, NE )	7/ 12 ( 58.3)	5.3 ( 2.4, NE )	0.78 ( 0.27, 2.23)	0.6562	0.3139
	medium	35/ 48 ( 72.9)	2.9 ( 2.0, 5.8)	30/ 53 ( 56.6)	8.1 ( 2.1, NE )	1.44 ( 0.88, 2.34)	0.1417	
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	5/ 8 ( 62.5)	2.3 ( 1.2, NE )	0.47 ( 0.09, 2.45)	0.3607		
	CIRS-Score							
	<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 2.0, NE )	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 2.4, NE )	0.46 ( 0.09, 2.20)	0.3163	0.1975
> 6	42/ 57 ( 73.7)	3.0 ( 2.1, 5.3)	35/ 57 ( 61.4)	5.3 ( 2.1, NE )	1.27 ( 0.81, 1.99)	0.2851		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	25/ 41 ( 61.0)	4.4 ( 2.1, NE )	24/ 40 ( 60.0)	5.8 ( 2.8, NE )	1.07 ( 0.61, 1.87)	0.8251	0.5135
	>= 70 mL/min	18/ 25 ( 72.0)	2.5 ( 1.9, 5.1)	18/ 33 ( 54.5)	7.4 ( 1.2, NE )	1.32 ( 0.68, 2.55)	0.3923	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.5587
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	5/ 7 ( 71.4)	2.4 ( 1.9, NE )	1.00 ( 0.19, 5.18)	0.9967	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	5.3 ( 1.1, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.8, NE )	1.84 ( 0.46, 7.38)	0.3703	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	4.4 ( 1.3, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	1.77 ( 0.64, 4.92)	0.2486	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	26/ 38 ( 68.4)	2.9 ( 2.1, 8.8)	20/ 29 ( 69.0)	3.0 ( 1.0, 22.3)	0.87 ( 0.48, 1.56)	0.6525	
	Serum beta2-microglobulin							0.6128
	<= 3.5 mg/L	26/ 38 ( 68.4)	3.8 ( 2.5, 5.8)	20/ 32 ( 62.5)	3.0 ( 1.8, NE )	1.08 ( 0.60, 1.94)	0.7773	
	> 3.5 mg/L	18/ 28 ( 64.3)	2.1 ( 1.9, 28.7)	21/ 39 ( 53.8)	5.8 ( 2.3, NE )	1.35 ( 0.72, 2.54)	0.3498	
	ECOG Performance Status							0.1249
	0	13/ 24 ( 54.2)	8.8 ( 2.5, NE )	19/ 38 ( 50.0)	22.3 ( 5.8, NE )	1.16 ( 0.57, 2.36)	0.6738	
	1	25/ 35 ( 71.4)	2.9 ( 1.9, 5.3)	13/ 24 ( 54.2)	2.6 ( 1.8, NE )	1.41 ( 0.72, 2.77)	0.3150	
	>=2	6/ 8 ( 75.0)	2.5 ( 1.0, NE )	10/ 11 ( 90.9)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.45 ( 0.16, 1.28)	0.1520	
	Binet Stage							0.2711
	Stage A	11/ 13 ( 84.6)	1.9 ( 1.0, 3.7)	10/ 19 ( 52.6)	9.7 ( 1.2, NE )	2.01 ( 0.85, 4.79)	0.1018	
	Stage B	15/ 22 ( 68.2)	3.0 ( 1.9, 7.4)	13/ 21 ( 61.9)	2.8 ( 1.2, NE )	1.00 ( 0.47, 2.10)	0.9914	
	Stage C	18/ 32 ( 56.3)	8.8 ( 2.5, NE )	19/ 33 ( 57.6)	7.4 ( 2.4, NE )	0.99 ( 0.52, 1.88)	0.9758	
	Region							0.8601
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 2.0, NE )	5/ 9 ( 55.6)	22.3 ( 1.0, NE )	0.50 ( 0.10, 2.56)	0.3927	
	Central and Eastern Europe	16/ 20 ( 80.0)	2.9 ( 1.0, 7.4)	17/ 27 ( 63.0)	2.1 ( 1.2, NE )	1.36 ( 0.69, 2.71)	0.3415	
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	1.2 ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.2 ( 1.1, NE )	1.07 ( 0.17, 6.53)	0.9319	
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	4/ 8 ( 50.0)	6.0 ( 1.8, NE )	0.93 ( 0.17, 5.13)	0.9377		
Western Europe	21/ 33 ( 63.6)	3.8 ( 2.5, 16.3)	14/ 26 ( 53.8)	9.0 ( 2.9, NE )	1.33 ( 0.68, 2.63)	0.4029		
Time from first diagnosis to randomisation							0.0304	
< 3 years	15/ 28 ( 53.6)	3.8 ( 2.0, NE )	22/ 35 ( 62.9)	2.4 ( 1.1, NE )	0.72 ( 0.38, 1.40)	0.3414		
>=3 and <6 years	15/ 17 ( 88.2)	3.0 ( 1.0, 4.4)	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	3.16 ( 1.31, 7.60)	0.0073		
>= 6 years	14/ 22 ( 63.6)	5.8 ( 2.1, NE )	12/ 19 ( 63.2)	6.0 ( 2.1, NE )	1.00 ( 0.46, 2.17)	0.9977		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Age							0.8845
	< 75 years	18/ 46 ( 39.1)	NE (14.0, NE )	25/ 49 ( 51.0)	8.5 ( 2.8, NE )	0.63 (0.34, 1.15)	0.1340	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 2.9, NE )	15/ 24 ( 62.5)	5.4 ( 2.1, NE )	0.67 (0.29, 1.52)	0.3443	
	Gender							0.1444
	male	16/ 41 ( 39.0)	NE ( 3.8, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 6.7, NE )	0.83 (0.43, 1.60)	0.5809	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 9.0, NE )	19/ 27 ( 70.4)	2.1 ( 1.0, 7.2)	0.42 (0.20, 0.88)	0.0216	
	B-Symptom Fever							0.1803
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.3 ( 1.0, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	2.54 (0.26, 24.6)	0.4038	
	no	24/ 63 ( 38.1)	NE (14.0, NE )	39/ 70 ( 55.7)	8.3 ( 2.6, NE )	0.58 (0.35, 0.96)	0.0338	
	B-Symptom Night Sweat							0.3366
	yes	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.5, NE )	21/ 30 ( 70.0)	2.0 ( 1.0, 8.3)	0.51 (0.25, 1.01)	0.0546	
	no	14/ 39 ( 35.9)	NE (14.0, NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 5.7, NE )	0.76 (0.38, 1.51)	0.4292	
	B-Symptom Weight Loss							0.7361
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	8/ 13 ( 61.5)	5.1 ( 1.0, NE )	0.54 (0.16, 1.81)	0.3254	
	no	23/ 58 ( 39.7)	NE ( 9.0, NE )	32/ 60 ( 53.3)	8.5 ( 2.8, NE )	0.66 (0.39, 1.13)	0.1294	
	Race Group 2							NE
	white	23/ 59 ( 39.0)	NE (14.0, NE )	39/ 68 ( 57.4)	7.2 ( 2.1, NE )	0.54 (0.32, 0.91)	0.0205	
	TLS risk category							0.0570
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE (10.3, NE )	10/ 12 ( 83.3)	1.8 ( 1.0, 5.1)	0.19 (0.06, 0.60)	0.0019	
medium	21/ 48 ( 43.8)	NE ( 3.4, NE )	28/ 53 ( 52.8)	8.5 ( 2.6, NE )	0.75 (0.42, 1.32)	0.3220		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (19.4, NE )	1.75 (0.25, 12.4)	0.5720		
CIRS-Score							0.4538	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.2, NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 8.5, NE )	1.00 (0.24, 4.20)	0.9904		
> 6	24/ 57 ( 42.1)	NE ( 4.2, NE )	35/ 57 ( 61.4)	5.1 ( 2.1, 22.1)	0.56 (0.33, 0.94)	0.0262		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9637	
< 70 mL/min	16/ 41 ( 39.0)	NE (10.3, NE )	21/ 40 ( 52.5)	17.3 ( 2.1, NE )	0.65 (0.34, 1.25)	0.1983		
>= 70 mL/min	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 2.5, NE )	19/ 33 ( 57.6)	7.0 ( 1.9, NE )	0.65 (0.31, 1.37)	0.2554		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9460
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	17.3 ( 1.3, NE )	0.42 ( 0.05, 3.74)	0.4198	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE (10.3, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 2.1, NE )	0.76 ( 0.18, 3.21)	0.7066	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 2.3, NE )	11/ 18 ( 61.1)	6.7 ( 2.1, NE )	0.57 ( 0.18, 1.78)	0.3332	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 2.9, NE )	17/ 29 ( 58.6)	2.7 ( 1.1, NE )	0.65 ( 0.34, 1.27)	0.2237	
	Serum beta2-microglobulin							0.0691
	<= 3.5 mg/L	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 9.0, NE )	22/ 32 ( 68.8)	2.8 ( 2.0, 17.3)	0.37 ( 0.19, 0.73)	0.0026	
	> 3.5 mg/L	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	18/ 39 ( 46.2)	NE ( 4.0, NE )	0.97 ( 0.47, 2.01)	0.9462	
	ECOG Performance Status							0.1792
	0	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 2.6, NE )	0.49 ( 0.21, 1.18)	0.1067	
	1	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	12/ 24 ( 50.0)	19.4 ( 6.7, NE )	0.91 ( 0.43, 1.95)	0.8124	
	>=2	5/ 8 ( 62.5)	6.6 ( 1.9, NE )	10/ 11 ( 90.9)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.29 ( 0.10, 0.87)	0.0237	
	Binet Stage							0.8653
	Stage A	7/ 13 ( 53.8)	3.0 ( 1.9, NE )	12/ 19 ( 63.2)	5.1 ( 1.9, NE )	0.78 ( 0.31, 1.99)	0.6213	
	Stage B	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 3.2, NE )	12/ 21 ( 57.1)	6.7 ( 1.4, NE )	0.57 ( 0.24, 1.35)	0.2064	
	Stage C	11/ 32 ( 34.4)	NE (14.0, NE )	16/ 33 ( 48.5)	22.1 ( 2.8, NE )	0.65 ( 0.30, 1.39)	0.2612	
	Region							0.7596
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 1.5, NE )	5/ 9 ( 55.6)	22.1 ( 7.2, NE )	0.96 ( 0.23, 4.04)	0.9541	
	Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 2.1, NE )	18/ 27 ( 66.7)	2.1 ( 1.0, 8.3)	0.57 ( 0.26, 1.25)	0.1705	
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	6.3 ( 1.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	5.1 ( 2.1, NE )	1.15 ( 0.19, 6.95)	0.8828	
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE (23.3, NE )	5/ 8 ( 62.5)	10.1 ( 1.4, NE )	0.20 ( 0.02, 1.87)	0.1270		
Western Europe	10/ 33 ( 30.3)	NE (14.0, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 4.0, NE )	0.77 ( 0.32, 1.85)	0.5536		
Time from first diagnosis to randomisation							0.2626	
< 3 years	10/ 28 ( 35.7)	NE (10.3, NE )	19/ 35 ( 54.3)	7.2 ( 1.1, NE )	0.51 ( 0.24, 1.10)	0.0900		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 3.4, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 6.7, NE )	1.29 ( 0.47, 3.57)	0.6190		
>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 2.1, NE )	13/ 19 ( 68.4)	2.6 ( 2.1, 17.3)	0.52 ( 0.22, 1.21)	0.1277		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Age							0.8139
	< 75 years	28/ 46 ( 60.9)	3.8 ( 2.0, NE )	25/ 49 ( 51.0)	3.7 ( 2.2, NE )	1.14 ( 0.66, 1.95)	0.6286	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 2.0, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 4.6, NE )	1.01 ( 0.42, 2.39)	0.9827	
	Gender							0.7241
	male	22/ 41 ( 53.7)	6.0 ( 2.0, NE )	23/ 46 ( 50.0)	4.8 ( 2.1, NE )	1.05 ( 0.59, 1.88)	0.8609	
	female	15/ 26 ( 57.7)	3.8 ( 1.9, NE )	14/ 27 ( 51.9)	6.9 ( 2.8, NE )	1.26 ( 0.61, 2.61)	0.5316	
	B-Symptom Fever							0.3834
	yes	3/ 4 ( 75.0)	2.4 ( 1.0, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 2.4, NE )	2.40 ( 0.25, 23.4)	0.4385	
	no	34/ 63 ( 54.0)	6.0 ( 2.2, NE )	36/ 70 ( 51.4)	6.9 ( 2.8, NE )	1.07 ( 0.67, 1.71)	0.7749	
	B-Symptom Night Sweat							0.2857
yes	17/ 28 ( 60.7)	2.7 ( 1.3, NE )	20/ 30 ( 66.7)	2.4 ( 1.4, 6.9)	0.85 ( 0.45, 1.63)	0.6365		
no	20/ 39 ( 51.3)	12.3 ( 3.7, NE )	17/ 43 ( 39.5)	NE ( 4.8, NE )	1.42 ( 0.74, 2.72)	0.2819		
B-Symptom Weight Loss							0.6522	
yes	5/ 9 ( 55.6)	12.3 ( 1.3, NE )	7/ 13 ( 53.8)	2.8 ( 1.4, NE )	0.93 ( 0.29, 2.93)	0.9167		
no	32/ 58 ( 55.2)	3.9 ( 2.0, NE )	30/ 60 ( 50.0)	7.2 ( 2.8, NE )	1.18 ( 0.72, 1.95)	0.5020		
Race Group 2							NE	
white	32/ 59 ( 54.2)	7.4 ( 2.5, NE )	36/ 68 ( 52.9)	6.5 ( 2.4, NE )	0.99 ( 0.62, 1.60)	0.9916		
TLS risk category							0.1673	
low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 6.0, NE )	7/ 12 ( 58.3)	1.7 ( 1.1, NE )	0.47 ( 0.15, 1.48)	0.1896		
medium	29/ 48 ( 60.4)	3.7 ( 2.0, NE )	27/ 53 ( 50.9)	6.9 ( 2.8, NE )	1.33 ( 0.79, 2.25)	0.2809		
high	3/ 5 ( 60.0)	1.2 ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.3, NE )	2.14 ( 0.42, 10.8)	0.3662		
CIRS-Score							0.2320	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.7, NE )	8/ 16 ( 50.0)	5.6 ( 1.8, NE )	0.54 ( 0.14, 2.02)	0.3491		
> 6	34/ 57 ( 59.6)	3.8 ( 2.0, NE )	29/ 57 ( 50.9)	6.9 ( 2.8, NE )	1.25 ( 0.76, 2.05)	0.3770		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4005	
< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	14.0 ( 3.9, NE )	20/ 40 ( 50.0)	7.2 ( 2.4, NE )	0.95 ( 0.51, 1.78)	0.8889		
>= 70 mL/min	16/ 25 ( 64.0)	2.0 ( 1.2, NE )	17/ 33 ( 51.5)	4.3 ( 2.1, NE )	1.39 ( 0.70, 2.76)	0.3362		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.5123
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	1.8 ( 1.3, NE )	0.32 ( 0.04, 2.75)	0.2739	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.2, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.8, NE )	1.19 ( 0.26, 5.30)	0.8237	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 10 ( 60.0)	1.4 ( 1.2, NE )	11/ 18 ( 61.1)	2.3 ( 2.1, NE )	1.15 ( 0.42, 3.12)	0.7678	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	25/ 38 ( 65.8)	3.7 ( 2.0, 14.0)	15/ 29 ( 51.7)	6.2 ( 2.8, NE )	1.41 ( 0.74, 2.68)	0.2869	
	Serum beta2-microglobulin							0.3061
	<= 3.5 mg/L	21/ 38 ( 55.3)	6.0 ( 2.2, NE )	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 5.6, NE )	1.55 ( 0.78, 3.10)	0.2090	
	> 3.5 mg/L	16/ 28 ( 57.1)	3.8 ( 1.9, NE )	23/ 39 ( 59.0)	2.4 ( 2.0, NE )	0.95 ( 0.50, 1.81)	0.8948	
	ECOG Performance Status							0.4061
	0	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 14.0, NE )	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 4.6, NE )	0.68 ( 0.29, 1.58)	0.3695	
	1	22/ 35 ( 62.9)	3.0 ( 1.9, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 1.8, NE )	1.43 ( 0.69, 2.95)	0.3318	
	>=2	7/ 8 ( 87.5)	1.6 ( 1.0, 7.4)	9/ 11 ( 81.8)	2.1 ( 1.1, 2.8)	1.08 ( 0.40, 2.94)	0.7820	
	Binet Stage							0.8798
	Stage A	8/ 13 ( 61.5)	2.5 ( 1.0, NE )	11/ 19 ( 57.9)	5.6 ( 1.2, NE )	1.23 ( 0.50, 3.07)	0.6501	
	Stage B	13/ 22 ( 59.1)	3.8 ( 1.2, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 2.1, NE )	1.30 ( 0.57, 2.97)	0.5058	
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	14.0 ( 3.7, NE )	16/ 33 ( 48.5)	7.2 ( 2.4, NE )	1.03 ( 0.52, 2.07)	0.9229	
	Region							0.8488
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.7 ( 1.3, NE )	0.64 ( 0.16, 2.58)	0.5293	
Central and Eastern Europe	14/ 20 ( 70.0)	1.9 ( 1.1, NE )	16/ 27 ( 59.3)	3.7 ( 2.1, NE )	1.38 ( 0.67, 2.84)	0.3612		
Latin America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	3.2 ( 1.4, NE )	4/ 8 ( 50.0)	6.5 ( 1.4, NE )	1.82 ( 0.40, 8.28)	0.4364		
Western Europe	16/ 33 ( 48.5)	14.0 ( 3.0, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.1, NE )	1.12 ( 0.52, 2.41)	0.7669		
Time from first diagnosis to randomisation							0.3297	
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	14.0 ( 2.0, NE )	20/ 35 ( 57.1)	2.8 ( 1.8, NE )	0.78 ( 0.39, 1.54)	0.4815		
>=3 and <6 years	12/ 17 ( 70.6)	3.9 ( 1.1, NE )	9/ 18 ( 50.0)	6.9 ( 2.2, NE )	1.64 ( 0.69, 3.89)	0.2609		
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	3.7 ( 1.4, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 2.1, NE )	1.38 ( 0.56, 3.45)	0.4813		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Age							0.9605
	< 75 years	23/ 46 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	26/ 49 ( 53.1)	5.6 ( 2.2, NE )	0.90 (0.51, 1.57)	0.6949	
	>= 75 years	11/ 21 ( 52.4)	17.4 ( 2.3, NE )	14/ 24 ( 58.3)	4.9 ( 2.1, NE )	0.92 (0.42, 2.04)	0.8757	
	Gender							0.0645
	male	23/ 41 ( 56.1)	4.7 ( 1.9, NE )	23/ 46 ( 50.0)	9.3 ( 3.9, NE )	1.27 (0.71, 2.26)	0.4314	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.9, NE )	17/ 27 ( 63.0)	2.0 ( 1.3, 28.3)	0.55 (0.25, 1.18)	0.1277	
	B-Symptom Fever							0.9595
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1.02 (0.09, 11.6)	0.9883	
	no	32/ 63 ( 50.8)	17.4 ( 2.1, NE )	39/ 70 ( 55.7)	5.6 ( 2.8, NE )	0.91 (0.57, 1.45)	0.6878	
	B-Symptom Night Sweat							0.1122
	yes	15/ 28 ( 53.6)	15.1 ( 1.9, NE )	21/ 30 ( 70.0)	2.8 ( 1.2, 5.6)	0.58 (0.30, 1.14)	0.1109	
	no	19/ 39 ( 48.7)	NE ( 2.1, NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 3.1, NE )	1.25 (0.66, 2.35)	0.4976	
	B-Symptom Weight Loss							0.7898
	yes	5/ 9 ( 55.6)	3.9 ( 1.9, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.0, NE )	1.00 (0.30, 3.28)	0.9714	
	no	29/ 58 ( 50.0)	17.4 ( 2.1, NE )	34/ 60 ( 56.7)	5.6 ( 2.3, NE )	0.88 (0.53, 1.44)	0.6011	
	Race Group 2							NE
	white	29/ 59 ( 49.2)	NE ( 2.3, NE )	39/ 68 ( 57.4)	4.0 ( 2.3, NE )	0.79 (0.49, 1.28)	0.3399	
	TLS risk category							0.5458
	low	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.1 ( 1.0, NE )	0.55 (0.19, 1.59)	0.2777	
	medium	26/ 48 ( 54.2)	5.7 ( 1.9, NE )	30/ 53 ( 56.6)	5.6 ( 2.8, NE )	1.01 (0.60, 1.71)	0.9702	
	high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.3, NE )	0.54 (0.06, 5.22)	0.5755	
	CIRS-Score							0.9743
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.7, NE )	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 1.9, NE )	0.88 (0.26, 3.02)	0.8441	
	> 6	30/ 57 ( 52.6)	5.7 ( 2.1, NE )	33/ 57 ( 57.9)	4.9 ( 2.3, NE )	0.89 (0.54, 1.46)	0.6466	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7857
	< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	NE ( 2.3, NE )	21/ 40 ( 52.5)	5.7 ( 2.9, NE )	0.89 (0.48, 1.64)	0.7152	
	>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	4.7 ( 1.1, NE )	19/ 33 ( 57.6)	4.8 ( 2.1, NE )	1.00 (0.50, 2.00)	0.9933	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.5586
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.3, NE )	1.99 ( 0.28, 14.4)	0.4866	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.9, NE )	8/ 11 ( 72.7)	3.9 ( 2.1, NE )	0.50 ( 0.13, 1.88)	0.2922	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	11/ 18 ( 61.1)	5.3 ( 2.3, NE )	0.62 ( 0.20, 1.94)	0.4063	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	21/ 38 ( 55.3)	3.3 ( 2.0, NE )	15/ 29 ( 51.7)	3.3 ( 2.0, NE )	1.01 ( 0.52, 1.96)	0.9455	
	Serum beta2-microglobulin							0.1392
	<= 3.5 mg/L	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 2.3, NE )	18/ 32 ( 56.3)	5.6 ( 2.0, NE )	0.66 ( 0.34, 1.30)	0.2323	
	> 3.5 mg/L	18/ 28 ( 64.3)	3.1 ( 1.7, NE )	21/ 39 ( 53.8)	9.3 ( 2.3, NE )	1.33 ( 0.71, 2.50)	0.3732	
	ECOG Performance Status							0.6498
	0	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 3.3, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 3.1, NE )	0.95 ( 0.42, 2.17)	0.9071	
	1	18/ 35 ( 51.4)	17.4 ( 2.1, NE )	16/ 24 ( 66.7)	3.9 ( 1.8, 5.7)	0.67 ( 0.34, 1.32)	0.2470	
	>=2	7/ 8 ( 87.5)	1.9 ( 1.1, 2.3)	9/ 11 ( 81.8)	2.0 ( 1.0, 9.3)	1.23 ( 0.44, 3.39)	0.6254	
	Binet Stage							0.4835
	Stage A	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.9, NE )	10/ 19 ( 52.6)	5.6 ( 1.2, NE )	0.66 ( 0.22, 1.93)	0.4531	
	Stage B	11/ 22 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	14/ 21 ( 66.7)	3.9 ( 2.0, NE )	0.71 ( 0.32, 1.57)	0.3880	
	Stage C	18/ 32 ( 56.3)	4.7 ( 2.1, NE )	16/ 33 ( 48.5)	28.3 ( 2.2, NE )	1.21 ( 0.62, 2.38)	0.5733	
	Region							0.0911
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	7.1 ( 1.1, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.2, NE )	1.82 ( 0.45, 7.33)	0.3957	
Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.9, NE )	20/ 27 ( 74.1)	2.0 ( 1.0, 3.9)	0.44 ( 0.20, 0.96)	0.0341		
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	5.7 ( 1.2, NE )	1.03 ( 0.14, 7.42)	0.9770		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	5/ 8 ( 62.5)	2.6 ( 1.4, NE )	0.56 ( 0.11, 2.91)	0.4726		
Western Europe	17/ 33 ( 51.5)	5.7 ( 2.0, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 5.6, NE )	1.82 ( 0.81, 4.09)	0.1388		
Time from first diagnosis to randomisation							0.8529	
< 3 years	15/ 28 ( 53.6)	3.4 ( 1.7, NE )	19/ 35 ( 54.3)	9.3 ( 2.1, NE )	1.02 ( 0.52, 2.01)	0.9395		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	10/ 18 ( 55.6)	3.9 ( 1.3, NE )	0.73 ( 0.29, 1.86)	0.5131		
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	17.4 ( 1.9, NE )	10/ 19 ( 52.6)	5.7 ( 2.9, NE )	0.94 ( 0.40, 2.21)	0.8854		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Age							0.7785
	< 75 years	19/ 46 ( 41.3)	NE ( 6.2, NE )	20/ 49 ( 40.8)	NE ( 4.9, NE )	0.91 ( 0.48, 1.70)	0.7652	
	>= 75 years	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 6.9, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 4.2, NE )	0.78 ( 0.32, 1.90)	0.5794	
	Gender							0.1900
	male	17/ 41 ( 41.5)	NE ( 6.2, NE )	17/ 46 ( 37.0)	NE ( 21.5, NE )	1.13 ( 0.57, 2.21)	0.7356	
	female	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 8.2, NE )	15/ 27 ( 55.6)	6.7 ( 2.4, NE )	0.56 ( 0.25, 1.26)	0.1579	
	B-Symptom Fever							0.3801
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	2.4 ( 1.0, 2.4)	0.25 ( 0.02, 2.79)	0.2220	
	no	25/ 63 ( 39.7)	NE ( 8.2, NE )	30/ 70 ( 42.9)	NE ( 9.5, NE )	0.89 ( 0.52, 1.51)	0.6590	
	B-Symptom Night Sweat							0.2451
	yes	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 6.2, NE )	17/ 30 ( 56.7)	4.9 ( 1.2, NE )	0.63 ( 0.30, 1.33)	0.2253	
	no	15/ 39 ( 38.5)	NE ( 6.9, NE )	15/ 43 ( 34.9)	NE ( 14.3, NE )	1.13 ( 0.55, 2.31)	0.7422	
	B-Symptom Weight Loss							0.1773
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE )	8/ 13 ( 61.5)	2.9 ( 1.0, NE )	0.39 ( 0.10, 1.49)	0.1597	
	no	24/ 58 ( 41.4)	NE ( 6.9, NE )	24/ 60 ( 40.0)	NE ( 11.1, NE )	1.02 ( 0.58, 1.80)	0.9389	
	Race Group 2							NE
	white	23/ 59 ( 39.0)	NE ( 8.3, NE )	30/ 68 ( 44.1)	NE ( 6.6, NE )	0.80 ( 0.46, 1.38)	0.4191	
	TLS risk category							0.4748
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 2.2, NE )	7/ 12 ( 58.3)	4.2 ( 1.1, NE )	0.46 ( 0.15, 1.47)	0.1738	
medium	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 5.1, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 6.6, NE )	1.03 ( 0.57, 1.85)	0.9153		
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	NE	NE		
CIRS-Score							0.9121	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 8.3, NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 11.1, NE )	0.96 ( 0.23, 4.01)	0.9506		
> 6	24/ 57 ( 42.1)	NE ( 6.2, NE )	27/ 57 ( 47.4)	NE ( 4.2, NE )	0.82 ( 0.47, 1.43)	0.4882		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7935	
< 70 mL/min	18/ 41 ( 43.9)	NE ( 5.1, NE )	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 4.5, NE )	0.92 ( 0.48, 1.78)	0.8189		
>= 70 mL/min	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 2.2, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 2.1, NE )	0.80 ( 0.34, 1.84)	0.5928		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GCLb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.3282
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4.92 ( 0.44, 55.4)	0.1551	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.1, NE )	0.75 ( 0.18, 3.15)	0.7049	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.4, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 6.6, NE )	1.14 ( 0.33, 3.91)	0.8373	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 5.1, NE )	15/ 29 ( 51.7)	9.5 ( 1.4, NE )	0.74 ( 0.37, 1.48)	0.3888	
	Serum beta2-microglobulin							0.0047
	<= 3.5 mg/L	13/ 38 ( 34.2)	NE (25.8, NE )	19/ 32 ( 59.4)	4.9 ( 1.4, NE )	0.41 ( 0.20, 0.83)	0.0110	
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	8.3 ( 2.0, NE )	13/ 39 ( 33.3)	NE (21.5, NE )	1.80 ( 0.84, 3.83)	0.1269	
	ECOG Performance Status							0.4042
	0	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 6.2, NE )	13/ 38 ( 34.2)	NE (14.3, NE )	1.16 ( 0.51, 2.66)	0.7190	
	1	14/ 35 ( 40.0)	NE ( 4.1, NE )	12/ 24 ( 50.0)	21.5 ( 2.0, NE )	0.75 ( 0.35, 1.62)	0.4602	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	7/ 11 ( 63.6)	2.9 ( 1.0, NE )	0.42 ( 0.11, 1.64)	0.2068	
	Binet Stage							0.0531
	Stage A	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	11/ 19 ( 57.9)	6.7 ( 1.1, NE )	0.29 ( 0.08, 1.03)	0.0418	
	Stage B	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 1.9, NE )	11/ 21 ( 52.4)	21.5 ( 1.4, NE )	0.76 ( 0.31, 1.83)	0.5323	
	Stage C	15/ 32 ( 46.9)	25.8 ( 5.1, NE )	10/ 33 ( 30.3)	NE ( NE , NE )	1.72 ( 0.77, 3.83)	0.1822	
	Region							0.5394
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	8.3 ( 1.1, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	1.11 ( 0.25, 5.02)	0.8902	
	Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 4.1, NE )	14/ 27 ( 51.9)	5.8 ( 1.2, NE )	0.53 ( 0.21, 1.31)	0.1633	
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	5.1 ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	6.6 ( 4.2, NE )	1.36 ( 0.22, 8.34)	0.7419		
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	3.6 ( 1.4, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	1.88 ( 0.38, 9.35)	0.4342		
Western Europe	11/ 33 ( 33.3)	NE (25.8, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE (11.1, NE )	1.01 ( 0.42, 2.44)	0.9821		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1640	
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	25.8 ( 2.0, NE )	12/ 35 ( 34.3)	NE ( 4.2, NE )	1.47 ( 0.68, 3.18)	0.3026		
>=3 and <6 years	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 6.9, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 1.3, NE )	0.55 ( 0.18, 1.68)	0.2852		
>= 6 years	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 6.2, NE )	11/ 19 ( 57.9)	9.5 ( 2.0, NE )	0.55 ( 0.22, 1.37)	0.1924		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Age							0.4052
	< 75 years	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 3.7, NE )	18/ 49 ( 36.7)	NE (13.3, NE )	1.21 (0.65, 2.28)	0.5341	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 3.4, NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.96 (0.70, 5.52)	0.1921	
	Gender							0.3279
	male	19/ 41 ( 46.3)	NE ( 3.7, NE )	14/ 46 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	1.75 (0.88, 3.49)	0.1080	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.4, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 2.9, NE )	1.01 (0.43, 2.38)	0.9625	
	B-Symptom Fever							0.4622
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.7, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	0.50 (0.03, 8.46)	0.6250	
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 4.7, NE )	23/ 70 ( 32.9)	NE ( NE , NE )	1.48 (0.86, 2.57)	0.1488	
	B-Symptom Night Sweat							0.0531
	yes	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.5, NE )	15/ 30 ( 50.0)	13.3 ( 1.9, NE )	0.82 (0.39, 1.72)	0.6183	
	no	17/ 39 ( 43.6)	NE ( 7.9, NE )	9/ 43 ( 20.9)	NE ( NE , NE )	2.45 (1.09, 5.51)	0.0250	
	B-Symptom Weight Loss							0.4105
	yes	5/ 9 ( 55.6)	7.4 ( 1.3, NE )	7/ 13 ( 53.8)	2.9 ( 1.4, NE )	0.94 (0.30, 2.97)	0.9409	
	no	25/ 58 ( 43.1)	NE ( 7.9, NE )	17/ 60 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	1.63 (0.88, 3.02)	0.1162	
	Race Group 2							NE
	white	25/ 59 ( 42.4)	NE ( 7.9, NE )	24/ 68 ( 35.3)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.67, 2.04)	0.5772	
	TLS risk category							0.1671
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 7.4, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.0, NE )	0.62 (0.18, 2.16)	0.4597	
	medium	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 2.9, NE )	18/ 53 ( 34.0)	NE ( NE , NE )	1.47 (0.79, 2.74)	0.2209	
	high	3/ 5 ( 60.0)	10.6 ( 1.2, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	7.46 (0.76, 73.6)	0.0453	
	CIRS-Score							0.6647
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.7, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	2.13 (0.43, 10.6)	0.3463	
	> 6	27/ 57 ( 47.4)	NE ( 3.4, NE )	21/ 57 ( 36.8)	NE (14.3, NE )	1.28 (0.72, 2.26)	0.3855	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.1974
	< 70 mL/min	19/ 41 ( 46.3)	NE ( 4.7, NE )	10/ 40 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	2.10 (0.97, 4.51)	0.0514	
	>= 70 mL/min	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 1.4, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 2.8, NE )	1.00 (0.45, 2.20)	0.9926	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9564
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (13.3, NE )	1.14 (0.10, 12.8)	0.9133	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	7.9 ( 1.9, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE )	1.71 (0.43, 6.84)	0.4438	
	Not Del (17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 3.1, NE )	1.61 (0.49, 5.29)	0.4275	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	19/ 38 ( 50.0)	12.5 ( 2.8, NE )	11/ 29 ( 37.9)	NE ( 2.8, NE )	1.21 (0.58, 2.55)	0.5741	
	Serum beta2-microglobulin							0.0087
	<= 3.5 mg/L	13/ 38 ( 34.2)	NE (12.5, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 2.8, NE )	0.73 (0.33, 1.60)	0.4508	
	> 3.5 mg/L	17/ 28 ( 60.7)	2.9 ( 1.3, NE )	11/ 39 ( 28.2)	NE ( NE , NE )	3.19 (1.49, 6.85)	0.0016	
	ECOG Performance Status							0.0332
	0	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.36, 2.86)	0.9743	
	1	20/ 35 ( 57.1)	3.7 ( 1.9, NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	2.80 (1.12, 7.01)	0.0205	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	12.5 ( 1.1, NE )	9/ 11 ( 81.8)	2.8 ( 1.0, 3.1)	0.37 (0.11, 1.22)	0.0965	
	Binet Stage							0.6035
Stage A	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	0.75 (0.18, 3.13)	0.7062		
Stage B	11/ 22 ( 50.0)	7.4 ( 1.2, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 2.8, NE )	1.34 (0.54, 3.33)	0.5206		
Stage C	16/ 32 ( 50.0)	10.6 ( 3.4, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE (14.3, NE )	1.75 (0.81, 3.78)	0.1482		
Region							0.2108	
Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	2.5 ( 1.1, NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	8.98 (0.98, 82.6)	0.0209		
Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	14/ 27 ( 51.9)	3.0 ( 1.2, NE )	0.77 (0.34, 1.74)	0.5538		
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	0.86 (0.15, 4.75)	0.8608		
Western Europe	12/ 33 ( 36.4)	NE ( 4.7, NE )	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	2.21 (0.78, 6.27)	0.1277		
Time from first diagnosis to randomisation							0.8373	
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	8.5 ( 2.1, NE )	12/ 35 ( 34.3)	NE (13.3, NE )	1.49 (0.69, 3.23)	0.2912		
>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 7.9, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1.97 (0.57, 6.73)	0.2722		
>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 2.8, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 2.9, NE )	1.21 (0.45, 3.25)	0.7008		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Age							0.9770
	< 75 years	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.98 ( 0.44, 2.19)	0.9791	
	>= 75 years	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.98 ( 0.30, 3.22)	0.9770	
	Gender							0.5854
	male	8/ 41 ( 19.5)	NE ( NE , NE )	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.14 ( 0.43, 3.05)	0.7862	
	female	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 17.4, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 2.1, NE )	0.79 ( 0.32, 1.94)	0.6147	
	B-Symptom Fever							0.8565
	yes	2/ 4 ( 50.0)	5.6 ( 1.9, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1.02 ( 0.09, 11.6)	0.9883	
	no	15/ 63 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	17/ 70 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	0.94 ( 0.47, 1.88)	0.8731	
	B-Symptom Night Sweat							0.1216
yes	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 2.0, NE )	15/ 30 ( 50.0)	3.9 ( 1.4, NE )	0.65 ( 0.30, 1.42)	0.2894		
no	6/ 39 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 43 ( 7.0)	NE ( NE , NE )	2.26 ( 0.57, 9.05)	0.2346		
B-Symptom Weight Loss							0.1998	
yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 1.3, NE )	7/ 13 ( 53.8)	2.1 ( 1.0, NE )	0.49 ( 0.13, 1.91)	0.3090		
no	14/ 58 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	11/ 60 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	1.32 ( 0.60, 2.91)	0.4871		
Race Group 2							NE	
white	14/ 59 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	18/ 68 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	0.83 ( 0.41, 1.67)	0.6099		
TLS risk category							0.5326	
low	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	0.50 ( 0.11, 2.23)	0.3511		
medium	14/ 48 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	12/ 53 ( 22.6)	NE ( NE , NE )	1.29 ( 0.60, 2.79)	0.5086		
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.8, NE )	NE	NE		
CIRS-Score							0.2700	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.6, NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.47 ( 0.41, 14.8)	0.3073		
> 6	14/ 57 ( 24.6)	NE ( NE , NE )	16/ 57 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.40, 1.69)	0.6018		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4790	
< 70 mL/min	10/ 41 ( 24.4)	NE ( NE , NE )	11/ 40 ( 27.5)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.35, 1.93)	0.6500		
>= 70 mL/min	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	1.32 ( 0.46, 3.77)	0.5997		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.3132
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.8, NE )	1.00 (0.09, 11.1)	0.9970	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE (17.4, NE )	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	3.00 (0.27, 33.1)	0.3461	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.1, NE )	0.22 (0.03, 1.78)	0.1190	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.58, 4.13)	0.3743	
	Serum beta2-microglobulin							0.1979
	<= 3.5 mg/L	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.26, 1.56)	0.3278	
	> 3.5 mg/L	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	8/ 39 ( 20.5)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.58, 4.11)	0.3853	
	ECOG Performance Status							0.0667
	0	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	1.59 (0.46, 5.50)	0.4592	
	1	11/ 35 ( 31.4)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.54, 4.47)	0.4090	
	>=2	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	8/ 11 ( 72.7)	1.1 ( 1.0, NE )	0.12 (0.02, 0.98)	0.0175	
	Binet Stage							0.1075
	Stage A	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.9, NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	1.36 (0.39, 4.69)	0.6062	
Stage B	4/ 22 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	0.37 (0.11, 1.21)	0.0866		
Stage C	8/ 32 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	4/ 33 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	2.10 (0.63, 6.97)	0.2157		
Region							0.1544	
Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3.11 (0.28, 34.4)	0.3296		
Central and Eastern Europe	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE ( 2.1, NE )	0.39 (0.12, 1.21)	0.0955		
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	1.2 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 0.9, NE )	2.15 (0.22, 21.0)	0.4987		
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.3, NE )	0.60 (0.06, 5.77)	0.6530		
Western Europe	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	3.13 (0.65, 15.1)	0.1333		
Time from first diagnosis to randomisation							0.2059	
< 3 years	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	13/ 35 ( 37.1)	NE ( 2.1, NE )	0.58 (0.23, 1.47)	0.2559		
>=3 and <6 years	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 2.1, NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2.84 (0.55, 14.7)	0.1925		
>= 6 years	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	1.45 (0.35, 6.07)	0.6067		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Age							
	< 75 years	13/ 46 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	9/ 49 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.66, 3.63)	0.3087	0.5009
	>= 75 years	6/ 21 ( 28.6)	NE (10.3, NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	0.99 (0.33, 2.96)	0.9902	
	Gender							
	male	12/ 41 ( 29.3)	NE ( NE , NE )	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.87 (0.76, 4.57)	0.1640	0.2233
	female	7/ 26 ( 26.9)	NE ( NE , NE )	8/ 27 ( 29.6)	NE ( 6.7, NE )	0.79 (0.29, 2.18)	0.6449	
	B-Symptom Fever							
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	NE	NE	0.9893
	no	19/ 63 ( 30.2)	NE ( NE , NE )	15/ 70 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	1.44 (0.73, 2.84)	0.2878	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	6/ 28 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	8/ 30 ( 26.7)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.28, 2.31)	0.6772	0.2377
	no	13/ 39 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	8/ 43 ( 18.6)	NE ( NE , NE )	1.81 (0.75, 4.38)	0.1801	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 1.9, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 3.3, NE )	0.84 (0.20, 3.53)	0.8116	0.4619
	no	16/ 58 ( 27.6)	NE ( NE , NE )	11/ 60 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.71, 3.31)	0.2713	
	Race Group 2							
	white	16/ 59 ( 27.1)	NE ( NE , NE )	14/ 68 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.63, 2.66)	0.4755	NE
	TLS risk category							
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE ( 1.9, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 3.3, NE )	0.80 (0.20, 3.21)	0.7532	0.7189
medium	14/ 48 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.69, 3.49)	0.2855		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 5.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	0.96 (0.09, 10.6)	0.9706		
CIRS-Score								
<= 6	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	2.04 (0.13, 33.1)	0.6084	0.6809	
> 6	18/ 57 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	15/ 57 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	1.15 (0.58, 2.27)	0.6976		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	13/ 41 ( 31.7)	NE ( NE , NE )	11/ 40 ( 27.5)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.51, 2.53)	0.7620	0.8437	
>= 70 mL/min	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	5/ 33 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.38, 4.55)	0.6641		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9022
	Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 4.0, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 3.9, NE )	0.95 (0.16, 5.69)	0.9523	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	10.3 ( 3.7, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	1.52 (0.46, 5.00)	0.4875	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	11/ 38 ( 28.9)	NE ( NE , NE )	4/ 29 ( 13.8)	NE ( NE , NE )	2.12 (0.68, 6.68)	0.1851	
	Serum beta2-microglobulin							0.2178
	<= 3.5 mg/L	10/ 38 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	9/ 32 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.36, 2.15)	0.7691	
	> 3.5 mg/L	9/ 28 ( 32.1)	NE (10.3, NE )	7/ 39 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	2.04 (0.76, 5.48)	0.1519	
	ECOG Performance Status							0.5144
	0	8/ 24 ( 33.3)	NE (10.3, NE )	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	1.92 (0.69, 5.29)	0.2008	
	1	8/ 35 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.82 (0.28, 2.36)	0.7100	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 1.1, NE )	1.29 (0.26, 6.43)	0.7514	
	Binet Stage							0.0241
Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	0.71 (0.13, 3.89)	0.6947		
Stage B	4/ 22 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 3.3, NE )	0.42 (0.13, 1.41)	0.1461		
Stage C	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 4.0, NE )	4/ 33 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	3.90 (1.27, 12.0)	0.0105		
Region							0.8312	
Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.08, 21.3)	0.8430		
Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.8, NE )	5/ 27 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	2.07 (0.65, 6.52)	0.2054		
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 7.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	6.7 ( 1.1, NE )	0.42 (0.06, 3.11)	0.3826		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 2.0, NE )	1.23 (0.20, 7.42)	0.8206		
Western Europe	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.35, 3.53)	0.8480		
Time from first diagnosis to randomisation							0.3833	
< 3 years	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	5/ 35 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.25 (0.73, 6.88)	0.1465		
>=3 and <6 years	6/ 17 ( 35.3)	NE ( 4.0, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 2.2, NE )	0.90 (0.29, 2.79)	0.8525		
>= 6 years	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( 3.3, NE )	0.81 (0.23, 2.79)	0.7359		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Age							
	< 75 years	5/ 46 ( 10.9)	NE ( NE , NE )	14/ 49 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.33 (0.12, 0.91)	0.0239	0.1182
	>= 75 years	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.34, 4.03)	0.8080	
	Gender							
	male	6/ 41 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	0.51 (0.19, 1.36)	0.1709	0.9721
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	7/ 27 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.15, 1.81)	0.3034	
	B-Symptom Fever							
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9997
	no	10/ 63 ( 15.9)	NE ( NE , NE )	19/ 70 ( 27.1)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.24, 1.13)	0.0944	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	6/ 28 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	8/ 30 ( 26.7)	NE ( NE , NE )	0.76 (0.26, 2.20)	0.6160	0.3259
	no	4/ 39 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	0.35 (0.11, 1.10)	0.0605	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.46 (0.05, 4.40)	0.4869	0.9212
	no	9/ 58 ( 15.5)	NE ( NE , NE )	16/ 60 ( 26.7)	NE ( NE , NE )	0.52 (0.23, 1.18)	0.1107	
	Race Group 2							
	white	9/ 59 ( 15.3)	NE ( NE , NE )	17/ 68 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.56 (0.25, 1.25)	0.1475	NE
	TLS risk category							
	low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 4.9, NE )	0.39 (0.07, 2.16)	0.2659	0.9148
medium	8/ 48 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	13/ 53 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.26, 1.49)	0.2768		
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	NE	NE		
CIRS-Score								
<= 6	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.38 (0.04, 3.42)	0.3653	0.7965	
> 6	9/ 57 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	15/ 57 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	0.54 (0.23, 1.22)	0.1327		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	7/ 41 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	8/ 40 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.30, 2.31)	0.7332	0.2150	
>= 70 mL/min	3/ 25 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( 4.9, NE )	0.30 (0.08, 1.07)	0.0493		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.5187
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 8.9, NE )	1.17 ( 0.10, 14.0)	0.9034	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 7.1, NE )	6/ 11 ( 54.5)	1.3 ( 1.1, NE )	0.41 ( 0.08, 2.08)	0.2676	
	Not Del (17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.87 ( 0.26, 13.3)	0.5243	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	8/ 29 ( 27.6)	NE ( NE , NE )	0.41 ( 0.14, 1.27)	0.1104	
	Serum beta2-microglobulin							0.7196
	<= 3.5 mg/L	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	0.53 ( 0.17, 1.66)	0.2669	
	> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	10/ 39 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	0.69 ( 0.24, 2.02)	0.4966	
	ECOG Performance Status							0.5976
	0	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	0.31 ( 0.07, 1.42)	0.1098	
	1	8/ 35 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.28, 2.36)	0.7157	
	>=2	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.7, NE )	NE	NE	
	Binet Stage							0.5471
	Stage A	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	0.34 ( 0.04, 3.00)	0.3043	
Stage B	2/ 22 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	6/ 21 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.28 ( 0.06, 1.41)	0.0998		
Stage C	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	0.73 ( 0.27, 1.96)	0.5318		
Region							0.0582	
Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	0.24 ( 0.03, 2.16)	0.1664		
Central and Eastern Europe	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	4/ 27 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	1.69 ( 0.45, 6.29)	0.4289		
Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 3.6, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	3.83 ( 0.35, 42.3)	0.2382		
Western Europe	2/ 33 ( 6.1)	NE ( NE , NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 4.9, NE )	0.13 ( 0.03, 0.62)	0.0024		
Time from first diagnosis to randomisation							0.5494	
< 3 years	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	11/ 35 ( 31.4)	NE ( NE , NE )	0.53 ( 0.18, 1.52)	0.2286		
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.22 ( 0.02, 1.96)	0.1360		
>= 6 years	4/ 22 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	0.87 ( 0.22, 3.46)	0.8382		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Age							0.2705
	< 75 years	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 5.6, NE )	0.82 (0.42, 1.62)	0.5639	
	>= 75 years	11/ 21 ( 52.4)	4.0 ( 1.4, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 4.2, NE )	1.47 (0.62, 3.47)	0.3818	
	Gender							0.5972
	male	15/ 41 ( 36.6)	NE ( 3.3, NE )	16/ 46 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.56, 2.30)	0.7261	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.1, NE )	13/ 27 ( 48.1)	NE ( 2.8, NE )	0.84 (0.38, 1.88)	0.6758	
	B-Symptom Fever							0.7522
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.5, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.4, NE )	0.82 (0.05, 13.2)	0.8864	
	no	25/ 63 ( 39.7)	NE ( 9.4, NE )	28/ 70 ( 40.0)	NE (12.0, NE )	1.03 (0.60, 1.77)	0.9056	
	B-Symptom Night Sweat							0.6857
	yes	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 2.0, NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE ( 6.5, NE )	1.14 (0.50, 2.64)	0.7506	
	no	15/ 39 ( 38.5)	NE ( 9.4, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE ( 4.2, NE )	0.92 (0.46, 1.83)	0.8196	
	B-Symptom Weight Loss							0.5688
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE (25.6, NE )	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 2.1, NE )	0.64 (0.12, 3.52)	0.6064	
	no	24/ 58 ( 41.4)	NE ( 3.3, NE )	25/ 60 ( 41.7)	NE ( 5.7, NE )	1.07 (0.61, 1.87)	0.8251	
	Race Group 2							NE
	white	19/ 59 ( 32.2)	NE ( NE , NE )	28/ 68 ( 41.2)	NE ( 5.7, NE )	0.77 (0.43, 1.38)	0.3769	
	TLS risk category							0.4585
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	NE ( 1.5, NE )	0.51 (0.14, 1.80)	0.2877	
medium	21/ 48 ( 43.8)	NE ( 3.3, NE )	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 5.6, NE )	1.21 (0.66, 2.22)	0.5362		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	0.79 (0.07, 8.70)	0.8450		
CIRS-Score							0.9242	
<= 6	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.5, NE )	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 2.1, NE )	1.10 (0.32, 3.76)	0.8891		
> 6	22/ 57 ( 38.6)	NE (25.6, NE )	22/ 57 ( 38.6)	NE ( 6.5, NE )	1.01 (0.56, 1.83)	0.9616		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7218	
< 70 mL/min	19/ 41 ( 46.3)	NE ( 2.1, NE )	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 2.8, NE )	1.07 (0.56, 2.04)	0.8459		
>= 70 mL/min	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.34, 2.25)	0.7796		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.3204
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	0.57 ( 0.06, 5.51)	0.6242	
	Trisomy 12	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 4.2, NE )	0.39 ( 0.04, 3.51)	0.3852	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2.29 ( 0.61, 8.55)	0.2053	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 2.5, NE )	16/ 29 ( 55.2)	6.5 ( 2.8, NE )	0.71 ( 0.35, 1.43)	0.3297	
	Serum beta2-microglobulin							0.6135
	<= 3.5 mg/L	13/ 38 ( 34.2)	NE (25.6, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 5.7, NE )	0.92 ( 0.42, 2.02)	0.8315	
	> 3.5 mg/L	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.1, NE )	16/ 39 ( 41.0)	NE ( 3.9, NE )	1.23 ( 0.59, 2.57)	0.5711	
	ECOG Performance Status							0.8718
	0	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 2.8, NE )	13/ 38 ( 34.2)	NE (12.0, NE )	1.12 ( 0.48, 2.63)	0.7893	
	1	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	0.85 ( 0.39, 1.81)	0.6515	
	>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.1, NE )	0.79 ( 0.14, 4.36)	0.7907	
	Binet Stage							0.3770
	Stage A	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 3.5, NE )	0.51 ( 0.14, 1.94)	0.3183	
	Stage B	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 2.8, NE )	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	1.74 ( 0.51, 5.93)	0.3723	
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	25.6 ( 2.0, NE )	17/ 33 ( 51.5)	5.7 ( 2.8, NE )	1.07 ( 0.54, 2.11)	0.8477	
	Region							0.9229
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	2.0 ( 1.5, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.9 ( 2.1, NE )	1.36 ( 0.38, 4.88)	0.6054	
Central and Eastern Europe	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 4.0, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 5.7, NE )	0.87 ( 0.32, 2.41)	0.7885		
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0.40 ( 0.04, 3.60)	0.3979		
Western Europe	13/ 33 ( 39.4)	NE ( 3.3, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 6.5, NE )	1.12 ( 0.48, 2.62)	0.7850		
Time from first diagnosis to randomisation							0.5232	
< 3 years	9/ 28 ( 32.1)	NE ( 2.1, NE )	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 2.8, NE )	0.76 ( 0.33, 1.74)	0.5157		
>=3 and <6 years	6/ 17 ( 35.3)	NE ( 9.4, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	0.99 ( 0.32, 3.09)	0.9919		
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	4.0 ( 1.9, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 3.9, NE )	1.59 ( 0.62, 4.11)	0.3339		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Age							
	< 75 years	37/ 46 ( 80.4)	2.0 ( 1.4, 3.3)	34/ 49 ( 69.4)	2.4 ( 1.5, 5.8)	1.12 (0.70, 1.78)	0.6272	0.6873
	>= 75 years	17/ 21 ( 81.0)	2.3 ( 1.2, 3.4)	18/ 24 ( 75.0)	2.6 ( 1.4, 7.1)	1.36 (0.70, 2.66)	0.3651	
	Gender							
	male	30/ 41 ( 73.2)	2.3 ( 1.4, 3.4)	33/ 46 ( 71.7)	3.0 ( 2.1, 7.1)	1.06 (0.64, 1.74)	0.8187	0.5492
	female	24/ 26 ( 92.3)	1.9 ( 1.4, 3.4)	19/ 27 ( 70.4)	2.1 ( 1.3, 5.8)	1.38 (0.75, 2.52)	0.2873	
	B-Symptom Fever							
	yes	4/ 4 (100.0)	1.3 ( 0.9, 1.9)	2/ 3 ( 66.7)	2.4 ( 1.0, 2.4)	3.51 (0.39, 31.6)	0.2319	0.4656
	no	50/ 63 ( 79.4)	2.3 ( 1.9, 3.3)	50/ 70 ( 71.4)	2.4 ( 1.9, 5.8)	1.14 (0.77, 1.68)	0.5123	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	24/ 28 ( 85.7)	1.9 ( 1.2, 3.2)	22/ 30 ( 73.3)	2.1 ( 1.0, 3.7)	1.00 (0.55, 1.79)	0.9901	0.5747
	no	30/ 39 ( 76.9)	2.2 ( 1.4, 3.4)	30/ 43 ( 69.8)	3.8 ( 2.1, 7.4)	1.27 (0.77, 2.11)	0.3442	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	9/ 9 (100.0)	2.0 ( 1.9, 3.9)	10/ 13 ( 76.9)	2.4 ( 1.0, 7.1)	0.97 (0.38, 2.48)	0.9679	0.7746
	no	45/ 58 ( 77.6)	2.1 ( 1.4, 3.2)	42/ 60 ( 70.0)	2.4 ( 1.9, 6.9)	1.20 (0.79, 1.83)	0.3913	
	Race Group 2							
	white	47/ 59 ( 79.7)	2.2 ( 1.9, 3.4)	49/ 68 ( 72.1)	2.2 ( 1.9, 4.9)	1.06 (0.71, 1.58)	0.7681	NE
TLS risk category								
low	11/ 14 ( 78.6)	2.3 ( 1.9, 10.6)	8/ 12 ( 66.7)	2.2 ( 1.0, NE )	0.91 (0.36, 2.31)	0.8483	0.8969	
medium	40/ 48 ( 83.3)	2.0 ( 1.4, 2.9)	39/ 53 ( 73.6)	2.4 ( 2.1, 5.8)	1.23 (0.79, 1.92)	0.3434		
high	3/ 5 ( 60.0)	1.2 ( 1.2, NE )	5/ 8 ( 62.5)	3.0 ( 1.2, NE )	1.24 (0.29, 5.27)	0.8084		
CIRS-Score								
<= 6	6/ 10 ( 60.0)	7.5 ( 1.5, NE )	9/ 16 ( 56.3)	7.4 ( 1.5, NE )	1.16 (0.41, 3.29)	0.7782	0.8981	
> 6	48/ 57 ( 84.2)	2.0 ( 1.4, 2.9)	43/ 57 ( 75.4)	2.2 ( 1.4, 3.7)	1.13 (0.75, 1.70)	0.5555		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	34/ 41 ( 82.9)	2.9 ( 1.9, 3.9)	27/ 40 ( 67.5)	3.0 ( 1.9, 7.1)	1.26 (0.76, 2.10)	0.3561	0.7529	
>= 70 mL/min	19/ 25 ( 76.0)	1.9 ( 1.1, 2.5)	25/ 33 ( 75.8)	2.2 ( 1.2, 6.9)	1.09 (0.60, 2.00)	0.7494		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9672
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	1.2 ( 1.1, NE )	4/ 7 ( 57.1)	1.5 ( 1.2, NE )	1.92 ( 0.42, 8.83)	0.3950	
	Trisomy 12	6/ 7 ( 85.7)	2.9 ( 1.2, 7.5)	9/ 11 ( 81.8)	3.7 ( 1.9, 6.9)	1.16 ( 0.41, 3.28)	0.7840	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	1.7 ( 1.3, 3.9)	13/ 18 ( 72.2)	2.3 ( 2.1, 8.3)	1.44 ( 0.59, 3.52)	0.4040	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	32/ 38 ( 84.2)	2.1 ( 1.4, 2.9)	20/ 29 ( 69.0)	2.2 ( 1.1, 7.4)	1.21 ( 0.69, 2.12)	0.4887	
	Serum beta2-microglobulin							0.8263
	<= 3.5 mg/L	31/ 38 ( 81.6)	2.5 ( 1.9, 3.4)	22/ 32 ( 68.8)	3.0 ( 1.2, 7.4)	1.14 ( 0.66, 1.97)	0.6224	
	> 3.5 mg/L	23/ 28 ( 82.1)	1.9 ( 1.2, 2.9)	30/ 39 ( 76.9)	2.2 ( 1.9, 4.6)	1.27 ( 0.74, 2.20)	0.3756	
	ECOG Performance Status							0.1788
	0	17/ 24 ( 70.8)	4.8 ( 2.0, 11.0)	26/ 38 ( 68.4)	4.6 ( 2.2, 7.4)	0.90 ( 0.49, 1.66)	0.7482	
	1	29/ 35 ( 82.9)	1.5 ( 1.2, 2.2)	16/ 24 ( 66.7)	3.0 ( 1.2, 7.4)	1.52 ( 0.82, 2.83)	0.1746	
	>=2	8/ 8 (100.0)	2.2 ( 1.1, 2.9)	10/ 11 ( 90.9)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.50 ( 0.18, 1.34)	0.1576	
	Binet Stage							0.9515
	Stage A	9/ 13 ( 69.2)	2.5 ( 1.4, NE )	11/ 19 ( 57.9)	2.2 ( 1.0, NE )	1.07 ( 0.44, 2.58)	0.8535	
	Stage B	19/ 22 ( 86.4)	1.9 ( 1.1, 2.9)	15/ 21 ( 71.4)	2.1 ( 1.1, 7.1)	1.22 ( 0.62, 2.41)	0.5480	
	Stage C	26/ 32 ( 81.3)	2.3 ( 1.4, 3.9)	26/ 33 ( 78.8)	3.0 ( 2.1, 6.9)	1.10 ( 0.64, 1.90)	0.7264	
	Region							0.6629
	Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)	1.4 ( 1.1, 2.0)	6/ 9 ( 66.7)	7.2 ( 2.2, NE )	2.28 ( 0.66, 7.88)	0.1813	
	Central and Eastern Europe	16/ 20 ( 80.0)	2.1 ( 1.2, 3.4)	22/ 27 ( 81.5)	2.1 ( 1.2, 4.9)	0.92 ( 0.48, 1.75)	0.8058	
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	6.0 ( 1.3, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.1, NE )	2.15 ( 0.22, 21.0)	0.4987		
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	1.4 ( 1.2, 2.2)	7/ 8 ( 87.5)	1.9 ( 1.1, 7.1)	2.00 ( 0.49, 8.13)	0.3238		
Western Europe	26/ 33 ( 78.8)	2.8 ( 1.9, 6.2)	16/ 26 ( 61.5)	3.0 ( 1.4, NE )	1.36 ( 0.73, 2.53)	0.3312		
Time from first diagnosis to randomisation							0.9679	
< 3 years	23/ 28 ( 82.1)	2.0 ( 1.2, 3.9)	24/ 35 ( 68.6)	2.1 ( 1.1, 7.1)	1.18 ( 0.67, 2.10)	0.5413		
>=3 and <6 years	15/ 17 ( 88.2)	2.0 ( 1.4, 6.2)	14/ 18 ( 77.8)	3.0 ( 1.3, 7.4)	1.29 ( 0.62, 2.68)	0.5014		
>= 6 years	16/ 22 ( 72.7)	2.5 ( 1.2, 3.4)	13/ 19 ( 68.4)	3.0 ( 1.4, 7.1)	1.09 ( 0.53, 2.28)	0.7919		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Age							0.6005
	< 75 years	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.65 ( 0.26, 1.59)	0.3391	
	>= 75 years	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.00 ( 0.27, 3.73)	0.9970	
	Gender							0.7235
	male	8/ 41 ( 19.5)	NE ( NE , NE )	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	0.83 ( 0.33, 2.06)	0.6807	
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	6/ 27 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.64 ( 0.18, 2.25)	0.4871	
	B-Symptom Fever							0.9902
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.4 ( 1.0, NE )	NE	NE	
	no	12/ 63 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	15/ 70 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	0.87 ( 0.41, 1.87)	0.7318	
	B-Symptom Night Sweat							0.0943
	yes	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE ( 9.9, NE )	0.36 ( 0.11, 1.16)	0.0752	
	no	8/ 39 ( 20.5)	NE ( NE , NE )	7/ 43 ( 16.3)	NE ( NE , NE )	1.35 ( 0.49, 3.71)	0.5674	
	B-Symptom Weight Loss							0.1532
	yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.4, NE )	0.20 ( 0.02, 1.64)	0.0950	
	no	11/ 58 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	11/ 60 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	1.03 ( 0.45, 2.38)	0.9446	
	Race Group 2							NE
	white	9/ 59 ( 15.3)	NE ( NE , NE )	17/ 68 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.57 ( 0.25, 1.27)	0.1662	
	TLS risk category							0.7461
	low	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.9, NE )	0.25 ( 0.03, 2.41)	0.1942	
medium	8/ 48 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	14/ 53 ( 26.4)	NE ( NE , NE )	0.61 ( 0.25, 1.45)	0.2555		
high	3/ 5 ( 60.0)	5.1 ( 1.1, NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
CIRS-Score							0.1361	
<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	3.70 ( 0.33, 41.1)	0.2545		
> 6	10/ 57 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	16/ 57 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	0.57 ( 0.26, 1.26)	0.1639		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0607	
< 70 mL/min	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	6/ 40 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	1.51 ( 0.54, 4.26)	0.4211		
>= 70 mL/min	3/ 25 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( 4.6, NE )	0.31 ( 0.09, 1.13)	0.0606		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9685
	Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Trisomy 12	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.9, NE )	0.37 (0.04, 3.33)	0.3567	
	Not Del (17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.79 (0.15, 4.33)	0.7883	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	8/ 38 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	9/ 29 ( 31.0)	NE ( 9.9, NE )	0.62 (0.24, 1.60)	0.3122	
	Serum beta2-microglobulin							0.0546
	<= 3.5 mg/L	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.36 (0.12, 1.04)	0.0504	
	> 3.5 mg/L	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	7/ 39 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.54, 4.42)	0.4124	
	ECOG Performance Status							0.2405
	0	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	0.41 (0.09, 1.99)	0.2546	
	1	9/ 35 ( 25.7)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.44, 3.91)	0.6244	
	>=2	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.0, NE )	0.22 (0.03, 1.86)	0.1264	
	Binet Stage							0.9935
	Stage A	0/ 13 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Stage B	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	0.89 (0.26, 3.07)	0.8519		
Stage C	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.31, 2.24)	0.7157		
Region							0.6648	
Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 1.1, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 9.9, NE )	1.91 (0.26, 13.8)	0.5151		
Central and Eastern Europe	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	14/ 27 ( 51.9)	5.8 ( 1.2, NE )	0.31 (0.10, 0.96)	0.0324		
Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
Western Europe	6/ 33 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	0/ 26 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1551	
< 3 years	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	10/ 35 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.56 (0.19, 1.64)	0.2854		
>=3 and <6 years	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	0.38 (0.07, 1.95)	0.2264		
>= 6 years	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	1/ 19 ( 5.3)	NE ( NE , NE )	4.61 (0.54, 39.5)	0.1231		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Age							0.3710
	< 75 years	25/ 46 ( 54.3)	8.5 ( 1.9, NE )	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 2.3, NE )	1.15 ( 0.65, 2.04)	0.6181	
	>= 75 years	10/ 21 ( 47.6)	7.1 ( 4.0, NE )	14/ 24 ( 58.3)	3.6 ( 1.4, NE )	0.73 ( 0.32, 1.64)	0.4522	
	Gender							0.1288
	male	20/ 41 ( 48.8)	8.7 ( 1.9, NE )	19/ 46 ( 41.3)	NE ( 3.1, NE )	1.30 ( 0.69, 2.43)	0.4122	
	female	15/ 26 ( 57.7)	7.6 ( 3.9, NE )	17/ 27 ( 63.0)	2.0 ( 1.0, NE )	0.65 ( 0.32, 1.30)	0.2364	
	B-Symptom Fever							0.1633
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.5, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.4 ( 1.0, NE )	0.27 ( 0.02, 3.09)	0.2611	
	no	34/ 63 ( 54.0)	7.6 ( 3.9, NE )	34/ 70 ( 48.6)	NE ( 2.3, NE )	1.06 ( 0.66, 1.71)	0.7856	
	B-Symptom Night Sweat							0.1631
	yes	16/ 28 ( 57.1)	5.7 ( 1.9, NE )	19/ 30 ( 63.3)	1.4 ( 1.1, NE )	0.69 ( 0.35, 1.34)	0.2814	
	no	19/ 39 ( 48.7)	9.0 ( 4.0, NE )	17/ 43 ( 39.5)	NE ( 2.8, NE )	1.33 ( 0.69, 2.57)	0.3881	
	B-Symptom Weight Loss							0.8747
	yes	6/ 9 ( 66.7)	3.9 ( 1.3, NE )	8/ 13 ( 61.5)	1.4 ( 1.0, NE )	0.99 ( 0.34, 2.87)	0.9711	
	no	29/ 58 ( 50.0)	8.7 ( 4.0, NE )	28/ 60 ( 46.7)	NE ( 2.3, NE )	1.03 ( 0.61, 1.73)	0.8950	
	Race Group 2							NE
	white	32/ 59 ( 54.2)	7.6 ( 3.9, NE )	35/ 68 ( 51.5)	5.1 ( 2.1, NE )	0.97 ( 0.60, 1.57)	0.9174	
TLS risk category							0.5300	
low	7/ 14 ( 50.0)	3.9 ( 1.5, NE )	8/ 12 ( 66.7)	2.2 ( 1.0, NE )	0.61 ( 0.22, 1.69)	0.3325		
medium	26/ 48 ( 54.2)	7.6 ( 4.0, NE )	24/ 53 ( 45.3)	NE ( 2.1, NE )	1.15 ( 0.66, 2.01)	0.5912		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	0.85 ( 0.15, 4.66)	0.8386		
CIRS-Score							0.9795	
<= 6	4/ 10 ( 40.0)	8.5 ( 2.1, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	0.96 ( 0.27, 3.44)	0.9606		
> 6	31/ 57 ( 54.4)	7.1 ( 3.9, NE )	30/ 57 ( 52.6)	5.1 ( 2.1, NE )	0.96 ( 0.58, 1.59)	0.9074		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.2333	
< 70 mL/min	24/ 41 ( 58.5)	6.1 ( 3.8, NE )	19/ 40 ( 47.5)	NE ( 2.0, NE )	1.21 ( 0.66, 2.21)	0.5150		
>= 70 mL/min	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 2.0, NE )	17/ 33 ( 51.5)	6.6 ( 1.9, NE )	0.67 ( 0.30, 1.45)	0.3091		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.5799
	Del (11q)	1/ 4 (25.0)	NE (1.2, NE)	1/ 7 (14.3)	NE (NE, NE)	2.02 (0.13, 32.5)	0.6127	
	Trisomy 12	6/ 7 (85.7)	3.8 (1.1, 8.7)	5/ 11 (45.5)	NE (1.1, NE)	2.23 (0.68, 7.35)	0.1756	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 (70.0)	6.4 (3.9, NE)	11/ 18 (61.1)	4.0 (2.1, NE)	0.95 (0.37, 2.45)	0.9111	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	20/ 38 (52.6)	4.4 (1.9, NE)	15/ 29 (51.7)	2.1 (1.2, NE)	0.91 (0.47, 1.78)	0.8114	
	Serum beta2-microglobulin							0.5168
	<= 3.5 mg/L	20/ 38 (52.6)	8.7 (3.9, NE)	16/ 32 (50.0)	5.7 (2.0, NE)	0.88 (0.46, 1.71)	0.7295	
	> 3.5 mg/L	15/ 28 (53.6)	4.0 (1.8, NE)	19/ 39 (48.7)	NE (2.1, NE)	1.18 (0.60, 2.32)	0.6276	
	ECOG Performance Status							0.6052
	0	13/ 24 (54.2)	8.0 (1.9, NE)	17/ 38 (44.7)	NE (2.3, NE)	1.16 (0.56, 2.38)	0.6868	
	1	16/ 35 (45.7)	NE (3.9, NE)	10/ 24 (41.7)	NE (1.2, NE)	1.04 (0.47, 2.29)	0.9226	
	>=2	6/ 8 (75.0)	3.8 (1.4, 9.0)	9/ 11 (81.8)	1.0 (1.0, 7.4)	0.62 (0.22, 1.76)	0.4266	
	Binet Stage							0.7790
	Stage A	8/ 13 (61.5)	3.9 (1.4, NE)	10/ 19 (52.6)	5.1 (1.0, NE)	1.08 (0.42, 2.74)	0.8187	
	Stage B	11/ 22 (50.0)	9.0 (1.9, NE)	11/ 21 (52.4)	3.0 (1.1, NE)	0.79 (0.34, 1.82)	0.5793	
	Stage C	16/ 32 (50.0)	8.5 (3.9, NE)	15/ 33 (45.5)	NE (2.3, NE)	1.14 (0.56, 2.31)	0.7145	
	Region							0.2451
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 (66.7)	1.9 (1.5, NE)	4/ 9 (44.4)	NE (1.1, NE)	1.48 (0.37, 6.00)	0.5799	
Central and Eastern Europe	11/ 20 (55.0)	6.9 (1.9, NE)	16/ 27 (59.3)	2.5 (1.1, NE)	0.74 (0.34, 1.60)	0.4840		
Latin America	3/ 4 (75.0)	3.3 (1.1, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (5.1, NE)	3.14 (0.32, 30.6)	0.3000		
US/Canada/Central America	1/ 4 (25.0)	NE (8.7, NE)	6/ 8 (75.0)	2.3 (1.4, NE)	0.18 (0.02, 1.51)	0.0766		
Western Europe	16/ 33 (48.5)	8.5 (3.9, NE)	9/ 26 (34.6)	NE (2.2, NE)	1.54 (0.68, 3.48)	0.3002		
Time from first diagnosis to randomisation							0.7472	
< 3 years	15/ 28 (53.6)	5.7 (2.0, NE)	16/ 35 (45.7)	NE (1.4, NE)	1.13 (0.56, 2.29)	0.7035		
>=3 and <6 years	9/ 17 (52.9)	8.8 (3.9, NE)	8/ 18 (44.4)	NE (1.9, NE)	1.08 (0.42, 2.80)	0.8727		
>= 6 years	11/ 22 (50.0)	6.1 (1.9, NE)	11/ 19 (57.9)	2.8 (1.4, NE)	0.74 (0.32, 1.71)	0.4849		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Age							0.8649
	< 75 years	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	6/ 49 ( 12.2)	NE ( NE , NE )	1.37 ( 0.47, 3.94)	0.5589	
	>= 75 years	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.17 ( 0.29, 4.69)	0.8230	
	Gender							0.0560
	male	8/ 41 ( 19.5)	NE ( NE , NE )	3/ 46 ( 6.5)	NE ( NE , NE )	3.07 ( 0.81, 11.6)	0.0809	
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	7/ 27 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	0.53 ( 0.15, 1.80)	0.3022	
	B-Symptom Fever							0.9930
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	11/ 63 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	10/ 70 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.21 ( 0.51, 2.84)	0.6651	
	B-Symptom Night Sweat							0.3979
	yes	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	5/ 30 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.76 ( 0.58, 5.39)	0.3058	
	no	4/ 39 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	0.86 ( 0.23, 3.20)	0.8237	
	B-Symptom Weight Loss							0.9325
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.38 ( 0.19, 9.80)	0.7473	
	no	10/ 58 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	8/ 60 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	1.28 ( 0.51, 3.25)	0.5976	
	Race Group 2							NE
	white	11/ 59 ( 18.6)	NE ( NE , NE )	10/ 68 ( 14.7)	NE ( NE , NE )	1.23 ( 0.52, 2.90)	0.6283	
	TLS risk category							0.4931
	low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	0.47 ( 0.08, 2.84)	0.4087	
medium	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	6/ 53 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	1.65 ( 0.59, 4.65)	0.3352		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.79 ( 0.11, 28.7)	0.6771		
CIRS-Score							0.6451	
<= 6	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	0.79 ( 0.07, 8.68)	0.8445		
> 6	11/ 57 ( 19.3)	NE ( NE , NE )	8/ 57 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	1.38 ( 0.55, 3.42)	0.4896		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.3932	
< 70 mL/min	6/ 41 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	6/ 40 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.95 ( 0.31, 2.95)	0.9316		
>= 70 mL/min	6/ 25 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	4/ 33 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	1.96 ( 0.55, 6.95)	0.2849		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.6793
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4.92 (0.44, 55.4)	0.1551	
	Trisomy 12	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.19, 6.70)	0.9049	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	5/ 29 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.32, 3.18)	0.9823	
	Serum beta2-microglobulin							0.1096
	<= 3.5 mg/L	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	6/ 32 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.20, 2.11)	0.4654	
	> 3.5 mg/L	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	4/ 39 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	2.58 (0.75, 8.81)	0.1171	
	ECOG Performance Status							0.7695
	0	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	6/ 38 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.50, 4.76)	0.4509	
	1	5/ 35 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	1.78 (0.35, 9.18)	0.4906	
	>=2	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.06, 6.87)	0.7105	
	Binet Stage							0.8959
	Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	0.89 (0.15, 5.35)	0.9295	
	Stage B	3/ 22 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	1.52 (0.25, 9.08)	0.6520	
	Stage C	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	5/ 33 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	1.47 (0.47, 4.63)	0.5053	
	Region							0.9680
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 2.0, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 2.0, NE )	1.44 (0.20, 10.3)	0.7151	
Central and Eastern Europe	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.85 (0.14, 5.06)	0.8439		
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.1, NE )	1.59 (0.14, 17.7)	0.7015		
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 4.8, NE )	1.02 (0.09, 11.4)	1.0000		
Western Europe	5/ 33 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	2.09 (0.40, 10.8)	0.3671		
Time from first diagnosis to randomisation							0.0892	
< 3 years	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	3/ 35 ( 8.6)	NE ( NE , NE )	3.46 (0.92, 13.0)	0.0495		
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.24 (0.03, 2.12)	0.1614		
>= 6 years	3/ 22 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.16, 3.96)	0.7840		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Age							
	< 75 years	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 2.5, NE )	25/ 49 ( 51.0)	7.6 ( 2.0, NE )	0.74 ( 0.41, 1.34)	0.3189	0.8068
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 6.0, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	0.84 ( 0.35, 2.00)	0.6852	
	Gender							
	male	18/ 41 ( 43.9)	NE ( 2.5, NE )	23/ 46 ( 50.0)	7.6 ( 2.0, NE )	0.80 ( 0.43, 1.49)	0.4876	0.8128
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.7, NE )	14/ 27 ( 51.9)	3.9 ( 1.4, NE )	0.71 ( 0.32, 1.56)	0.3985	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	3.7 ( 1.5, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.4 ( 1.0, NE )	0.27 ( 0.02, 3.09)	0.2611	0.6216
	no	27/ 63 ( 42.9)	NE ( 5.3, NE )	35/ 70 ( 50.0)	12.1 ( 2.2, NE )	0.78 ( 0.47, 1.29)	0.3319	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 1.9, NE )	19/ 30 ( 63.3)	2.0 ( 1.1, NE )	0.49 ( 0.23, 1.02)	0.0531	0.0946
	no	18/ 39 ( 46.2)	NE ( 3.0, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE ( 2.2, NE )	1.10 ( 0.57, 2.12)	0.7786	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	7/ 13 ( 53.8)	3.3 ( 1.0, NE )	0.83 ( 0.24, 2.84)	0.7588	0.8428
	no	25/ 58 ( 43.1)	NE ( 5.3, NE )	30/ 60 ( 50.0)	12.1 ( 2.0, NE )	0.76 ( 0.45, 1.29)	0.3108	
	Race Group 2							
	white	26/ 59 ( 44.1)	NE ( 3.7, NE )	34/ 68 ( 50.0)	7.6 ( 2.1, NE )	0.79 ( 0.47, 1.32)	0.3638	NE
	TLS risk category							
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 1.2, NE )	8/ 12 ( 66.7)	2.0 ( 1.0, NE )	0.42 ( 0.13, 1.28)	0.1131	0.3562
medium	21/ 48 ( 43.8)	NE ( 3.0, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 2.2, NE )	0.83 ( 0.46, 1.48)	0.5293		
high	3/ 5 ( 60.0)	1.2 ( 1.2, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	1.90 ( 0.42, 8.62)	0.4257		
CIRS-Score								
<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.8, NE )	0.48 ( 0.10, 2.38)	0.3542	0.5434	
> 6	27/ 57 ( 47.4)	NE ( 3.0, NE )	31/ 57 ( 54.4)	3.3 ( 2.0, NE )	0.78 ( 0.47, 1.31)	0.3499		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	18/ 41 ( 43.9)	NE ( 3.0, NE )	21/ 40 ( 52.5)	3.9 ( 1.8, NE )	0.78 ( 0.42, 1.46)	0.4333	0.8089	
>= 70 mL/min	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 2.5, NE )	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 1.2, NE )	0.69 ( 0.31, 1.51)	0.3532		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.1721
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	1.5 ( 1.2, NE )	0.28 ( 0.03, 2.37)	0.2090	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	1.6 ( 1.1, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.8, NE )	2.06 ( 0.51, 8.29)	0.3007	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 10 ( 60.0)	5.3 ( 1.4, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.2, NE )	1.59 ( 0.53, 4.75)	0.4026	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 2.5, NE )	16/ 29 ( 55.2)	2.1 ( 1.1, NE )	0.60 ( 0.30, 1.20)	0.1497	
	Serum beta2-microglobulin							0.8261
	<= 3.5 mg/L	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 3.7, NE )	16/ 32 ( 50.0)	12.1 ( 1.5, NE )	0.74 ( 0.38, 1.47)	0.4037	
	> 3.5 mg/L	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 1.5, NE )	20/ 39 ( 51.3)	3.3 ( 1.8, NE )	0.84 ( 0.41, 1.71)	0.6171	
	ECOG Performance Status							0.8896
	0	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 7.1, NE )	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 2.2, NE )	0.68 ( 0.31, 1.52)	0.3509	
	1	16/ 35 ( 45.7)	NE ( 1.2, NE )	12/ 24 ( 50.0)	7.6 ( 1.2, NE )	0.82 ( 0.39, 1.74)	0.6100	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	6.0 ( 1.1, NE )	7/ 11 ( 63.6)	1.1 ( 1.0, NE )	0.60 ( 0.18, 2.07)	0.4185	
	Binet Stage							0.9361
	Stage A	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.9, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.8, NE )	0.86 ( 0.28, 2.63)	0.7950	
	Stage B	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 1.2, NE )	11/ 21 ( 52.4)	7.6 ( 1.2, NE )	0.79 ( 0.34, 1.86)	0.5869	
	Stage C	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 3.0, NE )	18/ 33 ( 54.5)	3.0 ( 1.4, NE )	0.68 ( 0.34, 1.37)	0.2800	
	Region							0.7017
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.0, NE )	1.05 ( 0.23, 4.71)	0.9535	
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.2, NE )	15/ 27 ( 55.6)	2.5 ( 1.1, NE )	0.66 ( 0.29, 1.52)	0.3304	
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	7.3 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 0.9, NE )	2.15 ( 0.22, 21.0)	0.4987	
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 3.3, NE )	1.70 ( 0.28, 10.2)	0.5593		
Western Europe	12/ 33 ( 36.4)	NE ( 5.3, NE )	14/ 26 ( 53.8)	2.3 ( 1.8, NE )	0.61 ( 0.28, 1.31)	0.2010		
Time from first diagnosis to randomisation							0.4445	
< 3 years	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 1.2, NE )	20/ 35 ( 57.1)	1.8 ( 1.1, NE )	0.59 ( 0.28, 1.22)	0.1478		
>=3 and <6 years	11/ 17 ( 64.7)	5.3 ( 1.9, NE )	9/ 18 ( 50.0)	7.6 ( 1.3, NE )	1.23 ( 0.51, 2.97)	0.6488		
>= 6 years	7/ 22 ( 31.8)	NE (13.6, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 3.0, NE )	0.80 ( 0.29, 2.22)	0.6717		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Global Health Status/QoL	Number of subjects with events, n (%)	40 ( 59.7)	41 ( 56.2)
	Number of censored subjects, n (%)	27 ( 40.3)	32 ( 43.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.2 ( 2.1, 4.8)	2.7 ( 1.3, 3.0)
	Median (95% CI)	7.1 ( 4.9, 29.2)	7.8 ( 4.4, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (29.2, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	53.97 (41.85, 66.08)	53.77 (42.18, 65.36)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	44.72 (32.63, 56.80)	46.61 (34.99, 58.23)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.72 (32.63, 56.80)	43.65 (32.06, 55.24)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	43.17 (31.13, 55.22)	42.09 (30.52, 53.66)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	30.83 (14.07, 47.60)	42.09 (30.52, 53.66)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.906	
	95% CI	0.568, 1.446	
	p-value	0.6836	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.998	
	95% CI	0.646, 1.544	
	p-value	0.9965	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Physical Functioning	Number of subjects with events, n (%)	36 ( 53.7)	30 ( 41.1)
	Number of censored subjects, n (%)	31 ( 46.3)	43 ( 58.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.3 ( 1.9, 5.3)	3.8 ( 1.6, 20.2)
	Median (95% CI)	18.2 ( 5.6, 34.3)	29.3 (23.0, NE )
	75%-ile (95% CI)	34.3 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	57.58 (45.41, 69.76)	73.32 (63.04, 83.59)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.29 (41.99, 66.60)	69.06 (58.31, 79.81)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	50.95 (38.56, 63.34)	67.56 (56.64, 78.47)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	45.85 (33.43, 58.27)	60.88 (49.24, 72.52)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	44.02 (31.59, 56.45)	49.69 (34.16, 65.22)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.341	
	95% CI	0.793, 2.270	
p-value	0.2689		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.453		
95% CI	0.894, 2.364		
p-value	0.1289		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Role Functioning	Number of subjects with events, n (%)	39 ( 58.2)	40 ( 54.8)
	Number of censored subjects, n (%)	28 ( 41.8)	33 ( 45.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.2, 2.9)	2.1 ( 1.6, 6.9)
	Median (95% CI)	11.6 ( 3.6, 29.9)	18.5 ( 7.5, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (29.9, NE )	NE (29.9, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	57.19 (45.16, 69.22)	66.25 (55.26, 77.25)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	49.25 (37.04, 61.46)	54.62 (42.97, 66.27)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	47.66 (35.45, 59.87)	51.59 (39.85, 63.33)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.37 (32.19, 56.56)	46.70 (34.83, 58.56)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	26.72 (3.801, 49.65)	35.28 (19.05, 51.51)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.037	
	95% CI	0.647, 1.664	
	p-value	0.8742	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.149	
	95% CI	0.738, 1.787	
	p-value	0.5382	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Emotional Functioning	Number of subjects with events, n (%)	31 ( 46.3)	27 ( 37.0)
	Number of censored subjects, n (%)	36 ( 53.7)	46 ( 63.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.9 ( 2.1, 8.9)	5.4 ( 2.8, 17.1)
	Median (95% CI)	29.2 ( 9.0, NE )	NE (23.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	65.67 (54.00, 77.33)	73.17 (62.84, 83.49)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	59.10 (46.96, 71.24)	68.86 (58.05, 79.67)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	55.77 (43.46, 68.07)	63.06 (51.76, 74.36)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	55.77 (43.46, 68.07)	61.21 (49.67, 72.74)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	46.90 (32.05, 61.74)	61.21 (49.67, 72.74)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.403	
	95% CI	0.797, 2.470	
p-value	0.2389		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.352		
95% CI	0.807, 2.266		
p-value	0.2507		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Cognitive Functioning	Number of subjects with events, n (%)	39 ( 58.2)	40 ( 54.8)
	Number of censored subjects, n (%)	28 ( 41.8)	33 ( 45.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.0 ( 2.0, 5.1)	2.0 ( 1.1, 3.8)
	Median (95% CI)	9.7 ( 5.7, 29.2)	12.2 ( 3.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (29.2, NE )	NE (29.4, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	60.96 (48.97, 72.96)	55.56 (44.08, 67.03)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	49.43 (37.03, 61.83)	51.32 (39.75, 62.88)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	41.19 (28.93, 53.45)	48.38 (36.78, 59.97)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	41.19 (28.93, 53.45)	46.82 (35.20, 58.44)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	33.62 (19.00, 48.25)	36.87 (21.54, 52.20)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.039	
	95% CI	0.636, 1.697	
p-value	0.8702		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.040		
95% CI	0.669, 1.617		
p-value	0.8557		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Social Functioning	Number of subjects with events, n (%)	41 ( 61.2)	39 ( 53.4)
	Number of censored subjects, n (%)	26 ( 38.8)	34 ( 46.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.2, 3.6)	2.0 ( 1.3, 4.7)
	Median (95% CI)	4.9 ( 3.7, 26.0)	9.4 ( 4.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	48.87 (36.83, 60.91)	56.95 (45.30, 68.59)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	45.72 (33.69, 57.75)	48.19 (36.41, 59.96)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.14 (32.14, 56.15)	46.73 (34.96, 58.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	42.57 (30.60, 54.53)	43.56 (31.80, 55.31)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	37.11 (25.15, 49.07)	43.56 (31.80, 55.31)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.156	
	95% CI	0.724, 1.846	
p-value	0.5371		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.165		
95% CI	0.751, 1.807		
p-value	0.4930		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Appetite Loss	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 47.8)	23 ( 31.5)
	Number of censored subjects, n (%)	35 ( 52.2)	50 ( 68.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	5.7 ( 3.8, 10.6)	10.4 ( 3.5, NE )
	Median (95% CI)	24.3 (10.6, NE )	NE (29.3, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	74.74 (64.02, 85.46)	78.87 (69.36, 88.37)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.74 (49.68, 73.80)	71.70 (61.18, 82.21)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	58.49 (46.26, 70.73)	71.70 (61.18, 82.21)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	51.55 (39.02, 64.09)	70.07 (59.32, 80.82)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	47.49 (34.73, 60.24)	61.57 (46.13, 77.01)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.616	
	95% CI	0.899, 2.904	
p-value	0.1056		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.652		
95% CI	0.965, 2.827		
p-value	0.0635		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Constipation	Number of subjects with events, n (%)	35 ( 52.2)	29 ( 39.7)
	Number of censored subjects, n (%)	32 ( 47.8)	44 ( 60.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.9 ( 1.5, 5.7)	4.8 ( 3.0, 15.0)
	Median (95% CI)	22.6 ( 5.7, NE )	NE (19.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.32 (49.42, 73.22)	71.00 (60.27, 81.72)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	55.03 (42.86, 67.20)	65.05 (53.74, 76.35)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	51.89 (39.66, 64.12)	61.95 (50.40, 73.50)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	48.64 (36.38, 60.91)	60.28 (48.58, 71.97)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.97 (31.18, 56.77)	55.35 (42.71, 68.00)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.249	
	95% CI	0.744, 2.096	
p-value	0.3984		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.403		
95% CI	0.858, 2.296		
p-value	0.1758		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	34 ( 50.7)	25 ( 34.2)
	Number of censored subjects, n (%)	33 ( 49.3)	48 ( 65.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.7 ( 2.3, 6.2)	9.5 ( 7.7, 28.3)
	Median (95% CI)	21.2 ( 7.5, NE )	34.6 (28.3, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (28.6, NE )	NE (34.6, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	64.20 (52.46, 75.94)	84.28 (75.75, 92.82)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	56.17 (43.97, 68.37)	74.00 (63.65, 84.35)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	52.96 (40.68, 65.25)	70.85 (60.06, 81.64)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	49.43 (37.03, 61.84)	68.98 (57.88, 80.09)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	39.55 (23.78, 55.32)	59.92 (46.31, 73.53)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.715	
	95% CI	0.981, 2.998	
p-value	0.0552		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.935		
95% CI	1.145, 3.270		
p-value	0.0120		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	26 ( 38.8)	35 ( 47.9)
	Number of censored subjects, n (%)	41 ( 61.2)	38 ( 52.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	8.4 ( 2.8, 25.6)	3.1 ( 1.9, 10.8)
	Median (95% CI)	29.9 (25.6, NE )	25.2 (13.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	75.06 (64.45, 85.67)	69.15 (58.40, 79.89)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	66.72 (55.04, 78.40)	61.85 (50.49, 73.20)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	63.39 (51.41, 75.36)	54.34 (42.61, 66.07)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	63.39 (51.41, 75.36)	50.87 (38.95, 62.80)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	46.52 (25.58, 67.45)	48.99 (36.94, 61.04)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.713	
	95% CI	0.420, 1.211	
	p-value	0.2041	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.757	
	95% CI	0.455, 1.257	
	p-value	0.2811	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	41 ( 61.2)	44 ( 60.3)
	Number of censored subjects, n (%)	26 ( 38.8)	29 ( 39.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.5, 3.4)	1.9 ( 1.2, 2.8)
	Median (95% CI)	7.4 ( 3.8, 20.4)	7.5 ( 3.0, 26.3)
	75%-ile (95% CI)	NE (25.6, NE)	NE (26.3, NE)
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	52.19 (39.98, 64.39)	53.48 (41.86, 65.11)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	45.86 (33.66, 58.06)	44.81 (33.18, 56.44)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	42.70 (30.58, 54.82)	41.82 (30.26, 53.39)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	37.77 (25.84, 49.71)	38.66 (27.17, 50.16)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	35.88 (23.98, 47.78)	36.25 (24.54, 47.96)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.889	
95% CI	0.562, 1.407		
p-value	0.6153		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.973		
95% CI	0.636, 1.489		
p-value	0.8977		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Financial Difficulties	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 29.9)	25 ( 34.2)
	Number of censored subjects, n (%)	47 ( 70.1)	48 ( 65.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	8.4 ( 3.2, NE )	8.5 ( 3.9, 28.0)
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (28.0, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	76.55 (66.13, 86.96)	78.76 (69.21, 88.30)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	73.29 (62.39, 84.19)	71.60 (61.06, 82.14)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	70.03 (58.72, 81.35)	70.16 (59.47, 80.86)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	68.36 (56.86, 79.87)	68.57 (57.67, 79.47)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	68.36 (56.86, 79.87)	61.57 (49.09, 74.05)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.796	
	95% CI	0.432, 1.468	
p-value	0.4612		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.897		
95% CI	0.498, 1.615		
p-value	0.7148		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	37 ( 55.2)	34 ( 46.6)
	Number of censored subjects, n (%)	30 ( 44.8)	39 ( 53.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.9, 4.3)	3.8 ( 2.1, 9.2)
	Median (95% CI)	12.6 ( 4.7, NE )	NE ( 9.5, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (28.2, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	59.37 (47.30, 71.44)	69.32 (58.63, 80.00)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	51.12 (38.75, 63.49)	58.00 (46.54, 69.46)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	47.82 (35.43, 60.21)	56.51 (44.98, 68.04)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.52 (32.18, 56.87)	51.55 (39.73, 63.36)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	37.78 (23.71, 51.84)	51.55 (39.73, 63.36)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.369	
	95% CI	0.835, 2.244	
	p-value	0.2121	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.348		
95% CI	0.845, 2.149		
p-value	0.2076		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Nausea And Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 44.8)	25 ( 34.2)
	Number of censored subjects, n (%)	37 ( 55.2)	48 ( 65.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.7 ( 2.7, 8.4)	6.5 ( 3.7, 29.1)
	Median (95% CI)	NE ( 9.0, NE )	NE (29.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	67.24 (55.71, 78.76)	75.70 (65.64, 85.76)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	59.04 (46.88, 71.19)	69.88 (59.09, 80.66)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	55.76 (43.45, 68.06)	66.93 (55.86, 78.01)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	54.07 (41.70, 66.44)	64.97 (53.56, 76.37)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	51.99 (39.44, 64.53)	60.64 (47.20, 74.07)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.271	
	95% CI	0.728, 2.218	
p-value	0.3980		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.441		
95% CI	0.847, 2.451		
p-value	0.1759		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Pain	Number of subjects with events, n (%)	43 ( 64.2)	45 ( 61.6)
	Number of censored subjects, n (%)	24 ( 35.8)	28 ( 38.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.8 ( 2.0, 4.4)	2.8 ( 1.9, 4.7)
	Median (95% CI)	10.3 ( 4.8, 17.2)	9.3 ( 4.7, 23.2)
	75%-ile (95% CI)	NE (18.2, NE)	NE (24.0, NE)
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	59.49 (47.42, 71.55)	54.99 (43.42, 66.56)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	47.59 (35.13, 60.05)	47.79 (36.13, 59.44)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	37.24 (25.04, 49.45)	47.79 (36.13, 59.44)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	35.47 (23.36, 47.58)	36.00 (24.37, 47.63)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	28.38 (16.32, 40.43)	33.43 (21.59, 45.27)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.046	
	95% CI	0.663, 1.648	
	p-value	0.8388	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.063		
95% CI	0.700, 1.616		
p-value	0.7749		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoI	Age							
	< 75 years	25/ 46 ( 54.3)	18.7 ( 5.8, NE )	26/ 49 ( 53.1)	10.8 ( 4.5, NE )	0.91 (0.52, 1.58)	0.7406	0.4361
>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	4.8 ( 2.9, 25.6)	15/ 24 ( 62.5)	5.4 ( 2.8, NE )	1.27 (0.62, 2.60)	0.5050		
	Gender							
	male	24/ 41 ( 58.5)	9.3 ( 3.6, NE )	24/ 46 ( 52.2)	15.0 ( 4.7, NE )	1.13 (0.64, 1.99)	0.6685	0.4019
female	16/ 26 ( 61.5)	6.2 ( 5.3, NE )	17/ 27 ( 63.0)	4.5 ( 2.8, NE )	0.78 (0.39, 1.54)	0.4729		
B-Symptom Fever	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 7.4, NE )	2/ 3 ( 66.7)	4.4 ( 1.0, 4.4)	0.00 (0.00, Inf)	0.0445	0.0899
	no	39/ 63 ( 61.9)	6.5 ( 4.8, 26.6)	39/ 70 ( 55.7)	10.8 ( 4.5, NE )	1.07 (0.69, 1.67)	0.7450	
B-Symptom Night Sweat	yes	16/ 28 ( 57.1)	8.4 ( 4.8, NE )	12/ 30 ( 40.0)	NE ( 4.7, NE )	1.37 (0.65, 2.90)	0.4017	0.2720
	no	24/ 39 ( 61.5)	6.5 ( 3.7, NE )	29/ 43 ( 67.4)	5.3 ( 2.9, 12.2)	0.83 (0.48, 1.42)	0.4887	
B-Symptom Weight Loss	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.8, NE )	1.02 (0.27, 3.81)	0.9640	0.7824
	no	36/ 58 ( 62.1)	7.1 ( 4.9, 29.2)	36/ 60 ( 60.0)	7.5 ( 4.2, NE )	0.96 (0.61, 1.53)	0.8745	
Race Group 2	white	36/ 59 ( 61.0)	7.4 ( 4.9, 29.2)	36/ 68 ( 52.9)	12.2 ( 4.7, NE )	1.12 (0.70, 1.78)	0.6295	NE
TIS risk category	low	9/ 14 ( 64.3)	5.2 ( 3.6, NE )	6/ 12 ( 50.0)	5.7 ( 2.1, NE )	1.12 (0.40, 3.15)	0.8330	0.9254
	medium	29/ 48 ( 60.4)	7.4 ( 5.3, 29.2)	31/ 53 ( 58.5)	7.5 ( 3.0, NE )	0.95 (0.57, 1.57)	0.8415	
	high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 5.3, NE )	0.88 (0.16, 4.83)	0.8827	
CIRS-Score	<= 6	6/ 10 ( 60.0)	6.2 ( 3.2, NE )	9/ 16 ( 56.3)	2.9 ( 1.3, NE )	0.88 (0.31, 2.48)	0.8074	0.8513
	> 6	34/ 57 ( 59.6)	8.4 ( 4.9, 29.2)	32/ 57 ( 56.1)	10.8 ( 5.1, NE )	1.03 (0.64, 1.67)	0.8920	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	6.5 ( 4.9, 29.2)	22/ 40 ( 55.0)	7.8 ( 2.9, NE )	1.05 (0.59, 1.85)	0.8735	0.8725
	>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	9.3 ( 3.6, NE )	19/ 33 ( 57.6)	10.8 ( 4.5, NE )	0.96 (0.48, 1.92)	0.9178	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.3358
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	5.9 ( 2.9, NE )	5/ 7 ( 71.4)	10.8 ( 2.1, NE )	1.07 ( 0.25, 4.55)	0.9278	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	5.8 ( 1.3, NE )	9/ 11 ( 81.8)	1.3 ( 1.0, 5.7)	0.43 ( 0.13, 1.40)	0.1518	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	4.7 ( 2.1, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 3.0, NE )	1.66 ( 0.62, 4.48)	0.3119	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	20/ 38 ( 52.6)	26.6 ( 5.6, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 4.5, NE )	1.20 ( 0.59, 2.46)	0.6121	
	Serum beta2-microglobulin							0.2659
	<= 3.5 mg/L	24/ 38 ( 63.2)	6.2 ( 3.4, 29.2)	16/ 32 ( 50.0)	10.8 ( 3.0, NE )	1.31 ( 0.70, 2.47)	0.3967	
	> 3.5 mg/L	16/ 28 ( 57.1)	9.3 ( 5.6, NE )	24/ 39 ( 61.5)	7.4 ( 3.0, NE )	0.78 ( 0.41, 1.47)	0.4421	
	ECOG Performance Status							0.3759
	0	16/ 24 ( 66.7)	4.5 ( 2.9, NE )	22/ 38 ( 57.9)	5.3 ( 2.8, NE )	1.05 ( 0.55, 2.00)	0.8844	
	1	20/ 35 ( 57.1)	18.7 ( 5.6, NE )	16/ 24 ( 66.7)	9.1 ( 3.0, NE )	0.74 ( 0.38, 1.44)	0.3821	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	8.4 ( 3.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 7.4, NE )	2.14 ( 0.47, 9.64)	0.3107	
	Binet Stage							0.9845
	Stage A	8/ 13 ( 61.5)	8.4 ( 4.8, NE )	10/ 19 ( 52.6)	4.7 ( 2.8, NE )	1.00 ( 0.39, 2.53)	0.9967	
Stage B	11/ 22 ( 50.0)	NE ( 5.6, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 7.5, NE )	1.09 ( 0.45, 2.64)	0.8461		
Stage C	21/ 32 ( 65.6)	5.8 ( 2.9, 25.6)	22/ 33 ( 66.7)	5.7 ( 2.8, 15.0)	0.97 ( 0.53, 1.77)	0.9325		
Region							0.6487	
Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	8.3 ( 5.7, NE )	6/ 9 ( 66.7)	2.8 ( 1.1, NE )	0.47 ( 0.13, 1.72)	0.2456		
Central and Eastern Europe	11/ 20 ( 55.0)	24.0 ( 3.7, NE )	15/ 27 ( 55.6)	12.2 ( 4.7, NE )	0.91 ( 0.42, 1.99)	0.8219		
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	2.9 ( 1.8, NE )	0.61 ( 0.08, 4.53)	0.6300		
US/Canada/Central America	4/ 4 ( 100.0)	14.6 ( 1.2, 26.6)	5/ 8 ( 62.5)	9.3 ( 3.0, NE )	1.37 ( 0.35, 5.30)	0.6516		
Western Europe	19/ 33 ( 57.6)	5.6 ( 3.7, NE )	13/ 26 ( 50.0)	15.0 ( 2.8, NE )	1.13 ( 0.56, 2.30)	0.7223		
Time from first diagnosis to randomisation							0.6835	
< 3 years	17/ 28 ( 60.7)	7.7 ( 5.6, NE )	18/ 35 ( 51.4)	12.2 ( 4.4, NE )	1.06 ( 0.55, 2.06)	0.8626		
>=3 and <6 years	11/ 17 ( 64.7)	7.1 ( 2.8, NE )	13/ 18 ( 72.2)	4.4 ( 1.3, 10.8)	0.74 ( 0.33, 1.66)	0.4706		
>= 6 years	12/ 22 ( 54.5)	7.4 ( 3.6, NE )	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 2.8, NE )	1.19 ( 0.50, 2.82)	0.6931		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Age							0.5648
	< 75 years	24/ 46 ( 52.2)	23.1 ( 6.5, 34.3)	17/ 49 ( 34.7)	NE (27.0, NE )	1.66 (0.89, 3.10)	0.1068	
	>= 75 years	12/ 21 ( 57.1)	5.6 ( 2.8, NE )	13/ 24 ( 54.2)	20.2 ( 3.0, NE )	1.19 (0.54, 2.62)	0.6690	
	Gender							0.8225
	male	21/ 41 ( 51.2)	24.3 ( 4.9, 34.3)	18/ 46 ( 39.1)	29.3 (27.0, NE )	1.48 (0.78, 2.81)	0.2238	
	female	15/ 26 ( 57.7)	5.8 ( 4.7, NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	1.21 (0.56, 2.58)	0.6289	
	B-Symptom Fever							0.1443
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.8, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.4, NE )	0.29 (0.03, 3.42)	0.3018	
	no	35/ 63 ( 55.6)	18.2 ( 5.3, 34.3)	28/ 70 ( 40.0)	NE (27.0, NE )	1.58 (0.96, 2.60)	0.0712	
	B-Symptom Night Sweat							0.4399
	yes	16/ 28 ( 57.1)	14.5 ( 3.9, 34.3)	11/ 30 ( 36.7)	NE (23.0, NE )	1.83 (0.84, 4.00)	0.1233	
	no	20/ 39 ( 51.3)	23.1 ( 4.9, NE )	19/ 43 ( 44.2)	29.3 ( 9.0, NE )	1.20 (0.64, 2.25)	0.5651	
	B-Symptom Weight Loss							0.9624
	yes	5/ 9 ( 55.6)	5.6 ( 2.8, NE )	7/ 13 ( 53.8)	28.0 ( 3.8, NE )	1.51 (0.46, 4.99)	0.4927	
	no	31/ 58 ( 53.4)	20.4 ( 5.6, 34.3)	23/ 60 ( 38.3)	NE (27.0, NE )	1.50 (0.87, 2.57)	0.1386	
	Race Group 2							NE
	white	33/ 59 ( 55.9)	18.2 ( 5.3, 34.3)	27/ 68 ( 39.7)	NE (27.0, NE )	1.63 (0.97, 2.72)	0.0603	
	TLS risk category							0.3909
	low	10/ 14 ( 71.4)	4.7 ( 2.8, 24.3)	4/ 12 ( 33.3)	NE (18.0, NE )	3.00 (0.93, 9.71)	0.0549	
medium	25/ 48 ( 52.1)	20.4 ( 5.6, 34.3)	24/ 53 ( 45.3)	29.3 ( 9.0, NE )	1.18 (0.67, 2.07)	0.5611		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	28.0 (28.0, NE )	0.79 (0.07, 9.08)	0.8492		
CIRS-Score							0.1469	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 4.9, NE )	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 1.1, NE )	0.55 (0.14, 2.14)	0.3838		
> 6	33/ 57 ( 57.9)	14.5 ( 5.3, 34.3)	23/ 57 ( 40.4)	29.3 (23.0, NE )	1.74 (1.02, 2.97)	0.0395		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.2607	
< 70 mL/min	22/ 41 ( 53.7)	14.5 ( 3.9, 34.3)	20/ 40 ( 50.0)	28.0 ( 3.8, NE )	1.11 (0.61, 2.05)	0.7275		
>= 70 mL/min	13/ 25 ( 52.0)	23.1 ( 5.3, NE )	10/ 33 ( 30.3)	NE (27.0, NE )	2.33 (0.99, 5.48)	0.0458		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.2662
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	19.8 ( 3.0, NE )	0.65 (0.07, 6.36)	0.7117	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	7/ 11 ( 63.6)	23.0 ( 1.2, 29.3)	0.61 (0.16, 2.36)	0.4630	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	3.4 ( 1.9, 20.4)	7/ 18 ( 38.9)	28.0 (27.0, NE )	3.03 (1.08, 8.51)	0.0282	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	18/ 38 ( 47.4)	34.3 ( 6.5, 34.3)	8/ 29 ( 27.6)	NE ( NE , NE )	1.68 (0.72, 3.88)	0.2205	
	Serum beta2-microglobulin							0.0982
	<= 3.5 mg/L	21/ 38 ( 55.3)	14.5 ( 4.7, NE )	9/ 32 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	2.49 (1.14, 5.46)	0.0183	
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	23.1 ( 4.8, 34.3)	19/ 39 ( 48.7)	28.0 (15.0, NE )	1.05 (0.53, 2.10)	0.8875	
	ECOG Performance Status							0.2594
	0	17/ 24 ( 70.8)	5.8 ( 2.9, 20.4)	17/ 38 ( 44.7)	29.3 (15.0, NE )	1.85 (0.94, 3.65)	0.0708	
	1	15/ 35 ( 42.9)	34.3 ( 6.5, 34.3)	10/ 24 ( 41.7)	28.0 ( 7.7, NE )	0.95 (0.42, 2.13)	0.8928	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	5.3 ( 1.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (23.0, NE )	2.91 (0.65, 13.1)	0.1457	
	Binet Stage							0.3914
	Stage A	8/ 13 ( 61.5)	14.5 ( 4.7, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (20.2, NE )	2.06 (0.71, 5.95)	0.1740	
	Stage B	12/ 22 ( 54.5)	7.5 ( 3.8, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE (23.0, NE )	1.90 (0.77, 4.68)	0.1557	
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	24.3 ( 3.9, 34.3)	16/ 33 ( 48.5)	27.0 ( 3.9, NE )	1.00 (0.50, 2.01)	0.9899	
	Region							0.9871
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	23.1 ( 4.8, NE )	3/ 9 ( 33.3)	29.3 (29.3, NE )	2.23 (0.37, 13.4)	0.3683	
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	34.3 ( 2.8, 34.3)	10/ 27 ( 37.0)	NE (19.8, NE )	1.16 (0.46, 2.95)	0.7494	
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	2.4 ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	20.2 ( 1.2, NE )	1.52 (0.25, 9.37)	0.6522	
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	27.0 ( 1.9, NE )	2.01 (0.28, 14.3)	0.4768		
Western Europe	19/ 33 ( 57.6)	7.5 ( 4.9, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 7.5, NE )	1.44 (0.70, 2.99)	0.3176		
Time from first diagnosis to randomisation							0.3413	
< 3 years	15/ 28 ( 53.6)	23.1 ( 3.9, 34.3)	12/ 35 ( 34.3)	NE (20.2, NE )	1.53 (0.71, 3.30)	0.2797		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 3.7, NE )	10/ 18 ( 55.6)	27.0 ( 1.2, 29.3)	0.94 (0.36, 2.45)	0.9001		
>= 6 years	13/ 22 ( 59.1)	12.6 ( 4.8, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 9.0, NE )	2.04 (0.81, 5.14)	0.1205		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Age							
	< 75 years	25/ 46 ( 54.3)	23.2 ( 3.7, NE )	22/ 49 ( 44.9)	29.9 (18.5, NE )	1.36 (0.76, 2.42)	0.2973	0.3505
	>= 75 years	14/ 21 ( 66.7)	6.2 ( 1.7, NE )	18/ 24 ( 75.0)	4.9 ( 2.0, 12.7)	0.89 (0.44, 1.79)	0.7508	
	Gender							
	male	22/ 41 ( 53.7)	18.2 ( 3.7, NE )	20/ 46 ( 43.5)	NE (18.5, NE )	1.42 (0.77, 2.60)	0.2589	0.2270
	female	17/ 26 ( 65.4)	6.2 ( 1.9, 25.6)	20/ 27 ( 74.1)	3.7 ( 1.8, 13.2)	0.81 (0.43, 1.56)	0.5414	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 0.9, NE )	3/ 3 (100.0)	1.6 ( 1.0, 24.5)	0.26 (0.03, 2.50)	0.2080	0.1136
	no	38/ 63 ( 60.3)	9.0 ( 2.9, 29.9)	37/ 70 ( 52.9)	19.8 ( 8.3, NE )	1.25 (0.79, 1.97)	0.3355	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	14/ 28 ( 50.0)	26.3 ( 2.8, NE )	17/ 30 ( 56.7)	20.3 ( 7.4, NE )	0.94 (0.46, 1.91)	0.8618	0.4940
	no	25/ 39 ( 64.1)	7.7 ( 1.9, 29.9)	23/ 43 ( 53.5)	12.7 ( 3.0, NE )	1.33 (0.75, 2.34)	0.3295	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	7/ 13 ( 53.8)	24.5 ( 1.6, NE )	0.90 (0.26, 3.12)	0.8815	0.8329
	no	35/ 58 ( 60.3)	11.6 ( 3.6, 29.9)	33/ 60 ( 55.0)	18.5 ( 7.4, NE )	1.17 (0.72, 1.88)	0.5284	
	Race Group 2							
	white	35/ 59 ( 59.3)	9.0 ( 2.8, 29.9)	36/ 68 ( 52.9)	20.3 ( 9.5, NE )	1.26 (0.79, 2.02)	0.3292	NE
	TLS risk category							
	low	10/ 14 ( 71.4)	2.5 ( 1.5, 25.6)	6/ 12 ( 50.0)	6.7 ( 1.1, NE )	1.60 (0.58, 4.45)	0.3620	0.6404
medium	28/ 48 ( 58.3)	11.6 ( 2.9, NE )	32/ 53 ( 60.4)	13.2 ( 7.4, 29.9)	1.02 (0.61, 1.69)	0.9436		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE (26.3, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 9.5, NE )	0.67 (0.06, 7.81)	0.7481		
CIRS-Score								
<= 6	6/ 10 ( 60.0)	6.2 ( 1.6, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 8.3, NE )	1.77 (0.57, 5.53)	0.3120	0.3513	
> 6	33/ 57 ( 57.9)	11.6 ( 3.6, NE )	34/ 57 ( 59.6)	13.2 ( 6.7, 29.9)	1.04 (0.64, 1.68)	0.8700		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	7.7 ( 2.1, 26.3)	24/ 40 ( 60.0)	10.8 ( 3.0, NE )	1.14 (0.65, 1.99)	0.6423	0.9226	
>= 70 mL/min	12/ 25 ( 48.0)	29.9 ( 3.6, 29.9)	16/ 33 ( 48.5)	26.2 ( 7.4, NE )	1.13 (0.53, 2.42)	0.7744		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9134
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	18.2 ( 6.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	19.8 ( 3.0, NE )	0.99 ( 0.18, 5.48)	0.9947	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	1.6 ( 1.2, NE )	6/ 11 ( 54.5)	9.7 ( 1.9, NE )	1.28 ( 0.36, 4.56)	0.7066	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	15.0 ( 2.0, NE )	9/ 18 ( 50.0)	18.5 ( 3.0, NE )	1.46 ( 0.54, 3.94)	0.4533	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	19/ 38 ( 50.0)	26.3 ( 3.6, NE )	16/ 29 ( 55.2)	24.5 ( 8.3, NE )	0.96 ( 0.49, 1.88)	0.9227	
	Serum beta2-microglobulin							0.8824
	<= 3.5 mg/L	25/ 38 ( 65.8)	3.7 ( 1.9, 12.6)	20/ 32 ( 62.5)	7.5 ( 2.0, NE )	1.17 ( 0.65, 2.10)	0.6095	
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	26.3 ( 6.7, NE )	18/ 39 ( 46.2)	29.9 ( 12.7, NE )	1.08 ( 0.54, 2.18)	0.8254	
	ECOG Performance Status							0.0451
	0	21/ 24 ( 87.5)	4.3 ( 1.5, 12.6)	22/ 38 ( 57.9)	9.7 ( 3.0, NE )	1.97 ( 1.08, 3.59)	0.0239	
	1	14/ 35 ( 40.0)	NE ( 3.7, NE )	14/ 24 ( 58.3)	19.8 ( 6.9, 29.9)	0.63 ( 0.30, 1.32)	0.2180	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	4.8 ( 2.0, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 7.4, NE )	1.96 ( 0.47, 8.17)	0.3460	
	Binet Stage							0.6460
	Stage A	7/ 13 ( 53.8)	23.2 ( 1.9, NE )	10/ 19 ( 52.6)	29.9 ( 6.7, NE )	1.34 ( 0.50, 3.59)	0.5666	
	Stage B	14/ 22 ( 63.6)	7.7 ( 2.8, 29.9)	11/ 21 ( 52.4)	26.2 ( 7.5, NE )	1.45 ( 0.65, 3.20)	0.3576	
	Stage C	18/ 32 ( 56.3)	11.6 ( 1.7, NE )	19/ 33 ( 57.6)	9.5 ( 2.0, NE )	0.91 ( 0.48, 1.74)	0.7870	
	Region							0.2876
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 18.2, NE )	4/ 9 ( 44.4)	29.9 ( 3.7, NE )	0.98 ( 0.16, 5.90)	0.9845	
Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.7, NE )	15/ 27 ( 55.6)	20.3 ( 8.3, NE )	0.48 ( 0.19, 1.20)	0.1095		
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	1.1 ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	6.7 ( 2.9, NE )	2.25 ( 0.36, 14.2)	0.3770		
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	14.6 ( 1.2, NE )	4/ 8 ( 50.0)	6.9 ( 1.3, NE )	0.97 ( 0.18, 5.32)	0.9734		
Western Europe	24/ 33 ( 72.7)	4.8 ( 1.9, 11.6)	15/ 26 ( 57.7)	9.5 ( 2.8, NE )	1.62 ( 0.85, 3.10)	0.1419		
Time from first diagnosis to randomisation							0.2758	
< 3 years	16/ 28 ( 57.1)	18.2 ( 2.8, NE )	17/ 35 ( 48.6)	26.2 ( 9.7, NE )	1.36 ( 0.69, 2.69)	0.3759		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	29.9 ( 2.0, 29.9)	11/ 18 ( 61.1)	6.9 ( 1.9, NE )	0.65 ( 0.26, 1.62)	0.3542		
>= 6 years	15/ 22 ( 68.2)	6.7 ( 1.5, 23.2)	11/ 19 ( 57.9)	13.2 ( 1.9, NE )	1.59 ( 0.73, 3.48)	0.2417		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Age							
	< 75 years	17/ 46 ( 37.0)	NE (29.2, NE )	16/ 49 ( 32.7)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.58, 2.26)	0.7032	0.3460
	>= 75 years	14/ 21 ( 66.7)	4.7 ( 2.9, 25.6)	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 5.6, NE )	1.92 (0.87, 4.25)	0.1041	
	Gender							
	male	17/ 41 ( 41.5)	NE (12.6, NE )	13/ 46 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	1.56 (0.76, 3.22)	0.2217	0.4867
	female	14/ 26 ( 53.8)	9.0 ( 4.7, NE )	14/ 27 ( 51.9)	12.2 ( 5.6, NE )	1.12 (0.53, 2.35)	0.7679	
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	2.8 ( 1.0, 7.4)	2/ 3 ( 66.7)	2.9 ( 1.6, NE )	1.78 (0.29, 11.0)	0.5269	0.6385
	no	28/ 63 ( 44.4)	29.2 (10.3, NE )	25/ 70 ( 35.7)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.77, 2.26)	0.3192	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	18/ 28 ( 64.3)	8.9 ( 2.8, 29.2)	10/ 30 ( 33.3)	NE (17.1, NE )	2.53 (1.16, 5.50)	0.0152	0.0345
	no	13/ 39 ( 33.3)	NE (25.6, NE )	17/ 43 ( 39.5)	NE (12.2, NE )	0.80 (0.39, 1.65)	0.5418	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	5/ 9 ( 55.6)	8.9 ( 2.1, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 2.9, NE )	1.80 (0.52, 6.27)	0.3474	0.5556
	no	26/ 58 ( 44.8)	29.2 (10.3, NE )	22/ 60 ( 36.7)	NE (23.8, NE )	1.29 (0.73, 2.27)	0.3851	
	Race Group 2							
	white	28/ 59 ( 47.5)	29.2 ( 9.0, NE )	25/ 68 ( 36.8)	NE (17.1, NE )	1.38 (0.81, 2.37)	0.2363	NE
	TLS risk category							
	low	8/ 14 ( 57.1)	17.5 ( 2.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	10.9 ( 3.9, NE )	1.29 (0.45, 3.72)	0.6400	0.9811
medium	22/ 48 ( 45.8)	29.2 ( 8.9, NE )	19/ 53 ( 35.8)	NE (23.8, NE )	1.30 (0.70, 2.41)	0.3986		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (17.1, NE )	1.07 (0.10, 11.9)	0.9576		
CIRS-Score								
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.8, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.21 (0.27, 5.48)	0.8013	0.8443	
> 6	28/ 57 ( 49.1)	29.2 ( 8.9, NE )	23/ 57 ( 40.4)	NE (12.2, NE )	1.29 (0.74, 2.24)	0.3682		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	29.2 ( 4.7, NE )	15/ 40 ( 37.5)	NE (12.2, NE )	1.36 (0.69, 2.65)	0.3706	0.9998	
>= 70 mL/min	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 5.6, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE (14.7, NE )	1.39 (0.61, 3.15)	0.4296		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.8072
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (10.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 5.6, NE )	0.89 (0.09, 8.77)	0.9224	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 3.0, NE )	1.09 (0.18, 6.53)	0.9314	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	6.5 ( 2.1, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 9.8, NE )	1.89 (0.68, 5.24)	0.2143	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	17/ 38 ( 44.7)	29.2 ( 5.6, NE )	11/ 29 ( 37.9)	NE ( 7.6, NE )	1.16 (0.54, 2.49)	0.6931	
	Serum beta2-microglobulin							0.8933
	<= 3.5 mg/L	19/ 38 ( 50.0)	29.2 ( 3.7, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE (10.9, NE )	1.45 (0.70, 2.99)	0.3128	
	> 3.5 mg/L	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 8.9, NE )	13/ 39 ( 33.3)	NE (23.8, NE )	1.36 (0.62, 2.98)	0.4414	
	ECOG Performance Status							0.3033
	0	10/ 24 ( 41.7)	NE (10.3, NE )	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 9.8, NE )	0.90 (0.41, 1.99)	0.7973	
	1	18/ 35 ( 51.4)	24.9 ( 3.7, NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE (17.1, NE )	2.31 (0.96, 5.55)	0.0535	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 4.8, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE )	1.12 (0.25, 4.99)	0.8864	
	Binet Stage							0.9840
	Stage A	7/ 13 ( 53.8)	29.2 ( 2.8, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 9.8, NE )	1.50 (0.54, 4.15)	0.4351	
Stage B	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 5.6, NE )	7/ 21 ( 33.3)	NE (12.2, NE )	1.35 (0.50, 3.64)	0.5476		
Stage C	15/ 32 ( 46.9)	25.6 ( 4.1, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE (12.2, NE )	1.31 (0.61, 2.79)	0.4942		
Region							0.8283	
Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	24.9 (10.3, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 5.4, NE )	1.58 (0.32, 7.85)	0.5755		
Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)	29.2 ( 2.8, NE )	9/ 27 ( 33.3)	NE (12.2, NE )	1.55 (0.63, 3.82)	0.3399		
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	6.5 ( 2.9, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 9.8, NE )	4.34 (0.42, 44.4)	0.1831		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	25.6 ( 2.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 5.6, NE )	1.63 (0.23, 11.8)	0.6254		
Western Europe	13/ 33 ( 39.4)	NE ( 5.6, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 7.6, NE )	0.95 (0.43, 2.08)	0.8909		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1952	
< 3 years	13/ 28 ( 46.4)	25.6 ( 5.6, NE )	12/ 35 ( 34.3)	NE (17.1, NE )	1.57 (0.71, 3.44)	0.2586		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2.30 (0.69, 7.66)	0.1622		
>= 6 years	10/ 22 ( 45.5)	29.2 ( 4.1, NE )	11/ 19 ( 57.9)	7.6 ( 2.8, NE )	0.69 (0.29, 1.63)	0.3987		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Age							0.8536
	< 75 years	25/ 46 ( 54.3)	17.3 ( 7.2, NE )	23/ 49 ( 46.9)	29.3 ( 5.9, NE )	1.12 ( 0.64, 1.98)	0.6842	
	>= 75 years	14/ 21 ( 66.7)	4.7 ( 2.3, 26.0)	17/ 24 ( 70.8)	4.4 ( 1.9, 29.4)	0.98 ( 0.48, 2.00)	0.9637	
	Gender							0.6260
	male	19/ 41 ( 46.3)	29.2 ( 9.3, NE )	20/ 46 ( 43.5)	29.4 (12.2, NE )	1.10 ( 0.59, 2.07)	0.7648	
	female	20/ 26 ( 76.9)	4.7 ( 3.2, 9.3)	20/ 27 ( 74.1)	2.8 ( 1.2, 10.8)	0.86 ( 0.46, 1.61)	0.6501	
	B-Symptom Fever							0.1300
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.5, 4.7)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	4.03 ( 0.41, 39.5)	0.1966	
	no	36/ 63 ( 57.1)	12.8 ( 6.2, NE )	39/ 70 ( 55.7)	12.2 ( 3.9, NE )	0.97 ( 0.61, 1.52)	0.8850	
	B-Symptom Night Sweat							0.5751
	yes	17/ 28 ( 60.7)	7.2 ( 3.8, NE )	16/ 30 ( 53.3)	14.5 ( 2.0, NE )	1.20 ( 0.61, 2.39)	0.5827	
	no	22/ 39 ( 56.4)	17.3 ( 6.2, NE )	24/ 43 ( 55.8)	12.2 ( 3.8, NE )	0.94 ( 0.53, 1.68)	0.8401	
	B-Symptom Weight Loss							0.2014
	yes	6/ 9 ( 66.7)	3.8 ( 2.1, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.6, NE )	1.88 ( 0.59, 6.00)	0.2749	
	no	33/ 58 ( 56.9)	12.8 ( 6.9, NE )	34/ 60 ( 56.7)	12.2 ( 3.9, NE )	0.93 ( 0.58, 1.51)	0.7872	
	Race Group 2							NE
	white	35/ 59 ( 59.3)	9.3 ( 5.1, 29.2)	38/ 68 ( 55.9)	12.2 ( 3.9, NE )	1.04 ( 0.66, 1.65)	0.8557	
	TLS risk category							0.9346
	low	10/ 14 ( 71.4)	4.7 ( 2.1, 9.3)	9/ 12 ( 75.0)	5.0 ( 2.0, 29.3)	1.23 ( 0.49, 3.14)	0.6558	
medium	28/ 48 ( 58.3)	12.8 ( 6.9, NE )	29/ 53 ( 54.7)	12.8 ( 3.0, NE )	0.95 ( 0.56, 1.59)	0.8448		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 3.0, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	1.16 ( 0.10, 12.8)	0.9058		
CIRS-Score							0.1856	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.0, NE )	11/ 16 ( 68.8)	7.6 ( 1.0, NE )	0.45 ( 0.12, 1.65)	0.2202		
> 6	36/ 57 ( 63.2)	9.3 ( 5.1, 26.0)	29/ 57 ( 50.9)	17.6 ( 3.9, NE )	1.20 ( 0.74, 1.96)	0.4578		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4546	
< 70 mL/min	24/ 41 ( 58.5)	8.5 ( 3.8, NE )	26/ 40 ( 65.0)	7.0 ( 2.8, 29.4)	0.87 ( 0.50, 1.52)	0.6373		
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	17.8 ( 7.2, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 4.8, NE )	1.24 ( 0.59, 2.61)	0.5661		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.4762
	Del (11q)	1/ 4 (25.0)	NE (8.5, NE)	6/ 7 (85.7)	10.8 (3.9, 29.3)	0.54 (0.06, 4.74)	0.5752	
	Trisomy 12	4/ 7 (57.1)	17.3 (2.9, NE)	7/ 11 (63.6)	3.0 (1.2, NE)	0.69 (0.20, 2.35)	0.5462	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 10 (60.0)	11.0 (3.2, NE)	10/ 18 (55.6)	17.2 (3.7, NE)	0.88 (0.32, 2.45)	0.8106	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	22/ 38 (57.9)	9.7 (4.7, NE)	12/ 29 (41.4)	NE (2.8, NE)	1.40 (0.69, 2.85)	0.3310	
	Serum beta2-microglobulin							0.9791
	<= 3.5 mg/L	20/ 38 (52.6)	12.6 (5.7, NE)	14/ 32 (43.8)	29.3 (2.8, NE)	1.18 (0.60, 2.34)	0.6316	
	> 3.5 mg/L	19/ 28 (67.9)	9.3 (3.0, 26.0)	24/ 39 (61.5)	8.0 (3.9, NE)	1.17 (0.64, 2.14)	0.6035	
	ECOG Performance Status							0.3881
	0	16/ 24 (66.7)	9.3 (6.2, 17.8)	21/ 38 (55.3)	12.2 (3.0, NE)	1.15 (0.60, 2.20)	0.6735	
	1	18/ 35 (51.4)	26.0 (3.8, NE)	15/ 24 (62.5)	9.3 (3.7, NE)	0.77 (0.39, 1.52)	0.4452	
	>=2	5/ 8 (62.5)	9.3 (3.8, NE)	4/ 11 (36.4)	NE (1.1, NE)	1.88 (0.50, 7.04)	0.3276	
	Binet Stage							0.2282
	Stage A	9/ 13 (69.2)	7.2 (4.7, NE)	8/ 19 (42.1)	29.4 (5.9, NE)	2.04 (0.76, 5.50)	0.1457	
	Stage B	12/ 22 (54.5)	12.8 (3.0, NE)	11/ 21 (52.4)	19.8 (3.7, NE)	1.09 (0.48, 2.48)	0.8265	
	Stage C	18/ 32 (56.3)	12.6 (4.3, NE)	21/ 33 (63.6)	3.9 (1.9, 29.3)	0.71 (0.38, 1.34)	0.3001	
	Region							0.6263
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 (66.7)	8.5 (1.5, 29.2)	6/ 9 (66.7)	3.9 (2.2, NE)	0.89 (0.25, 3.18)	0.8604	
Central and Eastern Europe	10/ 20 (50.0)	NE (4.7, NE)	13/ 27 (48.1)	19.8 (2.8, NE)	0.85 (0.37, 1.95)	0.7064		
Latin America	4/ 4 (100.0)	3.1 (2.3, 4.3)	3/ 3 (100.0)	1.1 (0.9, 5.9)	1.04 (0.18, 5.88)	0.9682		
US/Canada/Central America	2/ 4 (50.0)	NE (1.3, NE)	6/ 8 (75.0)	8.0 (1.1, NE)	0.56 (0.11, 2.80)	0.4779		
Western Europe	19/ 33 (57.6)	9.7 (5.7, NE)	12/ 26 (46.2)	29.4 (4.9, NE)	1.57 (0.76, 3.28)	0.2167		
Time from first diagnosis to randomisation							0.3727	
< 3 years	17/ 28 (60.7)	9.3 (3.8, 29.2)	18/ 35 (51.4)	29.3 (3.9, NE)	1.29 (0.66, 2.53)	0.4434		
>=3 and <6 years	8/ 17 (47.1)	NE (6.2, NE)	10/ 18 (55.6)	5.9 (2.0, NE)	0.59 (0.23, 1.50)	0.2637		
>= 6 years	14/ 22 (63.6)	7.2 (1.5, NE)	11/ 19 (57.9)	5.1 (2.8, NE)	1.25 (0.57, 2.76)	0.5773		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Age							0.9601
	< 75 years	26/ 46 ( 56.5)	12.6 ( 4.4, NE )	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 5.4, NE )	1.20 (0.68, 2.11)	0.5308	
	>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	2.9 ( 1.4, 24.9)	17/ 24 ( 70.8)	5.0 ( 2.8, 18.0)	1.21 (0.60, 2.43)	0.5952	
	Gender							0.7214
	male	23/ 41 ( 56.1)	12.6 ( 3.6, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 4.7, NE )	1.23 (0.68, 2.22)	0.4915	
	female	18/ 26 ( 69.2)	4.5 ( 1.5, 26.0)	18/ 27 ( 66.7)	5.4 ( 2.8, 12.1)	1.06 (0.55, 2.05)	0.8535	
	B-Symptom Fever							0.5789
	yes	4/ 4 (100.0)	3.3 ( 1.1, 7.4)	2/ 3 ( 66.7)	1.9 ( 1.6, NE )	1.36 (0.24, 7.60)	0.7272	
	no	37/ 63 ( 58.7)	8.4 ( 3.7, NE )	37/ 70 ( 52.9)	10.7 ( 5.1, NE )	1.11 (0.71, 1.76)	0.6425	
	B-Symptom Night Sweat							0.5144
	yes	20/ 28 ( 71.4)	4.9 ( 3.7, 24.6)	17/ 30 ( 56.7)	10.7 ( 2.8, NE )	1.37 (0.72, 2.62)	0.3356	
	no	21/ 39 ( 53.8)	4.9 ( 1.9, NE )	22/ 43 ( 51.2)	8.5 ( 4.7, NE )	1.02 (0.56, 1.86)	0.9425	
	B-Symptom Weight Loss							0.6553
	yes	5/ 9 ( 55.6)	24.6 ( 1.1, NE )	8/ 13 ( 61.5)	10.7 ( 1.9, NE )	0.94 (0.30, 2.87)	0.9047	
no	36/ 58 ( 62.1)	4.9 ( 3.6, 26.0)	31/ 60 ( 51.7)	9.4 ( 5.1, NE )	1.23 (0.76, 1.99)	0.3939		
Race Group 2							NE	
white	38/ 59 ( 64.4)	4.9 ( 3.6, 24.9)	36/ 68 ( 52.9)	10.7 ( 5.1, NE )	1.29 (0.82, 2.04)	0.2709		
TLS risk category							0.9992	
low	9/ 14 ( 64.3)	3.7 ( 1.4, NE )	8/ 12 ( 66.7)	9.4 ( 1.9, NE )	1.17 (0.45, 3.03)	0.7516		
medium	30/ 48 ( 62.5)	7.9 ( 4.1, NE )	28/ 53 ( 52.8)	8.5 ( 4.8, NE )	1.13 (0.68, 1.90)	0.6357		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.0, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	1.01 (0.17, 6.08)	0.9921		
CIRS-Score							0.0413	
<= 6	9/ 10 ( 90.0)	1.8 ( 1.5, 4.1)	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 2.3, NE )	2.75 (0.99, 7.64)	0.0444		
> 6	32/ 57 ( 56.1)	18.2 ( 4.4, NE )	32/ 57 ( 56.1)	9.4 ( 4.8, NE )	0.97 (0.59, 1.58)	0.8942		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4497	
< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	4.1 ( 1.6, NE )	21/ 40 ( 52.5)	10.7 ( 3.9, NE )	1.33 (0.75, 2.36)	0.3343		
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	12.6 ( 3.9, NE )	18/ 33 ( 54.5)	9.4 ( 4.8, NE )	0.96 (0.48, 1.93)	0.9089		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.6955
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	18.2 ( 1.1, NE )	6/ 7 ( 85.7)	2.3 ( 1.3, 19.8)	0.53 ( 0.11, 2.64)	0.4172	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	4.9 ( 1.3, NE )	6/ 11 ( 54.5)	18.0 ( 1.0, NE )	1.00 ( 0.28, 3.57)	0.9948	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	14.7 ( 2.1, NE )	11/ 18 ( 61.1)	7.2 ( 2.8, NE )	1.11 ( 0.43, 2.88)	0.8251	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	23/ 38 ( 60.5)	4.5 ( 2.8, NE )	14/ 29 ( 48.3)	12.1 ( 5.4, NE )	1.34 ( 0.69, 2.61)	0.3838	
	Serum beta2-microglobulin							0.2735
	<= 3.5 mg/L	26/ 38 ( 68.4)	4.1 ( 2.9, 12.6)	16/ 32 ( 50.0)	15.0 ( 3.9, NE )	1.57 ( 0.84, 2.93)	0.1524	
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	24.6 ( 2.8, NE )	21/ 39 ( 53.8)	5.4 ( 3.9, NE )	0.92 ( 0.47, 1.78)	0.7962	
	ECOG Performance Status							0.6700
	0	14/ 24 ( 58.3)	12.6 ( 1.9, NE )	19/ 38 ( 50.0)	18.0 ( 5.1, NE )	1.19 ( 0.60, 2.38)	0.6181	
	1	21/ 35 ( 60.0)	4.9 ( 2.8, NE )	14/ 24 ( 58.3)	5.4 ( 2.8, NE )	0.93 ( 0.47, 1.83)	0.8319	
	>=2	6/ 8 ( 75.0)	4.6 ( 1.1, NE )	6/ 11 ( 54.5)	12.1 ( 1.9, NE )	1.70 ( 0.54, 5.32)	0.3535	
	Binet Stage							0.3459
	Stage A	10/ 13 ( 76.9)	4.7 ( 1.9, 26.0)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 6.5, NE )	2.06 ( 0.81, 5.24)	0.1188	
Stage B	12/ 22 ( 54.5)	7.4 ( 2.0, NE )	12/ 21 ( 57.1)	12.1 ( 3.9, NE )	1.08 ( 0.48, 2.40)	0.8534		
Stage C	19/ 32 ( 59.4)	4.9 ( 2.1, NE )	19/ 33 ( 57.6)	5.1 ( 2.0, NE )	0.90 ( 0.48, 1.71)	0.7550		
Region							0.8834	
Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	24.9 ( 18.2, NE )	5/ 9 ( 55.6)	6.5 ( 1.1, NE )	0.62 ( 0.15, 2.62)	0.5117		
Central and Eastern Europe	11/ 20 ( 55.0)	7.9 ( 3.7, NE )	14/ 27 ( 51.9)	18.0 ( 5.1, NE )	1.10 ( 0.50, 2.42)	0.8171		
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	13.7 ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	10.7 ( 3.9, NE )	1.36 ( 0.22, 8.34)	0.7419		
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	2.5 ( 1.2, NE )	4/ 8 ( 50.0)	5.1 ( 1.3, NE )	1.66 ( 0.37, 7.51)	0.5067		
Western Europe	21/ 33 ( 63.6)	4.7 ( 1.6, NE )	14/ 26 ( 53.8)	8.5 ( 2.0, NE )	1.25 ( 0.63, 2.46)	0.5191		
Time from first diagnosis to randomisation							0.2765	
< 3 years	18/ 28 ( 64.3)	4.1 ( 2.0, NE )	21/ 35 ( 60.0)	8.3 ( 3.9, NE )	1.19 ( 0.63, 2.24)	0.5862		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	9/ 18 ( 50.0)	6.5 ( 1.1, NE )	0.68 ( 0.26, 1.77)	0.4308		
>= 6 years	15/ 22 ( 68.2)	4.9 ( 1.6, 26.0)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 4.7, NE )	1.95 ( 0.83, 4.61)	0.1204		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Age							
	< 75 years	21/ 46 ( 45.7)	NE (12.6, NE )	12/ 49 ( 24.5)	NE (29.3, NE )	1.95 (0.96, 3.98)	0.0593	0.4878
>= 75 years	11/ 21 ( 52.4)	24.0 ( 5.7, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE (10.4, NE )	1.37 (0.59, 3.19)	0.4529		
	Gender							
	male	20/ 41 ( 48.8)	24.0 (10.6, NE )	11/ 46 ( 23.9)	NE (29.3, NE )	2.43 (1.16, 5.08)	0.0147	0.0991
female	12/ 26 ( 46.2)	25.6 ( 6.4, NE )	12/ 27 ( 44.4)	26.2 (10.4, NE )	1.00 (0.45, 2.24)	0.9838		
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	7.4 ( 6.4, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	1.76 (0.16, 19.6)	0.6419	0.9315
no	30/ 63 ( 47.6)	25.6 (12.6, NE )	22/ 70 ( 31.4)	NE (29.3, NE )	1.64 (0.94, 2.84)	0.0764		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	10/ 28 ( 35.7)	NE (12.6, NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE (19.8, NE )	0.95 (0.40, 2.23)	0.8993	0.0949
no	22/ 39 ( 56.4)	23.1 ( 5.7, NE )	12/ 43 ( 27.9)	NE (29.3, NE )	2.40 (1.18, 4.86)	0.0122		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 3.7, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE (10.4, NE )	1.28 (0.28, 5.75)	0.7478	0.5817
no	29/ 58 ( 50.0)	24.3 (10.6, NE )	18/ 60 ( 30.0)	NE (29.3, NE )	1.76 (0.98, 3.18)	0.0551		
	Race Group 2							
	white	29/ 59 ( 49.2)	24.3 ( 8.8, NE )	21/ 68 ( 30.9)	NE (29.3, NE )	1.76 (1.00, 3.10)	0.0450	NE
	TLS risk category							
	low	7/ 14 ( 50.0)	25.6 ( 8.8, NE )	5/ 12 ( 41.7)	26.2 ( 2.8, NE )	1.38 (0.42, 4.53)	0.5920	0.9123
	medium	24/ 48 ( 50.0)	24.0 ( 6.7, NE )	18/ 53 ( 34.0)	NE (29.3, NE )	1.59 (0.86, 2.93)	0.1348	
high	1/ 5 ( 20.0)	NE (24.3, NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
	CIRS-Score							
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 7.4, NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.71 (0.45, 16.3)	0.2558	0.5203
> 6	29/ 57 ( 50.9)	24.3 ( 9.4, NE )	21/ 57 ( 36.8)	NE (26.2, NE )	1.48 (0.84, 2.59)	0.1718		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	21/ 41 ( 51.2)	24.0 ( 7.4, NE )	11/ 40 ( 27.5)	NE ( NE , NE )	2.29 (1.10, 4.76)	0.0221	0.1910
	>= 70 mL/min	10/ 25 ( 40.0)	NE (12.6, NE )	12/ 33 ( 36.4)	29.3 (19.8, NE )	1.04 (0.45, 2.40)	0.9287	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.1362
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	18.2 ( 6.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (19.8, NE )	2.84 (0.39, 20.6)	0.2802	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	6/ 11 ( 54.5)	29.3 ( 3.9, NE )	0.82 (0.20, 3.27)	0.7753	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	20.4 ( 3.7, 25.6)	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	7.10 (1.77, 28.5)	0.0015	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	15/ 38 ( 39.5)	NE (13.3, NE )	9/ 29 ( 31.0)	NE ( 4.7, NE )	1.10 (0.48, 2.52)	0.8130	
	Serum beta2-microglobulin							0.1045
	<= 3.5 mg/L	18/ 38 ( 47.4)	24.3 ( 8.8, NE )	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 9.3, NE )	1.09 (0.53, 2.22)	0.8205	
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	23.1 ( 7.4, NE )	9/ 39 ( 23.1)	NE (29.3, NE )	2.77 (1.19, 6.43)	0.0131	
	ECOG Performance Status							0.4602
	0	15/ 24 ( 62.5)	13.3 ( 4.3, NE )	12/ 38 ( 31.6)	NE (29.3, NE )	2.36 (1.10, 5.06)	0.0237	
	1	14/ 35 ( 40.0)	NE ( 8.8, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE (10.4, NE )	1.16 (0.49, 2.77)	0.7394	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 5.3, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 4.7, NE )	1.39 (0.28, 6.87)	0.6887	
	Binet Stage							0.3920
	Stage A	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 6.5, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 4.6, NE )	1.04 (0.36, 3.00)	0.9474	
Stage B	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 6.4, NE )	7/ 21 ( 33.3)	NE (19.8, NE )	1.33 (0.49, 3.57)	0.5731		
Stage C	17/ 32 ( 53.1)	24.0 ( 7.4, NE )	8/ 33 ( 24.2)	NE (29.3, NE )	2.59 (1.12, 6.02)	0.0216		
Region							0.2970	
Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)	7.4 ( 6.7, 23.1)	2/ 9 ( 22.2)	29.3 (29.3, NE )	13.3 (1.46, 122)	0.0045		
Central and Eastern Europe	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 6.5, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE (11.6, NE )	1.00 (0.39, 2.52)	0.9923		
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	6.8 ( 3.2, NE )	1/ 3 ( 33.3)	26.2 ( NE , NE )	24E7 (0.00, Inf)	0.0746		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	25.6 ( 2.1, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	3.42 (0.30, 39.0)	0.2941		
Western Europe	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 8.8, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 9.3, NE )	1.26 (0.55, 2.92)	0.5818		
Time from first diagnosis to randomisation							0.6389	
< 3 years	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 9.4, NE )	9/ 35 ( 25.7)	NE ( NE , NE )	1.90 (0.80, 4.53)	0.1394		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 5.3, NE )	7/ 18 ( 38.9)	29.3 ( 9.3, NE )	1.15 (0.42, 3.19)	0.7860		
>= 6 years	12/ 22 ( 54.5)	20.4 ( 6.7, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (10.4, NE )	2.04 (0.76, 5.45)	0.1460		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Age							
	< 75 years	22/ 46 ( 47.8)	NE (10.1, NE )	13/ 49 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	1.83 (0.92, 3.63)	0.0798	0.3480
	>= 75 years	13/ 21 ( 61.9)	4.7 ( 2.3, 27.7)	16/ 24 ( 66.7)	7.9 ( 3.9, NE )	1.21 (0.58, 2.54)	0.6084	
	Gender							
	male	20/ 41 ( 48.8)	25.1 ( 5.6, NE )	20/ 46 ( 43.5)	NE (16.7, NE )	1.21 (0.65, 2.25)	0.5520	0.4341
	female	15/ 26 ( 57.7)	12.0 ( 5.3, NE )	9/ 27 ( 33.3)	NE ( 8.3, NE )	1.81 (0.79, 4.15)	0.1534	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9882
	no	33/ 63 ( 52.4)	22.6 ( 5.7, NE )	29/ 70 ( 41.4)	NE (16.7, NE )	1.34 (0.81, 2.21)	0.2509	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	18/ 28 ( 64.3)	5.7 ( 2.9, NE )	13/ 30 ( 43.3)	28.0 (15.0, NE )	1.87 (0.91, 3.82)	0.0831	0.3244
	no	17/ 39 ( 43.6)	NE (10.1, NE )	16/ 43 ( 37.2)	NE (10.0, NE )	1.13 (0.57, 2.23)	0.7352	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 9 ( 77.8)	2.1 ( 1.1, 20.5)	4/ 13 ( 30.8)	NE (28.0, NE )	5.16 (1.32, 20.1)	0.0086	0.0484
	no	28/ 58 ( 48.3)	27.7 ( 8.4, NE )	25/ 60 ( 41.7)	NE (15.0, NE )	1.15 (0.67, 1.98)	0.6024	
	Race Group 2							
white	31/ 59 ( 52.5)	20.5 ( 5.7, NE )	27/ 68 ( 39.7)	NE (19.8, NE )	1.37 (0.82, 2.29)	0.2308	NE	
TLS risk category								
low	8/ 14 ( 57.1)	5.7 ( 2.1, 27.7)	6/ 12 ( 50.0)	6.5 ( 1.8, NE )	1.22 (0.42, 3.54)	0.7129	0.4981	
medium	25/ 48 ( 52.1)	22.6 ( 8.4, NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE (15.0, NE )	1.25 (0.70, 2.21)	0.4443		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE (28.0, NE )	3.60 (0.31, 41.4)	0.2750		
CIRS-Score								
<= 6	4/ 10 ( 40.0)	6.2 ( 3.2, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	3.57 (0.78, 16.3)	0.0815	0.1524	
> 6	31/ 57 ( 54.4)	22.6 ( 5.7, NE )	26/ 57 ( 45.6)	28.0 ( 7.5, NE )	1.15 (0.69, 1.94)	0.5899		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	22/ 41 ( 53.7)	8.4 ( 3.2, NE )	13/ 40 ( 32.5)	NE (28.0, NE )	2.06 (1.03, 4.09)	0.0356	0.1371	
>= 70 mL/min	13/ 25 ( 52.0)	25.1 ( 8.7, NE )	16/ 33 ( 48.5)	25.4 ( 3.9, NE )	0.95 (0.46, 1.98)	0.8964		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.7314
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	5.9 ( 2.9, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (19.8, NE )	3.48 (0.56, 21.4)	0.1544	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.3, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.9, NE )	0.83 (0.15, 4.55)	0.8318	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	13.7 ( 2.1, NE )	10/ 18 ( 55.6)	22.3 ( 3.7, NE )	1.33 (0.50, 3.53)	0.5698	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 5.6, NE )	11/ 29 ( 37.9)	NE (10.0, NE )	1.27 (0.60, 2.68)	0.5351	
	Serum beta2-microglobulin							0.4477
	<= 3.5 mg/L	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 6.2, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 7.5, NE )	1.23 (0.59, 2.56)	0.5755	
	> 3.5 mg/L	17/ 28 ( 60.7)	12.0 ( 2.3, NE )	16/ 39 ( 41.0)	NE (16.7, NE )	1.82 (0.92, 3.60)	0.0833	
	ECOG Performance Status							0.8577
	0	13/ 24 ( 54.2)	25.1 ( 5.7, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 3.9, NE )	1.23 (0.59, 2.59)	0.5793	
	1	18/ 35 ( 51.4)	20.5 ( 4.7, NE )	10/ 24 ( 41.7)	28.0 (15.0, NE )	1.46 (0.67, 3.17)	0.3393	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 6.5, NE )	1.78 (0.44, 7.16)	0.4205	
	Binet Stage							0.2004
	Stage A	9/ 13 ( 69.2)	8.4 ( 4.7, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (16.7, NE )	3.30 (1.16, 9.35)	0.0175	
	Stage B	11/ 22 ( 50.0)	22.6 ( 3.2, NE )	9/ 21 ( 42.9)	28.0 ( 7.5, NE )	1.42 (0.59, 3.44)	0.4344	
	Stage C	15/ 32 ( 46.9)	27.7 ( 5.3, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 3.0, NE )	0.93 (0.45, 1.94)	0.8587	
	Region							0.5200
	Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)	2.9 ( 2.7, 5.7)	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 2.0, NE )	2.85 (0.67, 12.1)	0.1400	
	Central and Eastern Europe	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 3.2, NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE (10.0, NE )	0.97 (0.40, 2.38)	0.9443	
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.8, NE )	3.14 (0.32, 30.6)	0.3000		
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE (27.7, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 3.7, NE )	0.75 (0.07, 8.47)	0.8144		
Western Europe	18/ 33 ( 54.5)	20.5 ( 6.2, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.5, NE )	1.31 (0.62, 2.78)	0.4731		
Time from first diagnosis to randomisation							0.4069	
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	27.7 ( 5.7, NE )	14/ 35 ( 40.0)	NE (16.7, NE )	1.32 (0.63, 2.77)	0.4639		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 8.4, NE )	8/ 18 ( 44.4)	28.0 ( 7.5, NE )	0.94 (0.35, 2.52)	0.9138		
>= 6 years	13/ 22 ( 59.1)	5.6 ( 2.1, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 6.5, NE )	2.38 (0.90, 6.29)	0.0679		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Age							
	< 75 years	25/ 46 ( 54.3)	13.4 ( 4.7, NE )	14/ 49 ( 28.6)	34.6 (34.6, NE )	2.46 (1.26, 4.82)	0.0066	0.1697
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	28.2 ( 5.6, NE )	11/ 24 ( 45.8)	28.3 ( 9.5, NE )	1.29 (0.53, 3.14)	0.5699	
	Gender							
	male	21/ 41 ( 51.2)	21.2 ( 7.5, NE )	14/ 46 ( 30.4)	NE ( NE, NE )	2.08 (1.06, 4.10)	0.0299	0.6811
	female	13/ 26 ( 50.0)	28.2 ( 4.3, NE )	11/ 27 ( 40.7)	28.3 (13.8, NE )	1.78 (0.77, 4.11)	0.1742	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.7, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.8, NE )	0.82 (0.05, 13.2)	0.8864	0.4201
	no	33/ 63 ( 52.4)	21.2 ( 7.5, NE )	24/ 70 ( 34.3)	34.6 (28.3, NE )	2.02 (1.18, 3.44)	0.0087	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	12/ 28 ( 42.9)	28.6 ( 7.6, NE )	10/ 30 ( 33.3)	34.6 (26.8, 34.6)	1.71 (0.72, 4.08)	0.2195	0.5246
	no	22/ 39 ( 56.4)	13.2 ( 3.9, NE )	15/ 43 ( 34.9)	NE (28.3, NE )	2.10 (1.09, 4.06)	0.0241	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 3.7, NE )	5/ 13 ( 38.5)	34.6 (28.3, 34.6)	1.29 (0.21, 7.75)	0.7826	0.3609
	no	32/ 58 ( 55.2)	18.2 ( 6.2, NE )	20/ 60 ( 33.3)	NE (28.3, NE )	2.00 (1.14, 3.51)	0.0131	
	Race Group 2							
	white	30/ 59 ( 50.8)	18.2 ( 5.6, NE )	24/ 68 ( 35.3)	34.6 (28.3, NE )	1.89 (1.09, 3.26)	0.0205	NE
	TLS risk category							
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE ( 5.6, NE )	6/ 12 ( 50.0)	13.8 ( 4.0, NE )	0.54 (0.15, 1.92)	0.3349	0.0749
medium	26/ 48 ( 54.2)	21.2 ( 4.3, NE )	17/ 53 ( 32.1)	34.6 (28.3, NE )	2.32 (1.24, 4.34)	0.0066		
high	4/ 5 ( 80.0)	7.5 ( 2.9, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (17.3, NE )	5.96 (1.06, 33.5)	0.0227		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 10 ( 50.0)	6.8 ( 3.4, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE, NE )	4.39 (1.03, 18.7)	0.0298	0.1962	
> 6	29/ 57 ( 50.9)	28.2 ( 7.6, NE )	22/ 57 ( 38.6)	34.6 (26.8, NE )	1.64 (0.94, 2.88)	0.0803		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	28.2 ( 6.2, NE )	15/ 40 ( 37.5)	34.6 (26.8, NE )	1.78 (0.90, 3.54)	0.0955	0.6683	
>= 70 mL/min	13/ 25 ( 52.0)	28.6 ( 3.9, NE )	10/ 33 ( 30.3)	NE (23.8, NE )	2.07 (0.90, 4.73)	0.0780		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.6603
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	12.2 ( 2.9, NE )	3/ 7 ( 42.9)	28.3 ( 9.5, NE )	2.52 ( 0.50, 12.6)	0.2446	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.2, NE )	5/ 11 ( 45.5)	34.6 ( 8.6, 34.6)	1.45 ( 0.32, 6.48)	0.6277	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	5.6 ( 3.7, 28.2)	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 23.8, NE )	3.37 ( 1.15, 9.87)	0.0188	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	16/ 38 ( 42.1)	28.6 ( 7.6, NE )	9/ 29 ( 31.0)	NE ( 26.8, NE )	1.58 ( 0.70, 3.59)	0.2687	
	Serum beta2-microglobulin							0.5485
	<= 3.5 mg/L	19/ 38 ( 50.0)	13.4 ( 4.3, NE )	9/ 32 ( 28.1)	NE ( 28.3, NE )	2.32 ( 1.04, 5.16)	0.0348	
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	21.2 ( 5.6, NE )	15/ 39 ( 38.5)	34.6 ( 17.3, 34.6)	1.86 ( 0.90, 3.86)	0.0908	
	ECOG Performance Status							0.8935
	0	15/ 24 ( 62.5)	11.7 ( 3.9, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 9.5, NE )	1.81 ( 0.88, 3.70)	0.1012	
	1	16/ 35 ( 45.7)	28.2 ( 7.5, NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE ( 28.3, NE )	2.24 ( 0.91, 5.48)	0.0707	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.9, NE )	3/ 11 ( 27.3)	34.6 ( NE, NE )	2.57 ( 0.42, 15.6)	0.2878	
	Binet Stage							0.3635
	Stage A	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 3.7, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 7.8, NE )	1.00 ( 0.32, 3.05)	0.9933	
	Stage B	13/ 22 ( 59.1)	15.7 ( 6.2, NE )	6/ 21 ( 28.6)	34.6 ( 28.3, 34.6)	3.15 ( 1.12, 8.88)	0.0220	
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	21.2 ( 3.9, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( 23.8, NE )	2.08 ( 0.96, 4.50)	0.0568	
	Region							0.5684
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	11.0 ( 2.9, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 28.3, NE )	3.79 ( 0.67, 21.4)	0.1075	
Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	28.2 ( 7.5, NE )	10/ 27 ( 37.0)	34.6 ( 17.3, 34.6)	1.50 ( 0.59, 3.79)	0.3861		
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 4.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	7.8 ( 2.1, NE )	0.54 ( 0.07, 3.91)	0.5341		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	28.3 ( 23.8, NE )	2.84 ( 0.39, 20.6)	0.2802		
Western Europe	17/ 33 ( 51.5)	10.3 ( 3.9, NE )	8/ 26 ( 30.8)	NE ( 26.8, NE )	2.16 ( 0.93, 5.02)	0.0660		
Time from first diagnosis to randomisation							0.5519	
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	18.2 ( 4.3, NE )	9/ 35 ( 25.7)	34.6 ( NE, NE )	2.90 ( 1.21, 6.97)	0.0126		
>=3 and <6 years	9/ 17 ( 52.9)	28.6 ( 3.4, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 7.8, NE )	1.39 ( 0.53, 3.64)	0.4947		
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	21.2 ( 3.9, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 23.8, NE )	1.62 ( 0.63, 4.18)	0.3159		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Age							0.4350
	< 75 years	20/ 46 ( 43.5)	29.9 ( 9.4, NE )	22/ 49 ( 44.9)	NE (13.1, NE )	0.86 (0.47, 1.58)	0.6361	
	>= 75 years	6/ 21 ( 28.6)	NE (25.6, NE )	13/ 24 ( 54.2)	19.9 ( 6.9, NE )	0.54 (0.21, 1.44)	0.2115	
	Gender							0.9505
	male	16/ 41 ( 39.0)	29.9 (15.2, NE )	22/ 46 ( 47.8)	NE (13.1, NE )	0.77 (0.40, 1.46)	0.4170	
	female	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 5.6, NE )	13/ 27 ( 48.1)	25.2 ( 6.9, NE )	0.74 (0.32, 1.69)	0.4885	
	B-Symptom Fever							0.8557
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.9, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.9, NE )	0.82 (0.05, 13.2)	0.8864	
	no	25/ 63 ( 39.7)	29.9 (25.6, NE )	34/ 70 ( 48.6)	25.2 (13.1, NE )	0.76 (0.46, 1.28)	0.3078	
	B-Symptom Night Sweat							0.5077
	yes	11/ 28 ( 39.3)	29.2 ( 9.4, NE )	16/ 30 ( 53.3)	20.3 ( 3.9, NE )	0.62 (0.29, 1.34)	0.2199	
	no	15/ 39 ( 38.5)	29.9 (15.2, NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE (13.1, NE )	0.87 (0.44, 1.71)	0.6883	
	B-Symptom Weight Loss							0.2545
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 6.8, NE )	1.42 (0.38, 5.34)	0.5918	
	no	22/ 58 ( 37.9)	29.9 (29.2, NE )	30/ 60 ( 50.0)	23.1 (13.1, NE )	0.67 (0.39, 1.17)	0.1591	
	Race Group 2							NE
	white	26/ 59 ( 44.1)	29.9 ( 9.4, NE )	33/ 68 ( 48.5)	25.2 (13.1, NE )	0.88 (0.53, 1.48)	0.6402	
	TLS risk category							0.6259
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 3.6, NE )	8/ 12 ( 66.7)	8.7 ( 1.9, NE )	0.44 (0.14, 1.36)	0.1475	
medium	20/ 48 ( 41.7)	29.9 ( 9.4, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE (11.8, NE )	0.82 (0.46, 1.48)	0.5158		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE (15.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (13.1, NE )	0.81 (0.07, 8.90)	0.8602		
CIRS-Score							0.3069	
<= 6	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 6.8, NE )	0.28 (0.03, 2.30)	0.2031		
> 6	25/ 57 ( 43.9)	29.9 (14.5, NE )	29/ 57 ( 50.9)	23.1 (10.8, NE )	0.80 (0.47, 1.37)	0.4196		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4239	
< 70 mL/min	15/ 41 ( 36.6)	NE (25.6, NE )	16/ 40 ( 40.0)	NE (17.6, NE )	0.90 (0.45, 1.83)	0.7813		
>= 70 mL/min	10/ 25 ( 40.0)	29.9 (14.5, NE )	19/ 33 ( 57.6)	14.7 ( 4.7, NE )	0.60 (0.28, 1.29)	0.1846		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.8, NE )	0.55 (0.06, 5.40)	0.6071	0.9925
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	6/ 11 ( 54.5)	25.2 ( 3.0, NE )	0.79 (0.20, 3.16)	0.7341	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	25.6 ( 8.8, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 4.7, NE )	0.96 (0.32, 2.85)	0.9340	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	14/ 38 ( 36.8)	NE (14.5, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE (16.7, NE )	0.86 (0.40, 1.85)	0.6892	
	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	16/ 38 ( 42.1)	29.2 ( 9.4, NE )	17/ 32 ( 53.1)	20.3 ( 8.7, NE )	0.75 (0.38, 1.49)	0.4089	0.9847
	> 3.5 mg/L	10/ 28 ( 35.7)	NE (25.6, NE )	17/ 39 ( 43.6)	NE (10.8, NE )	0.75 (0.34, 1.65)	0.4855	
	ECOG Performance Status							
	0	12/ 24 ( 50.0)	29.9 ( 3.4, NE )	18/ 38 ( 47.4)	25.2 ( 8.7, NE )	1.07 (0.52, 2.23)	0.8495	0.5252
	1	10/ 35 ( 28.6)	NE (29.2, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE (10.8, NE )	0.55 (0.23, 1.29)	0.1646	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	9.4 ( 8.4, NE )	6/ 11 ( 54.5)	16.7 ( 1.0, NE )	0.85 (0.24, 3.04)	0.8409	
	Binet Stage							
	Stage A	7/ 13 ( 53.8)	29.2 ( 8.4, NE )	10/ 19 ( 52.6)	23.1 ( 4.7, NE )	0.94 (0.36, 2.47)	0.9003	0.6926
	Stage B	9/ 22 ( 40.9)	29.9 ( 5.6, 29.9)	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 3.9, NE )	0.87 (0.34, 2.19)	0.7616	
	Stage C	10/ 32 ( 31.3)	NE (25.6, NE )	16/ 33 ( 48.5)	25.2 ( 6.9, NE )	0.59 (0.27, 1.31)	0.1901	
	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 4.7, NE )	0.47 (0.05, 4.55)	0.5057	0.3095
	Central and Eastern Europe	8/ 20 ( 40.0)	29.2 ( 8.8, NE )	17/ 27 ( 63.0)	16.7 ( 3.1, NE )	0.49 (0.21, 1.15)	0.0930	
Latin America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.9, NE )	2/ 3 ( 66.7)	17.6 ( 8.7, NE )	0.39 (0.04, 4.39)	0.4335		
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	14.6 ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (11.8, NE )	3.44 (0.55, 21.4)	0.1614		
Western Europe	13/ 33 ( 39.4)	29.9 ( 8.8, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.9, NE )	0.90 (0.40, 2.00)	0.7948		
Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	9/ 28 ( 32.1)	NE (25.6, NE )	16/ 35 ( 45.7)	25.2 (10.8, NE )	0.68 (0.30, 1.55)	0.3591	0.8830	
>=3 and <6 years	10/ 17 ( 58.8)	15.2 ( 3.4, 29.9)	12/ 18 ( 66.7)	6.8 ( 4.7, NE )	0.75 (0.32, 1.74)	0.4943		
>= 6 years	7/ 22 ( 31.8)	NE (29.2, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (13.1, NE )	0.97 (0.32, 2.88)	0.9504		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Age							0.8891
	< 75 years	27/ 46 ( 58.7)	8.4 ( 3.8, NE )	28/ 49 ( 57.1)	7.8 ( 2.8, NE )	0.96 (0.56, 1.62)	0.8596	
	>= 75 years	14/ 21 ( 66.7)	6.2 ( 2.1, 25.6)	16/ 24 ( 66.7)	7.2 ( 2.8, NE )	0.99 (0.48, 2.04)	0.9899	
	Gender							0.7150
	male	22/ 41 ( 53.7)	12.6 ( 4.8, NE )	26/ 46 ( 56.5)	17.8 ( 3.0, NE )	0.91 (0.51, 1.60)	0.7293	
	female	19/ 26 ( 73.1)	4.8 ( 2.9, 20.4)	18/ 27 ( 66.7)	6.9 ( 2.8, 14.2)	1.08 (0.57, 2.06)	0.8015	
	B-Symptom Fever							0.2587
	yes	2/ 4 ( 50.0)	7.4 ( 3.8, NE )	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.6, 9.3)	0.42 (0.07, 2.63)	0.3430	
	no	39/ 63 ( 61.9)	6.2 ( 3.4, 25.6)	41/ 70 ( 58.6)	7.5 ( 3.1, 26.3)	1.02 (0.66, 1.58)	0.9262	
	B-Symptom Night Sweat							0.4522
	yes	16/ 28 ( 57.1)	8.4 ( 3.8, NE )	15/ 30 ( 50.0)	19.8 ( 3.0, NE )	1.20 (0.59, 2.42)	0.6258	
	no	25/ 39 ( 64.1)	6.2 ( 2.9, 25.6)	29/ 43 ( 67.4)	4.7 ( 2.2, 14.2)	0.85 (0.50, 1.45)	0.5466	
	B-Symptom Weight Loss							0.8025
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	7/ 13 ( 53.8)	9.3 ( 1.0, NE )	0.73 (0.21, 2.50)	0.6190	
	no	37/ 58 ( 63.8)	7.4 ( 3.8, 20.4)	37/ 60 ( 61.7)	6.9 ( 3.0, 20.1)	0.98 (0.62, 1.55)	0.9373	
	Race Group 2							NE
	white	38/ 59 ( 64.4)	5.8 ( 3.4, 18.2)	40/ 68 ( 58.8)	7.8 ( 3.0, 26.3)	1.09 (0.70, 1.70)	0.7135	
	TLS risk category							0.2982
	low	11/ 14 ( 78.6)	3.4 ( 1.7, 25.6)	6/ 12 ( 50.0)	26.3 ( 1.9, NE )	1.89 (0.68, 5.23)	0.2157	
medium	28/ 48 ( 58.3)	10.2 ( 4.8, NE )	35/ 53 ( 66.0)	5.4 ( 2.8, 17.8)	0.77 (0.47, 1.27)	0.3003		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 3.7, NE )	1.32 (0.22, 8.01)	0.7636		
CIRS-Score							0.9024	
<= 6	6/ 10 ( 60.0)	3.8 ( 1.7, NE )	10/ 16 ( 62.5)	4.7 ( 1.2, NE )	0.89 (0.32, 2.46)	0.8237		
> 6	35/ 57 ( 61.4)	8.4 ( 3.8, 25.6)	34/ 57 ( 59.6)	7.6 ( 3.0, NE )	1.00 (0.62, 1.60)	0.9958		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9208	
< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	5.8 ( 2.8, 25.6)	26/ 40 ( 65.0)	7.5 ( 2.8, 26.3)	0.98 (0.57, 1.68)	0.9317		
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	10.2 ( 4.8, NE )	18/ 33 ( 54.5)	11.6 ( 2.2, NE )	0.93 (0.46, 1.88)	0.8404		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.5756
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	18.2 ( 6.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	19.8 ( 6.9, NE )	0.99 ( 0.19, 5.16)	0.9893	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	5.8 ( 1.6, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.9, NE )	1.29 ( 0.35, 4.82)	0.7037	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	2.9 ( 2.1, 25.6)	10/ 18 ( 55.6)	8.6 ( 2.7, NE )	1.48 ( 0.58, 3.77)	0.4078	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	20/ 38 ( 52.6)	13.5 ( 4.8, NE )	18/ 29 ( 62.1)	5.4 ( 2.1, NE )	0.72 ( 0.38, 1.36)	0.3071	
	Serum beta2-microglobulin							0.3447
	<= 3.5 mg/L	28/ 38 ( 73.7)	4.8 ( 2.8, 8.4)	21/ 32 ( 65.6)	6.9 ( 1.9, 26.3)	1.18 ( 0.67, 2.09)	0.5603	
	> 3.5 mg/L	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 4.8, NE )	21/ 39 ( 53.8)	10.0 ( 3.7, NE )	0.77 ( 0.38, 1.54)	0.4536	
	ECOG Performance Status							0.0777
	0	19/ 24 ( 79.2)	2.9 ( 1.6, 20.1)	26/ 38 ( 68.4)	3.7 ( 2.1, 20.1)	1.19 ( 0.66, 2.16)	0.5666	
	1	17/ 35 ( 48.6)	NE ( 4.8, NE )	15/ 24 ( 62.5)	7.5 ( 2.8, NE )	0.65 ( 0.33, 1.31)	0.2242	
	>=2	5/ 8 ( 62.5)	4.8 ( 1.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 3.1, NE )	3.11 ( 0.74, 13.1)	0.1025	
	Binet Stage							0.6283
	Stage A	8/ 13 ( 61.5)	8.4 ( 2.8, NE )	12/ 19 ( 63.2)	5.4 ( 1.8, NE )	0.87 ( 0.35, 2.12)	0.7375	
	Stage B	15/ 22 ( 68.2)	6.2 ( 3.8, 20.1)	11/ 21 ( 52.4)	19.8 ( 2.8, NE )	1.35 ( 0.62, 2.94)	0.4548	
	Stage C	18/ 32 ( 56.3)	12.6 ( 2.1, NE )	21/ 33 ( 63.6)	6.9 ( 3.0, 26.3)	0.83 ( 0.44, 1.57)	0.5692	
	Region							0.5000
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 4.8, NE )	5/ 9 ( 55.6)	5.4 ( 1.1, NE )	0.39 ( 0.08, 2.05)	0.2531	
	Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	16/ 27 ( 59.3)	9.6 ( 2.8, NE )	0.75 ( 0.34, 1.66)	0.4767	
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	2.0 ( 1.1, NE )	3/ 3 ( 100.0)	1.2 ( 0.9, 14.2)	0.71 ( 0.14, 3.56)	0.6729		
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	19.6 ( 5.8, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 7.5, NE )	1.46 ( 0.28, 7.60)	0.6484		
Western Europe	23/ 33 ( 69.7)	4.8 ( 2.1, 12.6)	17/ 26 ( 65.4)	4.7 ( 2.7, NE )	1.20 ( 0.64, 2.24)	0.5729		
Time from first diagnosis to randomisation							0.3843	
< 3 years	17/ 28 ( 60.7)	5.6 ( 3.8, NE )	19/ 35 ( 54.3)	10.0 ( 3.0, NE )	1.11 ( 0.58, 2.14)	0.7516		
>=3 and <6 years	11/ 17 ( 64.7)	7.4 ( 2.8, NE )	13/ 18 ( 72.2)	2.2 ( 1.1, 17.8)	0.60 ( 0.27, 1.33)	0.1977		
>= 6 years	13/ 22 ( 59.1)	13.5 ( 1.9, NE )	11/ 19 ( 57.9)	14.2 ( 3.7, NE )	1.26 ( 0.56, 2.81)	0.5714		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Age							0.0337
	< 75 years	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	11/ 49 ( 22.4)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.71, 3.37)	0.2668	
	>= 75 years	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	14/ 24 ( 58.3)	18.0 ( 5.1, NE )	0.39 (0.14, 1.09)	0.0625	
	Gender							0.0539
	male	14/ 41 ( 34.1)	NE (18.2, NE )	13/ 46 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	1.40 (0.66, 2.97)	0.3859	
	female	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 6.7, NE )	0.42 (0.16, 1.12)	0.0746	
	B-Symptom Fever							0.9957
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	0.82 (0.05, 13.2)	0.8864	
	no	19/ 63 ( 30.2)	NE ( NE , NE )	24/ 70 ( 34.3)	NE (28.0, NE )	0.89 (0.49, 1.63)	0.7156	
	B-Symptom Night Sweat							0.6719
	yes	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE (25.4, NE )	0.79 (0.32, 1.96)	0.6034	
	no	12/ 39 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	14/ 43 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.46, 2.17)	0.9911	
	B-Symptom Weight Loss							0.7378
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 2.8, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 2.0, NE )	0.75 (0.14, 4.11)	0.7407	
	no	18/ 58 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	20/ 60 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.50, 1.77)	0.8429	
	Race Group 2							NE
	white	19/ 59 ( 32.2)	NE ( NE , NE )	25/ 68 ( 36.8)	NE (25.4, NE )	0.90 (0.49, 1.63)	0.7223	
	TLS risk category							0.5949
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE (14.8, NE )	6/ 12 ( 50.0)	9.7 ( 3.9, NE )	0.49 (0.14, 1.76)	0.2654	
medium	15/ 48 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	18/ 53 ( 34.0)	NE ( NE , NE )	0.93 (0.47, 1.85)	0.8390		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 3.0, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE (28.0, NE )	1.41 (0.08, 23.6)	0.8084		
CIRS-Score							0.7330	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.8, NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 5.2, NE )	1.08 (0.26, 4.56)	0.9146		
> 6	17/ 57 ( 29.8)	NE ( NE , NE )	20/ 57 ( 35.1)	NE (28.0, NE )	0.87 (0.45, 1.66)	0.6665		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6099	
< 70 mL/min	13/ 41 ( 31.7)	NE ( NE , NE )	16/ 40 ( 40.0)	NE ( 7.4, NE )	0.80 (0.39, 1.67)	0.5543		
>= 70 mL/min	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	1.10 (0.41, 2.95)	0.8497		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.8710
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	18.2 ( 3.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	19.8 ( 5.2, NE )	1.70 ( 0.28, 10.4)	0.5630	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.6, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 3.9, NE )	0.61 ( 0.12, 3.16)	0.5533	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 3.0, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 10.8, NE )	1.13 ( 0.33, 3.88)	0.8461	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	11/ 38 ( 28.9)	NE ( NE , NE )	9/ 29 ( 31.0)	NE ( 25.4, NE )	0.92 ( 0.38, 2.21)	0.8486	
	Serum beta2-microglobulin							0.1888
	<= 3.5 mg/L	14/ 38 ( 36.8)	NE ( 14.5, NE )	9/ 32 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	1.39 ( 0.60, 3.21)	0.4380	
	> 3.5 mg/L	6/ 28 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	14/ 39 ( 35.9)	NE ( 25.4, NE )	0.58 ( 0.22, 1.52)	0.2669	
	ECOG Performance Status							0.5091
	0	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 18.2, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 9.7, NE )	0.80 ( 0.34, 1.90)	0.6184	
	1	8/ 35 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( 28.0, NE )	1.01 ( 0.35, 2.92)	0.9835	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	8.4 ( 1.4, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.1, NE )	1.96 ( 0.49, 7.94)	0.3350	
	Binet Stage							0.8689
Stage A	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 8.4, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 12.0, NE )	1.14 ( 0.35, 3.75)	0.8266		
Stage B	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 18.2, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 25.4, NE )	0.93 ( 0.34, 2.58)	0.8941		
Stage C	8/ 32 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( 25.2, NE )	0.79 ( 0.32, 1.98)	0.6204		
Region							0.6676	
Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 18.2, NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3.36 ( 0.30, 37.3)	0.2954		
Central and Eastern Europe	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 8.4, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 19.8, NE )	0.83 ( 0.30, 2.28)	0.7141		
Latin America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.3, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.8, NE )	0.61 ( 0.04, 9.93)	0.7276		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
Western Europe	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	13/ 26 ( 50.0)	28.0 ( 5.2, NE )	0.52 ( 0.22, 1.21)	0.1196		
Time from first diagnosis to randomisation							0.2181	
< 3 years	6/ 28 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	12/ 35 ( 34.3)	NE ( 19.8, NE )	0.57 ( 0.21, 1.53)	0.2594		
>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 3.0, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( 28.0, NE )	2.19 ( 0.64, 7.50)	0.2010		
>= 6 years	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 14.5, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 6.7, NE )	0.78 ( 0.28, 2.16)	0.6355		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Age							
	< 75 years	22/ 46 ( 47.8)	22.1 ( 6.9, NE )	21/ 49 ( 42.9)	NE (10.8, NE )	1.18 (0.65, 2.14)	0.5919	0.3975
	>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	3.4 ( 1.9, 25.6)	13/ 24 ( 54.2)	11.8 ( 5.8, NE )	1.79 (0.84, 3.78)	0.1256	
	Gender							
	male	21/ 41 ( 51.2)	12.6 ( 2.1, NE )	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 9.5, NE )	1.45 (0.78, 2.67)	0.2363	0.6300
	female	16/ 26 ( 61.5)	17.7 ( 4.7, 28.2)	14/ 27 ( 51.9)	14.2 ( 5.6, NE )	1.23 (0.60, 2.54)	0.5654	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	7.4 ( 3.8, NE )	2/ 3 ( 66.7)	3.8 ( 1.6, NE )	0.66 (0.09, 4.93)	0.6877	0.5151
	no	35/ 63 ( 55.6)	17.7 ( 4.7, NE )	32/ 70 ( 45.7)	NE (10.2, NE )	1.38 (0.85, 2.23)	0.1850	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	16/ 28 ( 57.1)	12.6 ( 3.8, NE )	13/ 30 ( 43.3)	NE ( 2.8, NE )	1.39 (0.67, 2.91)	0.3660	0.8674
	no	21/ 39 ( 53.8)	22.1 ( 2.9, NE )	21/ 43 ( 48.8)	23.8 ( 9.2, NE )	1.34 (0.73, 2.46)	0.3418	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.6, NE )	1.00 (0.28, 3.54)	0.9940	0.6944
	no	33/ 58 ( 56.9)	12.6 ( 4.7, NE )	28/ 60 ( 46.7)	NE ( 9.5, NE )	1.41 (0.85, 2.34)	0.1749	
	Race Group 2							
	white	32/ 59 ( 54.2)	17.7 ( 5.3, NE )	30/ 68 ( 44.1)	NE (10.2, NE )	1.35 (0.82, 2.21)	0.2405	NE
TLS risk category								
low	9/ 14 ( 64.3)	13.3 ( 2.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	1.29 (0.46, 3.64)	0.6100	0.8360	
medium	26/ 48 ( 54.2)	12.6 ( 4.7, NE )	26/ 53 ( 49.1)	23.8 ( 9.2, NE )	1.26 (0.73, 2.16)	0.4162		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	2.10 (0.29, 15.2)	0.4536		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 10 ( 50.0)	4.3 ( 1.7, NE )	8/ 16 ( 50.0)	9.5 ( 2.9, NE )	1.22 (0.40, 3.78)	0.7251	0.9506	
> 6	32/ 57 ( 56.1)	17.7 ( 5.3, NE )	26/ 57 ( 45.6)	NE (10.2, NE )	1.39 (0.83, 2.34)	0.2100		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	23/ 41 ( 56.1)	8.8 ( 3.4, NE )	21/ 40 ( 52.5)	10.8 ( 5.8, NE )	1.18 (0.65, 2.14)	0.5770	0.4422	
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	12.6 ( 2.9, NE )	13/ 33 ( 39.4)	NE (19.8, NE )	1.71 (0.80, 3.64)	0.1617		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.5598	
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	10.8 ( 5.6, NE )	0.38 (0.04, 3.28)	0.3615		
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 4.3, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.1, NE )	0.93 (0.21, 4.18)	0.9266		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	2.1 ( 1.9, 28.2)	10/ 18 ( 55.6)	14.2 ( 3.8, NE )	1.89 (0.74, 4.83)	0.1772		
	12/Del (13q)								
	Del (13q)	18/ 38 ( 47.4)	22.1 ( 6.5, NE )	11/ 29 ( 37.9)	NE (10.2, NE )	1.37 (0.65, 2.90)	0.4061		
	Serum beta2-microglobulin								0.3144
	<= 3.5 mg/L	21/ 38 ( 55.3)	8.8 ( 4.7, NE )	17/ 32 ( 53.1)	14.2 ( 5.6, NE )	1.10 (0.58, 2.09)	0.7663		
	> 3.5 mg/L	16/ 28 ( 57.1)	22.1 ( 2.1, NE )	16/ 39 ( 41.0)	NE (10.8, NE )	1.71 (0.86, 3.43)	0.1252		
	ECOG Performance Status								0.5051
	0	15/ 24 ( 62.5)	6.3 ( 3.3, NE )	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 9.2, NE )	1.67 (0.84, 3.36)	0.1429		
	1	20/ 35 ( 57.1)	8.8 ( 3.4, NE )	14/ 24 ( 58.3)	14.2 ( 5.6, NE )	0.93 (0.47, 1.84)	0.8314		
	>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 2.0, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 3.8, NE )	1.09 (0.18, 6.53)	0.9312		
	Binet Stage								0.7846
	Stage A	7/ 13 ( 53.8)	17.7 ( 4.7, NE )	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 5.6, NE )	1.14 (0.42, 3.06)	0.8049		
	Stage B	11/ 22 ( 50.0)	22.1 ( 2.0, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 3.8, NE )	1.10 (0.47, 2.60)	0.8260		
	Stage C	19/ 32 ( 59.4)	6.3 ( 2.9, 28.2)	15/ 33 ( 45.5)	NE ( 9.2, NE )	1.63 (0.83, 3.22)	0.1500		
	Region								0.4531
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE (18.2, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 9.2, NE )	0.70 (0.13, 3.83)	0.6793		
	Central and Eastern Europe	11/ 20 ( 55.0)	17.8 ( 2.9, NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 7.9, NE )	1.27 (0.56, 2.89)	0.5547		
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 3 (100.0)	2.9 ( 2.8, 14.2)	0.40 (0.06, 2.47)	0.3091		
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	4.1 ( 1.3, 25.6)	4/ 8 ( 50.0)	10.8 ( 3.8, NE )	2.46 (0.60, 10.1)	0.1995			
Western Europe	18/ 33 ( 54.5)	8.8 ( 3.3, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.5, NE )	1.65 (0.78, 3.49)	0.1898			
Time from first diagnosis to randomisation							0.7977		
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	25.6 ( 4.7, NE )	13/ 35 ( 37.1)	NE ( 9.2, NE )	1.35 (0.63, 2.86)	0.4332			
>=3 and <6 years	10/ 17 ( 58.8)	7.2 ( 2.0, NE )	11/ 18 ( 61.1)	10.8 ( 6.3, NE )	1.18 (0.50, 2.79)	0.7132			
>= 6 years	13/ 22 ( 59.1)	6.5 ( 1.9, NE )	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 5.6, NE )	1.73 (0.74, 4.04)	0.2038			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Age							0.2691
	< 75 years	23/ 46 ( 50.0)	25.8 ( 4.7, NE )	15/ 49 ( 30.6)	NE ( NE , NE )	1.73 ( 0.90, 3.32)	0.0947	
	>= 75 years	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 9.0, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 10.2, NE )	0.91 ( 0.35, 2.39)	0.8462	
	Gender							0.2113
	male	15/ 41 ( 36.6)	NE ( 13.5, NE )	16/ 46 ( 34.8)	NE ( 29.1, NE )	1.08 ( 0.53, 2.18)	0.8318	
	female	15/ 26 ( 57.7)	8.4 ( 4.7, NE )	9/ 27 ( 33.3)	NE ( 12.1, NE )	2.16 ( 0.94, 4.94)	0.0631	
	B-Symptom Fever							0.1604
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.7, NE )	2/ 3 ( 66.7)	5.7 ( 5.6, 5.8)	0.34 ( 0.03, 3.85)	0.3636	
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 8.4, NE )	23/ 70 ( 32.9)	NE ( 29.1, NE )	1.56 ( 0.90, 2.69)	0.1097	
	B-Symptom Night Sweat							0.6561
	yes	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 6.9, NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE ( 12.1, NE )	1.26 ( 0.56, 2.85)	0.5862	
	no	18/ 39 ( 46.2)	NE ( 8.4, NE )	14/ 43 ( 32.6)	NE ( 29.1, NE )	1.58 ( 0.78, 3.17)	0.1978	
	B-Symptom Weight Loss							0.8466
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 10.2, NE )	1.33 ( 0.37, 4.73)	0.6578	
	no	26/ 58 ( 44.8)	NE ( 9.0, NE )	19/ 60 ( 31.7)	NE ( 29.1, NE )	1.49 ( 0.83, 2.70)	0.1826	
	Race Group 2							NE
	white	27/ 59 ( 45.8)	NE ( 7.6, NE )	24/ 68 ( 35.3)	NE ( 29.1, NE )	1.44 ( 0.83, 2.50)	0.1932	
	TLS risk category							0.9589
	low	7/ 14 ( 50.0)	13.5 ( 3.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	29.1 ( 5.3, NE )	1.63 ( 0.48, 5.57)	0.4326	
medium	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 8.4, NE )	19/ 53 ( 35.8)	NE ( 24.0, NE )	1.36 ( 0.74, 2.51)	0.3263		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.0, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.07 ( 0.13, 33.8)	0.6034		
CIRS-Score							0.6491	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 4.7, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	2.00 ( 0.40, 9.99)	0.3868		
> 6	27/ 57 ( 47.4)	NE ( 7.6, NE )	22/ 57 ( 38.6)	NE ( 24.0, NE )	1.32 ( 0.75, 2.32)	0.3278		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5750	
< 70 mL/min	18/ 41 ( 43.9)	NE ( 8.4, NE )	12/ 40 ( 30.0)	NE ( 29.1, NE )	1.73 ( 0.83, 3.60)	0.1377		
>= 70 mL/min	12/ 25 ( 48.0)	13.5 ( 4.8, NE )	13/ 33 ( 39.4)	NE ( 5.6, NE )	1.26 ( 0.57, 2.76)	0.5593		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.8159
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (29.1, NE )	2.65 (0.16, 43.5)	0.4795	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	3.1 ( 1.1, NE )	6/ 11 ( 54.5)	8.6 ( 1.2, NE )	1.10 (0.31, 3.90)	0.8868	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 4.4, NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	2.22 (0.64, 7.68)	0.1974	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	16/ 38 ( 42.1)	NE (11.6, NE )	11/ 29 ( 37.9)	NE (12.1, NE )	1.09 (0.51, 2.36)	0.8186	
	Serum beta2-microglobulin							0.9560
	<= 3.5 mg/L	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 9.0, NE )	9/ 32 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	1.52 (0.67, 3.45)	0.3109	
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	18.2 ( 3.3, NE )	16/ 39 ( 41.0)	NE (10.2, NE )	1.47 (0.72, 3.02)	0.2858	
	ECOG Performance Status							0.7281
	0	15/ 24 ( 62.5)	11.6 ( 4.7, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE ( 8.6, NE )	1.84 (0.89, 3.82)	0.0955	
	1	13/ 35 ( 37.1)	NE ( 7.6, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE (14.7, NE )	1.19 (0.49, 2.88)	0.6968	
	>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 4.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (12.1, NE )	1.15 (0.19, 6.88)	0.8814	
	Binet Stage							0.6808
	Stage A	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 4.7, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 6.8, NE )	1.26 (0.42, 3.76)	0.6843	
	Stage B	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 8.4, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE (12.1, NE )	1.04 (0.39, 2.76)	0.9425	
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	13.5 ( 4.7, NE )	10/ 33 ( 30.3)	NE (29.1, NE )	1.82 (0.83, 4.02)	0.1314	
	Region							0.0753
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	18.2 ( 4.7, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE (14.7, NE )	1.78 (0.35, 8.96)	0.4783	
	Central and Eastern Europe	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 5.8, NE )	0.51 (0.18, 1.46)	0.1998	
Latin America	4/ 4 (100.0)	1.6 ( 1.1, 6.9)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 6.8, NE )	6.29 (0.67, 58.7)	0.0690		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 3.1, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	4.42 (0.40, 48.9)	0.1859		
Western Europe	16/ 33 ( 48.5)	12.6 ( 7.6, NE )	8/ 26 ( 30.8)	NE (29.1, NE )	1.98 (0.84, 4.64)	0.1097		
Time from first diagnosis to randomisation							0.7026	
< 3 years	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 6.9, NE )	11/ 35 ( 31.4)	NE (29.1, NE )	1.71 (0.75, 3.89)	0.1960		
>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 4.4, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 6.8, NE )	1.04 (0.36, 2.96)	0.9478		
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	13.5 ( 4.8, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 5.3, NE )	1.68 (0.62, 4.55)	0.3013		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Age							
	< 75 years	32/ 46 ( 69.6)	12.6 ( 4.8, 18.2)	26/ 49 ( 53.1)	23.0 ( 6.5, NE )	1.38 (0.82, 2.31)	0.2284	0.0999
	>= 75 years	11/ 21 ( 52.4)	6.7 ( 2.9, NE )	19/ 24 ( 79.2)	3.8 ( 2.1, 9.3)	0.65 (0.31, 1.36)	0.2565	
	Gender							
	male	26/ 41 ( 63.4)	10.3 ( 4.4, 26.3)	23/ 46 ( 50.0)	23.2 ( 5.7, NE )	1.39 (0.79, 2.44)	0.2481	0.0951
	female	17/ 26 ( 65.4)	11.1 ( 3.1, 26.4)	22/ 27 ( 81.5)	5.1 ( 2.8, 10.8)	0.66 (0.34, 1.25)	0.2005	
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	3.8 ( 3.1, 26.3)	2/ 3 ( 66.7)	21.5 ( 1.6, NE )	1.07 (0.15, 7.90)	0.9458	0.6906
	no	40/ 63 ( 63.5)	11.1 ( 5.6, 17.2)	43/ 70 ( 61.4)	9.2 ( 4.7, 24.0)	1.04 (0.68, 1.60)	0.8555	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	21/ 28 ( 75.0)	8.2 ( 3.8, 18.2)	18/ 30 ( 60.0)	21.5 ( 3.0, NE )	1.43 (0.76, 2.71)	0.2604	0.2956
	no	22/ 39 ( 56.4)	11.1 ( 2.8, NE )	27/ 43 ( 62.8)	6.1 ( 3.0, 24.0)	0.88 (0.50, 1.54)	0.6377	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	17.2 ( 2.8, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 8.7, NE )	1.29 (0.36, 4.68)	0.7118	0.6492
	no	39/ 58 ( 67.2)	8.4 ( 4.4, 17.1)	39/ 60 ( 65.0)	6.5 ( 3.0, 21.0)	0.99 (0.63, 1.54)	0.9575	
Race Group 2								
white	39/ 59 ( 66.1)	10.3 ( 5.6, 17.2)	41/ 68 ( 60.3)	10.8 ( 4.8, 24.0)	1.11 (0.72, 1.73)	0.6242	NE	
TLS risk category								
low	9/ 14 ( 64.3)	14.8 ( 2.8, 26.4)	6/ 12 ( 50.0)	8.7 ( 2.1, NE )	1.20 (0.43, 3.38)	0.7280	0.7191	
medium	32/ 48 ( 66.7)	8.2 ( 3.2, 18.2)	37/ 53 ( 69.8)	7.5 ( 3.0, 21.5)	0.94 (0.59, 1.51)	0.7958		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 6.5, NE )	2.02 (0.28, 14.5)	0.4765		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 10 ( 50.0)	17.1 ( 2.8, NE )	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 4.7, NE )	1.21 (0.38, 3.84)	0.7405	0.6738	
> 6	38/ 57 ( 66.7)	8.4 ( 4.4, 17.2)	38/ 57 ( 66.7)	8.7 ( 3.0, 23.0)	1.00 (0.64, 1.57)	0.9961		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	10.3 ( 3.2, 26.3)	26/ 40 ( 65.0)	6.5 ( 4.7, 23.2)	1.01 (0.59, 1.74)	0.9816	0.6556	
>= 70 mL/min	17/ 25 ( 68.0)	8.2 ( 3.1, 14.8)	19/ 33 ( 57.6)	19.8 ( 3.0, NE )	1.22 (0.63, 2.34)	0.5547		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Pain	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	19.8 ( 3.0, NE )	0.47 (0.05, 4.26)	0.4942	0.0427		
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	10/ 11 ( 90.9)	1.3 ( 1.0, 5.1)	0.25 (0.07, 0.93)	0.0265			
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 10 ( 60.0)	7.0 ( 2.0, NE )	9/ 18 ( 50.0)	23.2 ( 3.0, NE )	1.50 (0.53, 4.21)	0.4431			
	12/Del (13q)									
	Del (13q)	27/ 38 ( 71.1)	8.4 ( 3.2, 17.1)	16/ 29 ( 55.2)	21.5 ( 4.7, NE )	1.42 (0.76, 2.63)	0.2648			
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	27/ 38 ( 71.1)	5.6 ( 2.8, 12.6)	20/ 32 ( 62.5)	8.7 ( 2.9, 26.2)	1.23 (0.69, 2.19)	0.4877		0.5150	
	> 3.5 mg/L	16/ 28 ( 57.1)	17.1 (10.3, NE )	23/ 39 ( 59.0)	19.8 ( 5.1, NE )	0.95 (0.50, 1.80)	0.8696			
	ECOG Performance Status									
	0	18/ 24 ( 75.0)	6.5 ( 2.8, 17.2)	23/ 38 ( 60.5)	6.5 ( 2.9, NE )	1.26 (0.68, 2.34)	0.4664		0.0562	
	1	19/ 35 ( 54.3)	17.1 ( 5.6, NE )	17/ 24 ( 70.8)	5.7 ( 3.0, 19.8)	0.64 (0.33, 1.24)	0.1831			
	>=2	6/ 8 ( 75.0)	4.8 ( 2.0, 26.5)	5/ 11 ( 45.5)	26.2 (23.0, NE )	3.21 (0.96, 10.8)	0.0473			
	Binet Stage									
	Stage A	10/ 13 ( 76.9)	8.4 ( 5.6, 26.5)	10/ 19 ( 52.6)	24.0 ( 3.0, NE )	1.44 (0.60, 3.47)	0.4088		0.6509	
	Stage B	14/ 22 ( 63.6)	13.9 ( 3.8, NE )	13/ 21 ( 61.9)	23.0 ( 4.7, NE )	1.20 (0.56, 2.57)	0.6424			
	Stage C	19/ 32 ( 59.4)	6.7 ( 2.7, NE )	22/ 33 ( 66.7)	5.1 ( 2.9, 9.3)	0.88 (0.47, 1.62)	0.6738			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	18.2 ( 6.7, NE )	6/ 9 ( 66.7)	9.2 ( 1.3, NE )	0.71 (0.20, 2.56)	0.6022		0.6682	
	Central and Eastern Europe	13/ 20 ( 65.0)	7.0 ( 2.8, NE )	16/ 27 ( 59.3)	21.5 ( 5.1, NE )	1.08 (0.51, 2.26)	0.8428			
	Latin America	4/ 4 (100.0)	2.1 ( 1.1, 17.2)	2/ 3 ( 66.7)	8.7 ( 2.1, NE )	2.33 (0.42, 13.0)	0.3221			
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	1.8 ( 1.3, 11.1)	6/ 8 ( 75.0)	2.9 ( 2.4, NE )	2.14 (0.58, 7.82)	0.2410				
Western Europe	18/ 33 ( 54.5)	13.2 ( 6.5, NE )	15/ 26 ( 57.7)	7.9 ( 3.0, NE )	0.96 (0.48, 1.90)	0.8992				
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	15/ 28 ( 53.6)	17.1 ( 6.5, NE )	17/ 35 ( 48.6)	24.0 (19.8, NE )	1.33 (0.66, 2.67)	0.4193	0.6332			
>=3 and <6 years	14/ 17 ( 82.4)	6.2 ( 2.1, 26.4)	12/ 18 ( 66.7)	4.7 ( 1.3, NE )	1.01 (0.46, 2.18)	0.9955				
>= 6 years	14/ 22 ( 63.6)	6.7 ( 2.8, NE )	15/ 19 ( 78.9)	4.7 ( 2.1, 21.0)	0.79 (0.38, 1.64)	0.5198				

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Compliance by Visit - MDASI-CLL  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	71	68 ( 95.8)	77	74 ( 96.1)
CYCLE 2 DAY 1	67	64 ( 95.5)	72	69 ( 95.8)
CYCLE 3 DAY 1	65	61 ( 93.8)	72	69 ( 95.8)
CYCLE 4 DAY 1	64	61 ( 95.3)	72	67 ( 93.1)
CYCLE 5 DAY 1	64	61 ( 95.3)	72	70 ( 97.2)
CYCLE 6 DAY 1	62	60 ( 96.8)	70	67 ( 95.7)
CYCLE 7 DAY 1	62	60 ( 96.8)	68	64 ( 94.1)
CYCLE 8 DAY 1	61	58 ( 95.1)	68	62 ( 91.2)
CYCLE 9 DAY 1	61	61 (100.0)	68	64 ( 94.1)
CYCLE 10 DAY 1	60	55 ( 91.7)	65	64 ( 98.5)
CYCLE 11 DAY 1	59	59 (100.0)	63	61 ( 96.8)
CYCLE 12 DAY 1	58	56 ( 96.6)	63	61 ( 96.8)
FOLLOW UP DAY 28	68	62 ( 91.2)	76	68 ( 89.5)
FOLLOW-UP MONTH 3	65	60 ( 92.3)	70	68 ( 97.1)
FOLLOW-UP MONTH 6	65	59 ( 90.8)	68	63 ( 92.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	62	59 ( 95.2)	67	62 ( 92.5)
FOLLOW-UP MONTH 12	62	58 ( 93.5)	60	56 ( 93.3)
FOLLOW-UP MONTH 15	55	51 ( 92.7)	56	55 ( 98.2)
FOLLOW-UP MONTH 18	32	29 ( 90.6)	37	35 ( 94.6)
FOLLOW-UP MONTH 24	7	6 ( 85.7)	8	6 ( 75.0)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		1	1 (100.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 30JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)				GClb (N=72)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Module Symptom Severity Score	BASELINE	66	1.44 ( 1.36)			72	1.21 ( 1.15)		
	CYCLE 2 DAY 1	62	0.91 ( 1.17)	60	-0.61 ( 1.49)	69	0.64 ( 0.81)	69	-0.58 ( 1.16)
	CYCLE 3 DAY 1	59	0.81 ( 1.06)	57	-0.68 ( 1.38)	67	0.59 ( 0.81)	67	-0.64 ( 1.13)
	CYCLE 4 DAY 1	59	0.74 ( 0.90)	57	-0.72 ( 1.26)	67	0.55 ( 0.86)	67	-0.59 ( 1.40)
	CYCLE 5 DAY 1	58	0.65 ( 1.12)	56	-0.84 ( 1.13)	69	0.59 ( 0.81)	69	-0.63 ( 1.22)
	CYCLE 6 DAY 1	58	0.58 ( 1.13)	56	-0.85 ( 1.22)	65	0.47 ( 0.63)	65	-0.76 ( 1.25)
	CYCLE 7 DAY 1	58	0.71 ( 1.08)	56	-0.76 ( 1.31)	63	0.49 ( 0.73)	63	-0.75 ( 1.39)
	CYCLE 8 DAY 1	56	0.64 ( 1.29)	54	-0.83 ( 1.60)	62	0.37 ( 0.70)	62	-0.86 ( 1.38)
	CYCLE 9 DAY 1	59	0.49 ( 0.67)	57	-0.96 ( 1.09)	63	0.38 ( 0.69)	63	-0.80 ( 1.37)
	CYCLE 10 DAY 1	53	0.52 ( 0.72)	51	-0.89 ( 0.92)	62	0.46 ( 0.74)	62	-0.73 ( 1.32)
	CYCLE 11 DAY 1	57	0.46 ( 0.69)	55	-1.00 ( 1.17)	59	0.47 ( 0.86)	59	-0.82 ( 1.53)
	CYCLE 12 DAY 1	54	0.48 ( 0.77)	52	-0.83 ( 1.02)	58	0.45 ( 0.70)	58	-0.85 ( 1.41)
	FOLLOW UP DAY 28	59	0.62 ( 1.28)	57	-0.80 ( 0.90)	67	0.45 ( 0.67)	67	-0.81 ( 1.28)
	FOLLOW-UP MONTH 3	58	0.47 ( 0.89)	56	-0.98 ( 1.01)	67	0.43 ( 0.57)	67	-0.79 ( 1.24)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	0.74 ( 1.47)	55	-0.80 ( 1.68)	63	0.53 ( 0.97)	63	-0.76 ( 1.51)
	FOLLOW-UP MONTH 9	57	0.55 ( 0.95)	55	-0.94 ( 1.15)	60	0.47 ( 0.77)	60	-0.78 ( 1.45)
	FOLLOW-UP MONTH 12	56	0.62 ( 1.05)	54	-0.90 ( 1.09)	55	0.43 ( 0.77)	55	-0.79 ( 1.38)
	FOLLOW-UP MONTH 15	51	0.72 ( 1.15)	49	-0.80 ( 1.24)	54	0.35 ( 0.48)	54	-0.86 ( 1.23)
	FOLLOW-UP MONTH 18	29	0.55 ( 0.73)	29	-0.98 ( 1.30)	34	0.31 ( 0.54)	34	-1.01 ( 1.24)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	0.22 ( 0.39)	6	-1.08 ( 0.72)	5	0.57 ( 0.40)	5	-0.80 ( 1.12)
	FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	0.33 ( - )	1	-1.33 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)				GClb (N=72)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Interference Score	BASELINE	67	2.28 ( 2.39)			72	1.84 ( 2.44)		
	CYCLE 2 DAY 1	62	1.70 ( 2.05)	61	-0.58 ( 2.23)	69	1.27 ( 1.86)	69	-0.43 ( 1.95)
	CYCLE 3 DAY 1	59	1.51 ( 2.21)	58	-0.79 ( 2.37)	67	0.98 ( 1.49)	67	-0.65 ( 1.94)
	CYCLE 4 DAY 1	59	1.61 ( 2.21)	58	-0.66 ( 2.31)	67	1.18 ( 1.87)	67	-0.33 ( 2.32)
	CYCLE 5 DAY 1	58	1.63 ( 2.44)	57	-0.76 ( 2.51)	69	1.12 ( 1.56)	69	-0.57 ( 2.37)
	CYCLE 6 DAY 1	58	1.53 ( 2.06)	57	-0.65 ( 2.27)	65	1.11 ( 1.67)	65	-0.62 ( 2.37)
	CYCLE 7 DAY 1	58	1.70 ( 2.39)	57	-0.63 ( 2.40)	63	1.11 ( 1.82)	63	-0.65 ( 2.43)
	CYCLE 8 DAY 1	56	1.55 ( 2.13)	55	-0.75 ( 2.20)	62	0.87 ( 1.54)	62	-0.76 ( 2.08)
	CYCLE 9 DAY 1	59	1.40 ( 1.97)	58	-0.89 ( 2.45)	63	0.84 ( 1.34)	63	-0.67 ( 2.13)
	CYCLE 10 DAY 1	53	1.17 ( 1.46)	52	-0.96 ( 1.87)	62	1.07 ( 1.49)	62	-0.60 ( 2.36)
	CYCLE 11 DAY 1	57	1.44 ( 2.06)	56	-0.70 ( 2.37)	59	1.07 ( 1.63)	59	-0.67 ( 2.55)
	CYCLE 12 DAY 1	54	1.49 ( 2.03)	53	-0.53 ( 2.30)	58	0.97 ( 1.49)	58	-0.63 ( 2.50)
	FOLLOW UP DAY 28	59	1.81 ( 2.42)	58	-0.48 ( 2.36)	67	1.04 ( 1.50)	67	-0.80 ( 2.45)
	FOLLOW-UP MONTH 3	58	1.26 ( 2.14)	57	-0.93 ( 2.61)	68	1.04 ( 1.65)	68	-0.68 ( 2.61)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	1.57 ( 2.30)	56	-0.70 ( 2.91)	63	0.93 ( 1.53)	63	-0.89 ( 2.49)
	FOLLOW-UP MONTH 9	57	1.53 ( 2.00)	56	-0.55 ( 2.13)	61	0.99 ( 1.51)	61	-0.79 ( 2.42)
	FOLLOW-UP MONTH 12	56	1.63 ( 2.31)	55	-0.48 ( 2.76)	55	0.92 ( 1.36)	55	-0.79 ( 2.46)
	FOLLOW-UP MONTH 15	51	1.72 ( 2.30)	50	-0.50 ( 2.76)	54	0.97 ( 1.39)	54	-0.88 ( 2.57)
	FOLLOW-UP MONTH 18	29	0.93 ( 1.11)	29	-1.28 ( 2.51)	34	1.08 ( 1.61)	34	-0.92 ( 2.51)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	0.75 ( 1.22)	6	-1.03 ( 1.41)	5	0.83 ( 1.03)	5	-0.90 ( 1.30)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	1.83 ( - )	1	-2.33 ( - )	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)				GClb (N=72)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Core Symptom Severity Score	BASELINE	68	1.92 ( 1.79)			72	1.31 ( 1.16)		
	CYCLE 2 DAY 1	62	1.25 ( 1.18)	62	-0.67 ( 1.23)	69	0.97 ( 1.05)	69	-0.35 ( 1.15)
	CYCLE 3 DAY 1	59	1.27 ( 1.47)	59	-0.58 ( 1.53)	67	0.92 ( 1.04)	67	-0.38 ( 1.09)
	CYCLE 4 DAY 1	59	1.22 ( 1.32)	59	-0.63 ( 1.48)	67	1.02 ( 1.33)	67	-0.23 ( 1.47)
	CYCLE 5 DAY 1	59	1.22 ( 1.41)	59	-0.58 ( 1.43)	69	1.03 ( 1.26)	69	-0.29 ( 1.18)
	CYCLE 6 DAY 1	59	1.23 ( 1.50)	59	-0.53 ( 1.57)	65	0.94 ( 1.12)	65	-0.40 ( 1.16)
	CYCLE 7 DAY 1	58	1.26 ( 1.54)	58	-0.61 ( 1.49)	62	0.93 ( 1.10)	62	-0.42 ( 1.29)
	CYCLE 8 DAY 1	56	1.34 ( 1.46)	56	-0.50 ( 1.45)	62	0.73 ( 0.99)	62	-0.61 ( 1.25)
	CYCLE 9 DAY 1	59	1.08 ( 1.29)	59	-0.76 ( 1.56)	63	0.77 ( 0.94)	63	-0.48 ( 1.26)
	CYCLE 10 DAY 1	53	1.00 ( 1.14)	53	-0.76 ( 1.47)	63	0.84 ( 0.98)	63	-0.43 ( 1.36)
	CYCLE 11 DAY 1	57	1.06 ( 1.18)	57	-0.66 ( 1.23)	59	0.86 ( 1.20)	59	-0.44 ( 1.55)
	CYCLE 12 DAY 1	54	1.03 ( 1.16)	54	-0.57 ( 1.20)	59	0.76 ( 0.99)	59	-0.53 ( 1.41)
	FOLLOW UP DAY 28	60	1.33 ( 1.82)	60	-0.56 ( 1.46)	66	0.92 ( 1.08)	66	-0.41 ( 1.42)
	FOLLOW-UP MONTH 3	58	0.82 ( 1.04)	58	-0.94 ( 1.43)	68	0.91 ( 1.09)	68	-0.42 ( 1.42)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	1.19 ( 1.36)	57	-0.69 ( 1.62)	63	0.93 ( 1.25)	63	-0.46 ( 1.63)
	FOLLOW-UP MONTH 9	57	1.12 ( 1.41)	57	-0.64 ( 1.49)	62	0.96 ( 1.22)	62	-0.41 ( 1.53)
	FOLLOW-UP MONTH 12	56	1.16 ( 1.38)	56	-0.62 ( 1.51)	55	0.89 ( 1.00)	55	-0.47 ( 1.33)
	FOLLOW-UP MONTH 15	51	1.28 ( 1.49)	51	-0.56 ( 1.56)	54	0.82 ( 0.90)	54	-0.51 ( 1.28)
	FOLLOW-UP MONTH 18	29	0.86 ( 0.82)	29	-0.94 ( 1.64)	34	0.97 ( 0.95)	34	-0.60 ( 1.36)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	0.62 ( 0.89)	6	-1.38 ( 1.88)	5	1.05 ( 0.86)	5	-0.37 ( 0.71)
	FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	0.92 ( - )	1	-1.62 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Mean Module Symptom Severity Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.48 ( 0.13)		-0.69 ( 0.12)	0.21 (-0.11, 0.54)	0.198	0.21 (-0.14, 0.56)	
	CYCLE 3 DAY 1			-0.56 ( 0.13)		-0.74 ( 0.12)	0.18 (-0.15, 0.50)	0.281	0.18 (-0.17, 0.53)	
	CYCLE 4 DAY 1			-0.62 ( 0.12)		-0.74 ( 0.11)	0.12 (-0.19, 0.43)	0.444	0.13 (-0.23, 0.48)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.73 ( 0.12)		-0.74 ( 0.11)	0.01 (-0.28, 0.29)	0.961	0.01 (-0.34, 0.36)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.81 ( 0.11)		-0.88 ( 0.10)	0.07 (-0.20, 0.34)	0.597	0.09 (-0.27, 0.44)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.62 ( 0.13)		-0.84 ( 0.12)	0.23 (-0.10, 0.56)	0.167	0.23 (-0.13, 0.60)	
	CYCLE 8 DAY 1			-0.68 ( 0.15)		-0.98 ( 0.14)	0.30 (-0.09, 0.69)	0.127	0.27 (-0.10, 0.64)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.85 ( 0.10)		-0.94 ( 0.10)	0.09 (-0.16, 0.34)	0.468	0.12 (-0.24, 0.48)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.73 ( 0.12)		-0.84 ( 0.11)	0.11 (-0.18, 0.40)	0.449	0.13 (-0.24, 0.50)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.82 ( 0.13)		-0.83 ( 0.12)	0.00 (-0.31, 0.32)	0.980	0.00 (-0.36, 0.37)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.82 ( 0.12)		-0.89 ( 0.11)	0.07 (-0.22, 0.35)	0.634	0.08 (-0.29, 0.46)	
	FOLLOW UP DAY 28			-0.82 ( 0.12)		-0.90 ( 0.11)	0.08 (-0.20, 0.37)	0.571	0.09 (-0.26, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.88 ( 0.10)		-0.91 ( 0.09)	0.02 (-0.20, 0.25)	0.840	0.03 (-0.32, 0.39)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.60 ( 0.17)		-0.84 ( 0.16)	0.24 (-0.20, 0.68)	0.290	0.19 (-0.18, 0.55)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.85 ( 0.11)		-0.83 ( 0.11)	-0.01 (-0.29, 0.26)	0.917	-0.02 (-0.38, 0.35)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.82 ( 0.12)		-0.86 ( 0.12)	0.04 (-0.27, 0.35)	0.819	0.04 (-0.34, 0.42)	
	OVERALL		66	2	-0.73 ( 0.10)	72	0	-0.84 ( 0.09)	0.11 (-0.12, 0.34)	0.356

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Mean Interference Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.64 ( 0.23)		-0.82 ( 0.21)	0.18 (-0.39, 0.74)	0.535	0.10 (-0.25, 0.44)	
	CYCLE 3 DAY 1			-0.78 ( 0.24)		-1.05 ( 0.22)	0.27 (-0.31, 0.85)	0.353	0.15 (-0.20, 0.50)	
	CYCLE 4 DAY 1			-0.61 ( 0.26)		-0.91 ( 0.24)	0.30 (-0.35, 0.95)	0.366	0.15 (-0.20, 0.50)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.70 ( 0.25)		-1.00 ( 0.24)	0.31 (-0.32, 0.94)	0.337	0.16 (-0.19, 0.51)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.64 ( 0.23)		-1.02 ( 0.22)	0.38 (-0.18, 0.95)	0.182	0.22 (-0.14, 0.58)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.55 ( 0.26)		-1.06 ( 0.25)	0.52 (-0.14, 1.17)	0.123	0.26 (-0.10, 0.62)	
	CYCLE 8 DAY 1			-0.76 ( 0.24)		-1.28 ( 0.22)	0.52 (-0.05, 1.10)	0.075	0.30 (-0.07, 0.66)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.85 ( 0.23)		-1.29 ( 0.21)	0.44 (-0.11, 1.00)	0.115	0.26 (-0.10, 0.62)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.95 ( 0.21)		-1.07 ( 0.20)	0.12 (-0.39, 0.63)	0.637	0.08 (-0.29, 0.45)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.74 ( 0.25)		-1.05 ( 0.23)	0.31 (-0.31, 0.92)	0.327	0.17 (-0.20, 0.53)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.62 ( 0.25)		-1.16 ( 0.23)	0.54 (-0.08, 1.15)	0.085	0.30 (-0.08, 0.67)	
	FOLLOW UP DAY 28			-0.71 ( 0.25)		-1.16 ( 0.23)	0.45 (-0.17, 1.06)	0.153	0.23 (-0.12, 0.59)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.86 ( 0.26)		-1.10 ( 0.24)	0.25 (-0.41, 0.90)	0.456	0.12 (-0.23, 0.48)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.63 ( 0.27)		-1.19 ( 0.25)	0.56 (-0.13, 1.24)	0.108	0.27 (-0.09, 0.64)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.73 ( 0.24)		-1.11 ( 0.22)	0.38 (-0.20, 0.95)	0.194	0.22 (-0.15, 0.58)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.63 ( 0.27)		-1.05 ( 0.26)	0.42 (-0.26, 1.11)	0.224	0.22 (-0.16, 0.59)	
	OVERALL		67	1	-0.71 ( 0.21)	72	0	-1.08 ( 0.19)	0.37 (-0.12, 0.86)	0.133

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Mean Core Symptom Severity Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.53 ( 0.13)		-0.51 ( 0.12)	-0.02 (-0.32, 0.29)	0.915	-0.02 (-0.36, 0.33)	
	CYCLE 3 DAY 1			-0.48 ( 0.15)		-0.57 ( 0.14)	0.10 (-0.28, 0.47)	0.606	0.08 (-0.27, 0.43)	
	CYCLE 4 DAY 1			-0.47 ( 0.17)		-0.44 ( 0.16)	-0.03 (-0.45, 0.38)	0.873	-0.03 (-0.38, 0.32)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.48 ( 0.16)		-0.48 ( 0.15)	0.01 (-0.38, 0.40)	0.968	0.01 (-0.34, 0.35)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.38 ( 0.16)		-0.54 ( 0.15)	0.16 (-0.23, 0.56)	0.421	0.13 (-0.22, 0.48)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.42 ( 0.16)		-0.58 ( 0.15)	0.16 (-0.24, 0.56)	0.428	0.13 (-0.23, 0.49)	
	CYCLE 8 DAY 1			-0.39 ( 0.15)		-0.75 ( 0.14)	0.36 (-0.02, 0.74)	0.062	0.31 (-0.05, 0.68)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.62 ( 0.15)		-0.72 ( 0.14)	0.10 (-0.28, 0.47)	0.606	0.08 (-0.27, 0.44)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.57 ( 0.15)		-0.62 ( 0.14)	0.05 (-0.32, 0.42)	0.805	0.04 (-0.32, 0.41)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.59 ( 0.16)		-0.58 ( 0.15)	-0.01 (-0.39, 0.38)	0.975	-0.01 (-0.37, 0.36)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.62 ( 0.15)		-0.72 ( 0.14)	0.10 (-0.26, 0.46)	0.582	0.09 (-0.28, 0.46)	
	FOLLOW UP DAY 28			-0.49 ( 0.17)		-0.62 ( 0.16)	0.13 (-0.30, 0.57)	0.541	0.10 (-0.25, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.72 ( 0.15)		-0.61 ( 0.14)	-0.11 (-0.48, 0.26)	0.564	-0.09 (-0.44, 0.26)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.44 ( 0.18)		-0.60 ( 0.17)	0.16 (-0.30, 0.62)	0.493	0.12 (-0.24, 0.48)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.52 ( 0.17)		-0.57 ( 0.16)	0.05 (-0.37, 0.47)	0.800	0.04 (-0.32, 0.40)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.48 ( 0.16)		-0.54 ( 0.15)	0.07 (-0.34, 0.47)	0.747	0.06 (-0.32, 0.43)	
	OVERALL		68	0	-0.51 ( 0.14)	72	0	-0.59 ( 0.13)	0.08 (-0.24, 0.40)	0.623

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Module Symptom Severity Score	Age								
	< 75 years	40	-0.83 ( 0.13)	45	-1.03 ( 0.13)	0.21 (-0.12, 0.54)	0.218	0.25 (-0.18, 0.67)	NE
	>= 75 years	17	NE	22	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	35	-0.70 ( 0.18)	42	-0.86 ( 0.17)	0.16 (-0.24, 0.56)	0.432	0.15 (-0.30, 0.60)	0.246
	female	22	-0.96 ( 0.13)	25	-0.81 ( 0.12)	-0.15 (-0.49, 0.20)	0.393	-0.24 (-0.82, 0.33)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	54	-0.85 ( 0.12)	64	-0.89 ( 0.11)	0.03 (-0.26, 0.32)	0.821	0.04 (-0.32, 0.40)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	24	-1.10 ( 0.21)	29	-1.42 ( 0.20)	0.32 (-0.22, 0.87)	0.241	0.30 (-0.24, 0.85)	NE
	no	33	NE	38	NE	NE		NE	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	50	-0.85 ( 0.13)	54	-0.83 ( 0.12)	-0.02 (-0.33, 0.29)	0.900	-0.02 (-0.41, 0.36)	
	Race Group 2								
	white	50	-0.78 ( 0.13)	63	-0.91 ( 0.11)	0.13 (-0.19, 0.44)	0.426	0.14 (-0.23, 0.51)	NE
	TLS risk category								
	low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE
medium	39	-0.83 ( 0.10)	48	-0.97 ( 0.09)	0.14 (-0.09, 0.37)	0.237	0.22 (-0.20, 0.65)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	49	-0.82 ( 0.13)	54	-0.92 ( 0.13)	0.09 (-0.25, 0.44)	0.593	0.10 (-0.29, 0.48)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	36	-0.70 ( 0.11)	36	-0.68 ( 0.10)	-0.02 (-0.29, 0.25)	0.884	-0.03 (-0.49, 0.43)	0.323	
>= 70 mL/min	20	-0.76 ( 0.24)	31	-1.07 ( 0.21)	0.31 (-0.31, 0.93)	0.316	0.27 (-0.30, 0.83)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	16	NE	NE		NE	
	Del (13q)	33	-0.93 ( 0.12)	27	-0.92 ( 0.13)	-0.01 (-0.33, 0.31)	0.948	-0.02 (-0.52, 0.49)	
Serum beta2-microglobulin									0.804
	<= 3.5 mg/L	34	-0.67 ( 0.18)	31	-0.70 ( 0.18)	0.03 (-0.46, 0.53)	0.894	0.03 (-0.46, 0.52)	
> 3.5 mg/L	23	-0.81 ( 0.09)	34	-0.91 ( 0.08)	0.10 (-0.14, 0.34)	0.398	0.22 (-0.31, 0.75)		
ECOG Performance Status									NE
	0	18	NE	36	NE	NE		NE	
	1	32	-1.05 ( 0.09)	20	-1.03 ( 0.11)	-0.02 (-0.29, 0.24)	0.863	-0.05 (-0.60, 0.51)	
>=2	7	NE	11	NE	NE		NE		
Binet Stage									NE
	Stage A	11	NE	18	NE	NE		NE	
	Stage B	21	-0.78 ( 0.19)	18	-1.11 ( 0.20)	0.33 (-0.22, 0.89)	0.229	0.37 (-0.26, 1.01)	
Stage C	25	NE	31	NE	NE		NE		
Region									NE
	Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE	
	Central and Eastern Europe	20	-0.98 ( 0.18)	26	-0.95 ( 0.15)	-0.02 (-0.49, 0.45)	0.924	-0.03 (-0.61, 0.55)	
	Latin America	2	NE	3	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	
Western Europe	26	-0.73 ( 0.11)	22	-0.79 ( 0.12)	0.05 (-0.28, 0.39)	0.744	0.09 (-0.47, 0.66)		
Time from first diagnosis to randomisation									NE
	< 3 years	26	-0.87 ( 0.18)	31	-1.09 ( 0.16)	0.22 (-0.25, 0.69)	0.352	0.24 (-0.28, 0.76)	
	>=3 and <6 years	14	NE	18	NE	NE		NE	
	>= 6 years	17	NE	17	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Interference Score	Age								
	< 75 years	40	-0.93 ( 0.28)	45	-1.02 ( 0.27)	0.09 (-0.61, 0.79)	0.795	0.05 (-0.38, 0.48)	NE
	>= 75 years	18	NE	22	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	-0.52 ( 0.35)	42	-1.39 ( 0.34)	0.87 ( 0.03, 1.71)	0.043	0.40 (-0.05, 0.85)	0.079
	female	22	-0.76 ( 0.31)	25	-0.60 ( 0.28)	-0.16 (-0.98, 0.66)	0.696	-0.11 (-0.68, 0.46)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	-0.74 ( 0.26)	64	-1.17 ( 0.24)	0.43 (-0.22, 1.07)	0.190	0.22 (-0.14, 0.58)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	24	-0.48 ( 0.45)	29	-1.69 ( 0.42)	1.21 ( 0.16, 2.27)	0.025	0.53 (-0.02, 1.08)	0.037
	no	34	-0.58 ( 0.30)	38	-0.44 ( 0.28)	-0.14 (-0.91, 0.62)	0.712	-0.08 (-0.54, 0.38)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	51	-0.85 ( 0.28)	54	-1.05 ( 0.26)	0.20 (-0.46, 0.87)	0.546	0.10 (-0.28, 0.49)	
	Race Group 2								
	white	51	-0.59 ( 0.26)	63	-1.24 ( 0.24)	0.65 (-0.01, 1.30)	0.052	0.34 (-0.03, 0.71)	NE
	TLS risk category								
	low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE
medium	40	-1.02 ( 0.28)	48	-1.20 ( 0.26)	0.18 (-0.51, 0.86)	0.612	0.10 (-0.32, 0.52)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	-0.77 ( 0.28)	54	-1.23 ( 0.27)	0.46 (-0.26, 1.19)	0.208	0.23 (-0.16, 0.62)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	37	-0.05 ( 0.29)	36	-0.97 ( 0.28)	0.92 ( 0.17, 1.68)	0.018	0.53 ( 0.06, 1.00)	NE	
>= 70 mL/min	20	NE	31	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
		6	NE	10	NE	NE		NE	NE	
		10	NE	16	NE	NE		NE	NE	
		33	NE	27	NE	NE		NE	NE	
		Serum beta2-microglobulin								
		34	NE	31	NE	NE		NE	NE	
		24	-0.88 ( 0.36)	34	-1.35 ( 0.31)	0.47 (-0.45, 1.39)	0.313	0.26 (-0.27, 0.78)	NE	
		ECOG Performance Status								
		19	NE	36	NE	NE		NE	NE	
		32	NE	20	NE	NE		NE	NE	
		7	NE	11	NE	NE		NE	NE	
		Binet Stage								
		11	NE	18	NE	NE		NE	NE	
		21	NE	18	NE	NE		NE	NE	
	26	-1.29 ( 0.42)	31	-1.47 ( 0.41)	0.19 (-0.81, 1.18)	0.710	0.08 (-0.44, 0.60)	NE		
	Region									
	5	NE	9	NE	NE		NE	NE		
	20	-0.80 ( 0.35)	26	-0.67 ( 0.31)	-0.14 (-1.09, 0.81)	0.771	-0.09 (-0.67, 0.50)	NE		
	3	NE	3	NE	NE		NE	NE		
	4	NE	7	NE	NE		NE	NE		
	26	NE	22	NE	NE		NE	NE		
	Time from first diagnosis to randomisation									
	26	NE	31	NE	NE		NE	NE		
	14	NE	18	NE	NE		NE	NE		
	18	NE	17	NE	NE		NE	NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Core Symptom Severity Score	Age								
	< 75 years	41	-0.65 ( 0.18)	44	-0.81 ( 0.17)	0.16 (-0.30, 0.61)	0.494	0.14 (-0.29, 0.56)	NE
	>= 75 years	19	NE	22	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	37	-0.26 ( 0.22)	42	-0.62 ( 0.21)	0.35 (-0.17, 0.87)	0.183	0.25 (-0.19, 0.70)	0.198
	female	23	-0.66 ( 0.30)	24	-0.38 ( 0.29)	-0.28 (-1.10, 0.55)	0.507	-0.19 (-0.76, 0.38)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	-0.51 ( 0.18)	63	-0.59 ( 0.17)	0.08 (-0.37, 0.54)	0.715	0.06 (-0.30, 0.42)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	-0.20 ( 0.31)	28	-0.89 ( 0.30)	0.69 (-0.12, 1.50)	0.095	0.43 (-0.12, 0.98)	0.032
	no	35	-0.62 ( 0.18)	38	-0.31 ( 0.17)	-0.31 (-0.76, 0.14)	0.178	-0.29 (-0.75, 0.18)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	-0.44 ( 0.19)	53	-0.52 ( 0.18)	0.08 (-0.38, 0.54)	0.735	0.06 (-0.32, 0.44)	
	Race Group 2								
	white	53	-0.45 ( 0.18)	62	-0.66 ( 0.17)	0.20 (-0.26, 0.67)	0.387	0.15 (-0.22, 0.52)	NE
	TLS risk category								
low	14	NE	11	NE	NE		NE	NE	
medium	42	-0.63 ( 0.19)	48	-0.77 ( 0.18)	0.15 (-0.33, 0.62)	0.550	0.12 (-0.30, 0.53)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	-0.53 ( 0.19)	53	-0.64 ( 0.19)	0.11 (-0.39, 0.62)	0.654	0.08 (-0.30, 0.46)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-0.14 ( 0.21)	36	-0.37 ( 0.20)	0.23 (-0.33, 0.79)	0.413	0.18 (-0.27, 0.64)	NE	
>= 70 mL/min	21	NE	30	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	10	NE	16	NE	NE		NE	
	Del (13q)	34	-0.69 ( 0.22)	26	-0.57 ( 0.25)	-0.12 (-0.70, 0.46)	0.677	-0.09 (-0.60, 0.42)	
	Serum beta2-microglobulin								0.861
	<= 3.5 mg/L	35	-0.25 ( 0.24)	31	-0.35 ( 0.23)	0.10 (-0.51, 0.71)	0.748	0.07 (-0.41, 0.56)	
	> 3.5 mg/L	25	-0.66 ( 0.24)	33	-0.83 ( 0.20)	0.17 (-0.43, 0.78)	0.566	0.15 (-0.37, 0.67)	
	ECOG Performance Status								NE
	0	20	NE	36	NE	NE		NE	
	1	33	-0.84 ( 0.17)	20	-0.84 ( 0.21)	-0.00 (-0.53, 0.53)	0.998	-0.00 (-0.56, 0.55)	
	>=2	7	NE	10	NE	NE		NE	
	Binet Stage								NE
	Stage A	11	NE	17	NE	NE		NE	
	Stage B	21	-0.04 ( 0.27)	18	-0.34 ( 0.28)	0.30 (-0.46, 1.07)	0.427	0.25 (-0.39, 0.88)	
Stage C	28	-0.21 ( 0.27)	31	-0.15 ( 0.27)	-0.06 (-0.76, 0.65)	0.869	-0.04 (-0.55, 0.47)		
Region								NE	
Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE		
Central and Eastern Europe	20	NE	26	NE	NE		NE		
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	26	-0.34 ( 0.18)	21	-0.64 ( 0.20)	0.30 (-0.24, 0.84)	0.271	0.32 (-0.26, 0.90)		
Time from first diagnosis to randomisation								NE	
< 3 years	28	-0.33 ( 0.26)	31	-0.90 ( 0.25)	0.57 (-0.14, 1.28)	0.111	0.41 (-0.11, 0.93)		
>=3 and <6 years	14	NE	18	NE	NE		NE		
>= 6 years	18	0.05 ( 0.23)	16	-0.51 ( 0.23)	0.56 (-0.09, 1.20)	0.089	0.58 (-0.11, 1.27)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	39 ( 57.4)	32 ( 44.4)
	Number of censored subjects, n (%)	29 ( 42.6)	40 ( 55.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.3 ( 1.1, 2.1)
	Median (95% CI)	3.1 ( 1.9, NE )	NE ( 4.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	41.10 (29.04, 53.16)	57.74 (46.23, 69.24)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	41.10 (29.04, 53.16)	54.81 (43.19, 66.43)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	39.31 (27.28, 51.34)	54.81 (43.19, 66.43)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	39.31 (27.28, 51.34)	54.81 (43.19, 66.43)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	39.31 (27.28, 51.34)	54.81 (43.19, 66.43)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.646	
	95% CI	0.999, 2.712	
	p-value	0.0459	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.445		
95% CI	0.904, 2.308		
p-value	0.1185		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 47.1)	31 ( 43.1)
	Number of censored subjects, n (%)	36 ( 52.9)	41 ( 56.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.1, 2.3)	1.5 ( 1.1, 2.3)
	Median (95% CI)	28.0 ( 2.5, NE )	NE ( 4.7, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	55.84 (43.78, 67.91)	61.05 (49.77, 72.33)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.15 (42.00, 66.30)	58.14 (46.70, 69.58)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	52.40 (40.17, 64.63)	56.57 (45.03, 68.11)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	52.40 (40.17, 64.63)	56.57 (45.03, 68.11)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.37 (34.77, 61.98)	56.57 (45.03, 68.11)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.113	
	95% CI	0.664, 1.866	
	p-value	0.6156	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.183	
	95% CI	0.722, 1.940	
	p-value	0.4887	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 48.5)	32 ( 44.4)
	Number of censored subjects, n (%)	35 ( 51.5)	40 ( 55.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 7.4)	1.4 ( 1.1, 3.1)
	Median (95% CI)	29.3 ( 7.5, NE )	NE ( 3.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	65.34 (53.85, 76.83)	59.16 (47.71, 70.61)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	58.84 (46.86, 70.82)	59.16 (47.71, 70.61)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	52.20 (39.93, 64.47)	57.68 (46.16, 69.21)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	50.46 (38.14, 62.79)	54.33 (42.57, 66.09)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	44.86 (29.78, 59.94)	54.33 (42.57, 66.09)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.052	
	95% CI	0.628, 1.762	
	p-value	0.7979	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.052		
95% CI	0.647, 1.712		
p-value	0.8296		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.4426
	< 75 years	30/ 47 ( 63.8)	2.1 ( 1.6, 4.7)	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 1.9, NE )	1.60 (0.92, 2.78)	0.0879	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	14.8 ( 2.1, NE )	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 2.1, NE )	1.10 (0.44, 2.71)	0.8413	
	Gender							0.6099
	male	24/ 42 ( 57.1)	3.1 ( 1.9, NE )	22/ 46 ( 47.8)	NE ( 1.9, NE )	1.33 (0.74, 2.37)	0.3374	
	female	15/ 26 ( 57.7)	2.1 ( 1.5, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 5.9, NE )	1.71 (0.76, 3.81)	0.1822	
	B-Symptom Fever							0.7043
	yes	3/ 4 ( 75.0)	2.8 ( 0.9, 4.7)	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.0, NE )	1.78 (0.29, 11.0)	0.5269	
	no	36/ 64 ( 56.3)	3.1 ( 1.9, NE )	30/ 69 ( 43.5)	NE ( 5.8, NE )	1.42 (0.87, 2.30)	0.1548	
	B-Symptom Night Sweat							0.0720
	yes	19/ 28 ( 67.9)	1.9 ( 1.1, 4.7)	21/ 30 ( 70.0)	1.6 ( 1.1, 5.9)	0.96 (0.52, 1.79)	0.9227	
	no	20/ 40 ( 50.0)	5.1 ( 2.1, NE )	11/ 42 ( 26.2)	NE ( NE , NE )	2.31 (1.11, 4.84)	0.0219	
	B-Symptom Weight Loss							0.1487
	yes	5/ 9 ( 55.6)	9.3 ( 1.9, NE )	8/ 13 ( 61.5)	1.6 ( 1.0, NE )	0.74 (0.24, 2.28)	0.6244	
	no	34/ 59 ( 57.6)	2.8 ( 1.9, NE )	24/ 59 ( 40.7)	NE ( 5.8, NE )	1.70 (1.01, 2.87)	0.0448	
	Race Group 2							NE
	white	33/ 59 ( 55.9)	3.1 ( 1.9, NE )	31/ 67 ( 46.3)	NE ( 2.8, NE )	1.32 (0.81, 2.16)	0.2621	
	TLS risk category							0.1064
	low	10/ 14 ( 71.4)	2.5 ( 1.9, 14.8)	10/ 12 ( 83.3)	1.4 ( 1.0, 5.9)	0.61 (0.25, 1.49)	0.2779	
	medium	26/ 49 ( 53.1)	3.3 ( 1.9, NE )	19/ 52 ( 36.5)	NE ( NE , NE )	1.74 (0.96, 3.15)	0.0630	
	high	3/ 5 ( 60.0)	1.2 ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.2, NE )	2.04 (0.40, 10.3)	0.4025	
	CIRS-Score							0.9877
	<= 6	5/ 10 ( 50.0)	4.7 ( 1.5, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.9, NE )	1.40 (0.42, 4.61)	0.5790	
	> 6	34/ 58 ( 58.6)	2.8 ( 1.9, NE )	26/ 56 ( 46.4)	NE ( 2.8, NE )	1.43 (0.86, 2.39)	0.1619	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9675
	< 70 mL/min	22/ 41 ( 53.7)	4.7 ( 2.1, NE )	15/ 40 ( 37.5)	NE ( 5.8, NE )	1.57 (0.81, 3.03)	0.1740	
	>= 70 mL/min	17/ 26 ( 65.4)	1.8 ( 1.2, NE )	17/ 32 ( 53.1)	8.1 ( 1.3, NE )	1.47 (0.75, 2.89)	0.2522	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	2.0 ( 1.0, NE )	4/ 7 ( 57.1)	5.8 ( 1.8, NE )	1.96 (0.43, 8.87)	0.3750	0.3066	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	3.8 ( 2.0, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.1, NE )	1.63 (0.41, 6.56)	0.4704		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.3, NE )	9/ 17 ( 52.9)	5.9 ( 1.1, NE )	0.64 (0.20, 2.07)	0.4499		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	27/ 38 ( 71.1)	1.9 ( 1.6, 4.7)	11/ 29 ( 37.9)	NE ( 6.7, NE )	2.38 (1.18, 4.83)	0.0124		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	22/ 39 ( 56.4)	2.8 ( 1.6, NE )	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 1.9, NE )	1.45 (0.74, 2.84)	0.2609		0.9540
	> 3.5 mg/L	17/ 28 ( 60.7)	2.8 ( 1.9, NE )	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 1.9, NE )	1.55 (0.79, 3.05)	0.1981		
	ECOG Performance Status								
0	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 1.9, NE )	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	1.73 (0.76, 3.94)	0.1841	0.3941		
1	22/ 36 ( 61.1)	2.1 ( 1.3, NE )	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 1.8, NE )	1.35 (0.65, 2.79)	0.4049			
>=2	6/ 8 ( 75.0)	1.9 ( 1.1, 5.1)	9/ 11 ( 81.8)	1.1 ( 1.0, 9.5)	0.72 (0.25, 2.06)	0.5409			
Binet Stage									
Stage A	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.9, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.8, NE )	0.98 (0.34, 2.83)	0.9907	0.5468		
Stage B	16/ 23 ( 69.6)	1.9 ( 1.1, 2.8)	13/ 20 ( 65.0)	1.8 ( 1.1, NE )	1.16 (0.56, 2.41)	0.6965			
Stage C	17/ 32 ( 53.1)	4.7 ( 2.1, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	1.99 (0.93, 4.26)	0.0704			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	6/ 6 (100.0)	1.5 ( 1.1, 2.8)	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	3.96 (0.96, 16.4)	0.0408	0.5106		
Central and Eastern Europe	12/ 20 ( 60.0)	3.0 ( 1.2, NE )	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	1.22 (0.55, 2.67)	0.6057			
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	1.7 ( 1.3, 2.0)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.9, NE )	67E7 (0.00, Inf)	0.0389			
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 3.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	1.72 (0.24, 12.2)	0.5836			
Western Europe	17/ 34 ( 50.0)	14.8 ( 1.9, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 1.9, NE )	1.16 (0.55, 2.43)	0.7045			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	18/ 29 ( 62.1)	1.9 ( 1.2, NE )	17/ 34 ( 50.0)	5.9 ( 1.5, NE )	1.33 (0.68, 2.58)	0.3761	0.9819		
>=3 and <6 years	9/ 17 ( 52.9)	5.1 ( 1.9, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.9, NE )	1.54 (0.57, 4.15)	0.3779			
>= 6 years	12/ 22 ( 54.5)	4.7 ( 1.9, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.6, NE )	1.44 (0.59, 3.54)	0.4185			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	24/ 47 ( 51.1)	28.0 ( 2.1, NE )	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 2.3, NE )	1.17 ( 0.66, 2.09)	0.5803	0.9699
>= 75 years	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 1.2, NE )	9/ 23 ( 39.1)	NE ( 2.1, NE )	1.10 ( 0.42, 2.85)	0.8554		
	Gender							
	male	21/ 42 ( 50.0)	28.0 ( 1.9, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 2.3, NE )	1.15 ( 0.63, 2.10)	0.6689	0.8767
female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 1.3, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 1.9, NE )	1.25 ( 0.53, 2.94)	0.5757		
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	9.1 ( 0.9, 17.3)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	4.71 ( 0.46, 48.2)	0.1573	0.1972
no	29/ 64 ( 45.3)	NE ( 2.5, NE )	30/ 69 ( 43.5)	NE ( 4.7, NE )	1.09 ( 0.65, 1.82)	0.7215		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	17/ 28 ( 60.7)	2.9 ( 1.1, NE )	22/ 30 ( 73.3)	1.8 ( 1.0, 4.7)	0.76 ( 0.40, 1.43)	0.4073	0.0548
no	15/ 40 ( 37.5)	NE ( 2.5, NE )	9/ 42 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	2.07 ( 0.90, 4.73)	0.0782		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	28.0 ( 1.3, 28.0)	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.0, NE )	0.98 ( 0.27, 3.49)	0.9978	0.6012
no	28/ 59 ( 47.5)	NE ( 2.1, NE )	25/ 59 ( 42.4)	NE (11.1, NE )	1.25 ( 0.73, 2.15)	0.4071		
	Race Group 2							
	white	27/ 59 ( 45.8)	28.0 ( 2.5, NE )	31/ 67 ( 46.3)	NE ( 2.3, NE )	1.01 ( 0.60, 1.69)	0.9563	NE
	TLS risk category							
	low	4/ 14 ( 28.6)	28.0 ( NE , NE )	8/ 12 ( 66.7)	1.9 ( 1.1, NE )	0.38 ( 0.12, 1.28)	0.1119	0.0815
	medium	26/ 49 ( 53.1)	3.4 ( 1.9, NE )	21/ 52 ( 40.4)	NE (12.0, NE )	1.51 ( 0.85, 2.69)	0.1524	
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 2.3, NE )	2.01 ( 0.28, 14.4)	0.4818		
	CIRS-Score							
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	17.3 ( 2.5, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	2.50 ( 0.55, 11.4)	0.2123	0.3182
> 6	28/ 58 ( 48.3)	28.0 ( 1.9, NE )	28/ 56 ( 50.0)	17.1 ( 2.1, NE )	1.03 ( 0.61, 1.74)	0.8936		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	18/ 41 ( 43.9)	28.0 ( 2.9, NE )	13/ 40 ( 32.5)	NE ( NE , NE )	1.52 ( 0.74, 3.12)	0.2337	0.4693
	>= 70 mL/min	14/ 26 ( 53.8)	2.3 ( 1.1, NE )	18/ 32 ( 56.3)	11.1 ( 1.8, NE )	1.04 ( 0.52, 2.10)	0.9002	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.6818
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	0.87 ( 0.08, 9.60)	0.9073	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.9, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.1, NE )	0.89 ( 0.21, 3.75)	0.8764	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.2, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 1.9, NE )	0.84 ( 0.25, 2.81)	0.7805	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	24/ 38 ( 63.2)	2.1 ( 1.1, 28.0)	14/ 29 ( 48.3)	NE ( 1.2, NE )	1.54 ( 0.79, 2.99)	0.1833	
	Serum beta2-microglobulin							0.3167
	<= 3.5 mg/L	17/ 39 ( 43.6)	NE ( 2.5, NE )	15/ 32 ( 46.9)	NE ( 1.9, NE )	0.96 ( 0.48, 1.92)	0.9272	
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	17.3 ( 1.2, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 11.1, NE )	1.59 ( 0.77, 3.25)	0.2003	
	ECOG Performance Status							0.1389
	0	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 12.0, NE )	0.73 ( 0.30, 1.78)	0.4786	
	1	19/ 36 ( 52.8)	3.4 ( 1.2, NE )	7/ 23 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	2.10 ( 0.88, 5.02)	0.0844	
	>=2	6/ 8 ( 75.0)	1.9 ( 1.1, 28.0)	9/ 11 ( 81.8)	1.1 ( 1.0, 11.1)	0.59 ( 0.20, 1.78)	0.3579	
	Binet Stage							0.6113
	Stage A	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.3, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 1.9, NE )	1.33 ( 0.44, 3.95)	0.5847	
	Stage B	12/ 23 ( 52.2)	28.0 ( 1.1, NE )	12/ 20 ( 60.0)	1.8 ( 1.1, NE )	0.86 ( 0.39, 1.92)	0.7261	
	Stage C	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 2.5, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE ( 17.1, NE )	1.47 ( 0.68, 3.19)	0.3222	
	Region							0.9979
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 12.0, NE )	1.10 ( 0.25, 4.93)	0.9006	
	Central and Eastern Europe	13/ 20 ( 65.0)	2.4 ( 1.1, NE )	14/ 26 ( 53.8)	6.6 ( 1.0, NE )	1.20 ( 0.56, 2.57)	0.5696	
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	1.3 ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.8, NE )	1.49 ( 0.25, 8.99)	0.6722		
Western Europe	12/ 34 ( 35.3)	NE ( 7.6, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 3.9, NE )	1.02 ( 0.44, 2.35)	0.9764		
Time from first diagnosis to randomisation							0.8929	
< 3 years	14/ 29 ( 48.3)	28.0 ( 1.3, NE )	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 1.9, NE )	1.03 ( 0.50, 2.12)	0.8753		
>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 1.9, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 17.1, NE )	1.44 ( 0.48, 4.28)	0.5177		
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	17.3 ( 1.2, NE )	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 1.8, NE )	1.21 ( 0.50, 2.91)	0.6725		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.9099
	< 75 years	23/ 47 ( 48.9)	29.3 ( 3.0, NE )	21/ 49 ( 42.9)	NE ( 3.9, NE )	1.07 (0.59, 1.94)	0.8091	
	>= 75 years	10/ 21 ( 47.6)	14.6 ( 6.0, NE )	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 1.9, NE )	1.01 (0.43, 2.39)	0.9704	
	Gender							0.2510
	male	20/ 42 ( 47.6)	29.3 ( 7.4, NE )	17/ 46 ( 37.0)	NE (19.4, NE )	1.31 (0.68, 2.50)	0.4135	
	female	13/ 26 ( 50.0)	14.6 ( 3.0, NE )	15/ 26 ( 57.7)	3.9 ( 1.9, NE )	0.74 (0.35, 1.55)	0.4244	
	B-Symptom Fever							0.2058
	yes	1/ 4 ( 25.0)	29.3 ( NE , NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.0, NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.0925	
	no	32/ 64 ( 50.0)	14.6 ( 6.0, NE )	30/ 69 ( 43.5)	NE ( 5.9, NE )	1.14 (0.69, 1.88)	0.6003	
	B-Symptom Night Sweat							0.0718
	yes	14/ 28 ( 50.0)	29.3 ( 2.9, NE )	18/ 30 ( 60.0)	2.8 ( 1.1, NE )	0.61 (0.30, 1.25)	0.1821	
	no	19/ 40 ( 47.5)	20.3 ( 6.0, NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	1.60 (0.80, 3.20)	0.1781	
	B-Symptom Weight Loss							0.4085
	yes	4/ 9 ( 44.4)	7.4 ( 1.3, NE )	8/ 13 ( 61.5)	2.8 ( 1.4, NE )	0.68 (0.20, 2.25)	0.5258	
	no	29/ 59 ( 49.2)	29.3 ( 7.5, NE )	24/ 59 ( 40.7)	NE (12.7, NE )	1.18 (0.69, 2.03)	0.5391	
	Race Group 2							NE
	white	27/ 59 ( 45.8)	29.3 ( 7.4, NE )	31/ 67 ( 46.3)	NE ( 3.9, NE )	0.90 (0.54, 1.52)	0.7095	
	TLS risk category							0.1726
low	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	8/ 12 ( 66.7)	1.4 ( 1.0, NE )	0.39 (0.14, 1.14)	0.0772		
medium	25/ 49 ( 51.0)	20.3 ( 7.5, NE )	22/ 52 ( 42.3)	NE (12.7, NE )	1.22 (0.69, 2.17)	0.4846		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2.11 (0.29, 15.1)	0.4463		
CIRS-Score							0.9046	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	29.3 ( 2.0, NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 3.1, NE )	0.95 (0.23, 3.99)	0.9430		
> 6	30/ 58 ( 51.7)	14.6 ( 6.0, NE )	27/ 56 ( 48.2)	NE ( 2.8, NE )	1.04 (0.62, 1.75)	0.8745		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5343	
< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	20.3 ( 7.4, NE )	16/ 40 ( 40.0)	NE ( 3.9, NE )	1.19 (0.62, 2.30)	0.5994		
>= 70 mL/min	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 1.9, NE )	16/ 32 ( 50.0)	19.4 ( 1.9, NE )	0.88 (0.42, 1.86)	0.7426		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GCLb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.2, NE )	0.51 (0.05, 4.90)	0.5503	0.7957	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	20.3 ( 3.0, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 2.8, NE )	2.13 (0.47, 9.54)	0.3124		
	Not Del(11p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	6/ 11 ( 54.5)	13.6 ( 1.3, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 1.4, NE )	1.13 (0.39, 3.25)	0.8246		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	21/ 38 ( 55.3)	12.2 ( 2.2, NE )	14/ 29 ( 48.3)	19.4 ( 3.1, NE )	1.15 (0.58, 2.25)	0.6838		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	19/ 39 ( 48.7)	20.3 ( 7.5, NE )	16/ 32 ( 50.0)	20.5 ( 2.8, NE )	0.90 (0.46, 1.75)	0.7718		0.5283
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	29.3 ( 1.9, NE )	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 2.8, NE )	1.20 (0.59, 2.47)	0.6213		
	ECOG Performance Status								
0	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 7.5, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 5.9, NE )	1.04 (0.47, 2.32)	0.9176	0.3212		
1	18/ 36 ( 50.0)	20.3 ( 3.0, NE )	8/ 23 ( 34.8)	NE (12.7, NE )	1.45 (0.63, 3.33)	0.3820			
>=2	5/ 8 ( 62.5)	7.4 ( 2.9, NE )	9/ 11 ( 81.8)	1.9 ( 1.0, 3.9)	0.43 (0.14, 1.31)	0.1345			
Binet Stage									
Stage A	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.9, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.9, NE )	1.03 (0.35, 2.96)	0.9452	0.9946		
Stage B	12/ 23 ( 52.2)	14.6 ( 7.4, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.4, NE )	1.07 (0.45, 2.55)	0.8640			
Stage C	15/ 32 ( 46.9)	29.3 ( 6.0, NE )	15/ 33 ( 45.5)	NE ( 3.1, NE )	1.03 (0.50, 2.12)	0.9250			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	29.3 ( 1.2, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (19.4, NE )	1.65 (0.26, 10.5)	0.5897	0.1429		
Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 3.0, NE )	15/ 26 ( 57.7)	2.8 ( 1.0, NE )	0.57 (0.25, 1.31)	0.1954			
Latin America	4/ 4 (100.0)	1.2 ( 1.1, 13.6)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.9, NE )	6.29 (0.67, 58.7)	0.0690			
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.2, NE )	5/ 8 ( 62.5)	11.6 ( 1.4, NE )	0.59 (0.11, 3.07)	0.5269			
Western Europe	15/ 34 ( 44.1)	NE ( 3.0, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 3.9, NE )	1.47 (0.64, 3.35)	0.3610			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	15/ 29 ( 51.7)	7.8 ( 1.9, NE )	17/ 34 ( 50.0)	5.9 ( 1.2, NE )	0.89 (0.44, 1.77)	0.7443	0.6756		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.9, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (19.4, NE )	1.59 (0.55, 4.59)	0.3864			
>= 6 years	10/ 22 ( 45.5)	29.3 (13.6, NE )	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 2.8, NE )	0.89 (0.35, 2.23)	0.7979			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 20.6)	12 ( 16.7)
	Number of censored subjects, n (%)	54 ( 79.4)	60 ( 83.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( 5.8, NE )	NE (20.1, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	82.83 (73.57, 92.08)	90.00 (82.96, 97.03)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.17 (71.55, 90.79)	87.07 (79.18, 94.96)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.17 (71.55, 90.79)	84.04 (75.38, 92.70)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	77.72 (67.38, 88.05)	82.42 (73.37, 91.48)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	77.72 (67.38, 88.05)	82.42 (73.37, 91.48)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.354	
	95% CI	0.622, 2.945	
	p-value	0.4433	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.341	
	95% CI	0.620, 2.900	
	p-value	0.4548	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	29 ( 42.6)	28 ( 38.9)
	Number of censored subjects, n (%)	39 ( 57.4)	44 ( 61.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.7 ( 1.6, 13.1)	3.7 ( 2.0, 17.1)
	Median (95% CI)	29.2 (19.4, NE )	NE (17.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	68.18 (56.92, 79.44)	67.13 (56.11, 78.16)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	63.42 (51.74, 75.11)	65.67 (54.52, 76.82)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	61.84 (50.04, 73.64)	61.09 (49.58, 72.61)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	58.40 (46.33, 70.47)	59.56 (47.96, 71.17)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.10 (31.06, 65.13)	59.56 (47.96, 71.17)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.092	
	95% CI	0.639, 1.867	
	p-value	0.7466	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.130	
	95% CI	0.672, 1.900	
	p-value	0.6456	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 26.5)	28 ( 38.9)
	Number of censored subjects, n (%)	50 ( 73.5)	44 ( 61.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	18.2 ( 4.3, NE )	6.5 ( 3.5, 18.5)
	Median (95% CI)	31.0 (31.0, NE )	NE (19.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (31.0, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	83.07 (73.94, 92.20)	76.00 (66.04, 85.95)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	76.55 (66.14, 86.96)	65.90 (54.80, 76.99)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	76.55 (66.14, 86.96)	64.40 (53.18, 75.63)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	74.81 (64.09, 85.53)	59.67 (48.05, 71.28)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	71.41 (59.28, 83.54)	59.67 (48.05, 71.28)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.619	
	95% CI	0.326, 1.174	
	p-value	0.1386	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.663	
	95% CI	0.367, 1.199	
	p-value	0.1705	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.9046
	< 75 years	7/ 47 ( 14.9)	NE ( NE , NE )	5/ 49 ( 10.2)	NE ( NE , NE )	1.43 (0.45, 4.52)	0.5371	
	>= 75 years	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 4.8, NE )	7/ 23 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.53, 4.38)	0.4282	
	Gender							0.1563
	male	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	6/ 46 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	2.08 (0.76, 5.72)	0.1478	
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.18, 2.29)	0.4932	
	B-Symptom Fever							0.9913
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	12/ 64 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	12/ 69 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.52, 2.59)	0.7088	
	B-Symptom Night Sweat							0.1927
	yes	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	3/ 30 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2.68 (0.69, 10.4)	0.1370	
	no	7/ 40 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	9/ 42 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	0.89 (0.33, 2.39)	0.8162	
	B-Symptom Weight Loss							0.8700
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.21, 10.9)	0.6695	
	no	12/ 59 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	10/ 59 ( 16.9)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.56, 3.02)	0.5354	
	Race Group 2							NE
	white	12/ 59 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	11/ 67 ( 16.4)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.58, 3.00)	0.4994	
	TLS risk category							0.7876
	low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.11, 5.47)	0.7929	
	medium	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	8/ 52 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.78 (0.73, 4.36)	0.2000	
	high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE)	NE	NE	
	CIRS-Score							0.5790
	<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.36 (0.33, 17.1)	0.3799	
	> 6	12/ 58 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	10/ 56 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	1.21 (0.52, 2.81)	0.6524	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9474
	< 70 mL/min	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	7/ 40 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.52, 3.72)	0.5172	
	>= 70 mL/min	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	5/ 32 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.38, 4.48)	0.6792	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9068
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.96 (0.18, 47.8)	0.4229	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.5, NE )	0.75 (0.14, 4.10)	0.7378	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	12/Del(13q)	8/ 38 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	5/ 29 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.42, 3.92)	0.6638	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	7/ 39 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	6/ 32 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	1.03 (0.35, 3.08)	0.9548	0.5279
	> 3.5 mg/L	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	6/ 38 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	1.71 (0.57, 5.08)	0.3310	
ECOG Performance Status	0	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	0.70 (0.22, 2.27)	0.5502	0.5132
	1	8/ 36 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	2.01 (0.53, 7.58)	0.2942	
	>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Binet Stage	Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	0.99 (0.17, 5.91)	0.9894	0.9494
	Stage B	2/ 23 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	0/ 20 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Stage C	10/ 32 ( 31.3)	NE (19.5, NE )	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	1.37 (0.55, 3.36)	0.4952	
Region	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	19.5 (18.2, NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.8603
	Central and Eastern Europe	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.16, 2.55)	0.5221	
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.8, NE )	NE	NE	
	US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 5.8, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	0.91 (0.08, 10.0)	0.9358	
Western Europe	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	3/ 26 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	1.97 (0.51, 7.62)	0.3183		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	4/ 34 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.19, 3.87)	0.8506	0.3242
	>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.25, 3.54)	0.9373	
	>= 6 years	7/ 22 ( 31.8)	NE (19.5, NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	3.67 (0.76, 17.7)	0.0822	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							0.7091
	< 75 years	19/ 47 ( 40.4)	NE (19.4, NE )	16/ 49 ( 32.7)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.64, 2.41)	0.5330	
	>= 75 years	10/ 21 ( 47.6)	27.7 ( 2.9, NE )	12/ 23 ( 52.2)	17.1 ( 2.1, NE )	1.00 (0.43, 2.32)	0.9978	
	Gender							0.0859
	male	19/ 42 ( 45.2)	29.2 ( 7.6, NE )	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	1.59 (0.81, 3.13)	0.1765	
	female	10/ 26 ( 38.5)	27.7 ( 7.1, NE )	13/ 26 ( 50.0)	4.8 ( 2.1, NE )	0.58 (0.25, 1.33)	0.1976	
	B-Symptom Fever							0.9749
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.9, NE )	1.13 (0.10, 12.8)	0.9237	
	no	27/ 64 ( 42.2)	29.2 (19.4, NE )	27/ 69 ( 39.1)	NE (17.1, NE )	1.12 (0.66, 1.91)	0.6804	
	B-Symptom Night Sweat							0.6328
	yes	12/ 28 ( 42.9)	29.2 (10.5, NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE (19.8, NE )	1.32 (0.57, 3.05)	0.5169	
	no	17/ 40 ( 42.5)	NE ( 5.6, NE )	18/ 42 ( 42.9)	NE ( 3.9, NE )	1.01 (0.52, 1.97)	0.9701	
	B-Symptom Weight Loss							0.6363
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 3.8, NE )	1.47 (0.37, 5.87)	0.5864	
	no	25/ 59 ( 42.4)	29.2 (13.1, NE )	24/ 59 ( 40.7)	NE (17.1, NE )	1.07 (0.61, 1.88)	0.8048	
	Race Group 2							NE
	white	26/ 59 ( 44.1)	29.2 (13.1, NE )	25/ 67 ( 37.3)	NE (19.8, NE )	1.24 (0.72, 2.15)	0.4401	
	TLS risk category							0.9286
	low	7/ 14 ( 50.0)	27.7 ( 2.1, 27.7)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.9, NE )	1.26 (0.39, 4.04)	0.6977	
medium	21/ 49 ( 42.9)	NE (10.5, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE (17.1, NE )	1.11 (0.60, 2.04)	0.7456		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE (15.0, NE )	0.84 (0.09, 8.28)	0.8845		
CIRS-Score							0.3512	
<= 6	5/ 10 ( 50.0)	3.7 ( 1.6, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE (17.1, NE )	1.83 (0.55, 6.14)	0.3187		
> 6	24/ 58 ( 41.4)	NE (19.4, NE )	22/ 56 ( 39.3)	NE (15.0, NE )	1.04 (0.58, 1.85)	0.9031		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6899	
< 70 mL/min	19/ 41 ( 46.3)	27.7 ( 3.9, NE )	16/ 40 ( 40.0)	NE (15.0, NE )	1.28 (0.65, 2.48)	0.4723		
>= 70 mL/min	10/ 26 ( 38.5)	NE (10.5, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 6.0, NE )	1.00 (0.43, 2.31)	0.9917		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDAI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (13.1, NE )	5/ 7 ( 71.4)	17.1 ( 3.9, NE )	0.44 (0.05, 3.82)	0.4457	0.7876	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	24.0 ( 1.6, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.1, NE )	1.16 (0.31, 4.33)	0.8243		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.1, NE )	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 3.9, NE )	1.26 (0.34, 4.69)	0.7322		
	12/Del (13q)								
	Del (13q)	15/ 38 ( 39.5)	29.2 (10.5, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE (17.1, NE )	1.17 (0.53, 2.61)	0.7025		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	18/ 39 ( 46.2)	29.2 ( 4.8, NE )	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 3.9, NE )	1.23 (0.60, 2.52)	0.5696		
	> 3.5 mg/L	11/ 28 ( 39.3)	NE (24.0, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (17.1, NE )	1.01 (0.46, 2.23)	0.9803		
	ECOG Performance Status								
	0	11/ 24 ( 45.8)	27.7 ( 7.1, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (15.0, NE )	1.25 (0.57, 2.75)	0.5852		
	1	13/ 36 ( 36.1)	29.2 (29.2, NE )	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 4.7, NE )	0.74 (0.33, 1.65)	0.4585		
	>=2	5/ 8 ( 62.5)	15.8 ( 1.1, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 3.8, NE )	2.97 (0.71, 12.5)	0.1183		
	Binet Stage								
	Stage A	4/ 13 ( 30.8)	29.2 (29.2, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 4.7, NE )	0.81 (0.23, 2.78)	0.7287		
	Stage B	8/ 23 ( 34.8)	NE ( 7.6, NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2.01 (0.60, 6.69)	0.2451		
	Stage C	17/ 32 ( 53.1)	24.0 ( 3.7, NE )	17/ 33 ( 51.5)	15.0 ( 3.1, NE )	1.01 (0.51, 1.97)	0.9867		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	13.1 ( 3.7, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 3.7, NE )	2.20 (0.37, 13.3)	0.3771		
	Central and Eastern Europe	6/ 20 ( 30.0)	NE (29.2, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 4.7, NE )	0.64 (0.24, 1.74)	0.3773		
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 3 (100.0)	2.0 ( 1.8, 3.9)	NE	NE		
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	27.7 ( 1.2, 27.7)	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 4.8, NE )	1.81 (0.25, 13.3)	0.5530		
Western Europe	18/ 34 ( 52.9)	10.5 ( 4.7, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE (15.0, NE )	1.57 (0.72, 3.42)	0.2461			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	14/ 29 ( 48.3)	27.7 ( 5.6, NE )	11/ 34 ( 32.4)	NE (19.8, NE )	1.74 (0.79, 3.85)	0.1642			
>=3 and <6 years	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 7.1, NE )	10/ 18 ( 55.6)	4.7 ( 2.0, NE )	0.45 (0.15, 1.32)	0.1358			
>= 6 years	10/ 22 ( 45.5)	29.2 ( 3.9, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (17.1, NE )	1.61 (0.59, 4.44)	0.3506			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.8057
	< 75 years	9/ 47 ( 19.1)	NE ( NE , NE )	14/ 49 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.27, 1.46)	0.2740	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	27.7 ( 9.3, 31.0)	14/ 23 ( 60.9)	8.5 ( 4.9, NE )	0.74 (0.32, 1.72)	0.4848	
	Gender							0.3293
	male	11/ 42 ( 26.2)	NE ( NE , NE )	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.38, 1.82)	0.6486	
	female	7/ 26 ( 26.9)	31.0 (27.7, 31.0)	13/ 26 ( 50.0)	23.2 ( 4.8, NE )	0.47 (0.19, 1.18)	0.0986	
	B-Symptom Fever							0.9847
	yes	2/ 4 ( 50.0)	3.8 ( 2.8, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	16/ 64 ( 25.0)	31.0 (31.0, NE )	28/ 69 ( 40.6)	NE (19.8, NE )	0.59 (0.32, 1.08)	0.0849	
	B-Symptom Night Sweat							0.1839
	yes	10/ 28 ( 35.7)	NE (10.5, NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE (18.5, NE )	1.02 (0.43, 2.40)	0.9744	
	no	8/ 40 ( 20.0)	31.0 (31.0, NE )	17/ 42 ( 40.5)	NE (10.3, NE )	0.46 (0.20, 1.08)	0.0668	
	B-Symptom Weight Loss							0.8976
	yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.05, 5.11)	0.5760	
	no	17/ 59 ( 28.8)	31.0 (31.0, NE )	25/ 59 ( 42.4)	NE (10.3, NE )	0.64 (0.35, 1.19)	0.1564	
	Race Group 2							NE
	white	15/ 59 ( 25.4)	NE ( NE , NE )	25/ 67 ( 37.3)	NE (23.2, NE )	0.66 (0.35, 1.25)	0.1995	
	TLS risk category							0.7813
	low	4/ 14 ( 28.6)	27.7 ( NE , NE )	7/ 12 ( 58.3)	13.5 ( 2.8, NE )	0.49 (0.14, 1.70)	0.2520	
	medium	14/ 49 ( 28.6)	31.0 (31.0, NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE ( NE , NE )	0.79 (0.39, 1.58)	0.5018	
	high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 9.3, NE )	NE	NE	
	CIRS-Score							0.9909
	<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 6.5, NE )	0.67 (0.13, 3.31)	0.6184	
	> 6	16/ 58 ( 27.6)	31.0 (31.0, NE )	22/ 56 ( 39.3)	NE (19.8, NE )	0.66 (0.35, 1.27)	0.2110	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5395
	< 70 mL/min	14/ 41 ( 34.1)	31.0 (27.7, NE )	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 9.3, NE )	0.74 (0.37, 1.48)	0.3886	
	>= 70 mL/min	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.48 (0.15, 1.53)	0.2030	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	9.3 ( 4.9, NE )	0.40 (0.05, 3.44)	0.3874	0.8887
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.2, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE )	0.76 (0.14, 4.16)	0.7509	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 11 ( 18.2)	31.0 ( NE , NE )	6/ 17 ( 35.3)	NE (18.5, NE )	0.21 (0.02, 1.73)	0.1084	
	12/Del(13q)							
Del (13q)	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	9/ 29 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	0.74 (0.29, 1.87)	0.5245		
Serum beta2-microglobulin	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	12/ 39 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	11/ 32 ( 34.4)	NE (23.2, NE )	0.89 (0.39, 2.01)	0.7770	0.3368
> 3.5 mg/L	6/ 28 ( 21.4)	NE (31.0, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE (15.0, NE )	0.49 (0.19, 1.27)	0.1349		
ECOG Performance Status	ECOG Performance Status							
	0	7/ 24 ( 29.2)	NE (27.7, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 8.5, NE )	0.63 (0.26, 1.55)	0.3098	0.0186
	1	7/ 36 ( 19.4)	31.0 (31.0, NE )	12/ 23 ( 52.2)	19.8 ( 6.8, NE )	0.29 (0.11, 0.77)	0.0083	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	8.4 ( 2.8, NE )	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	8.62 (0.96, 77.6)	0.0213	
Binet Stage	Binet Stage							
	Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 9.3, NE )	0.45 (0.09, 2.23)	0.3160	0.8916
	Stage B	5/ 23 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (23.2, NE )	0.76 (0.23, 2.49)	0.6475	
	Stage C	11/ 32 ( 34.4)	31.0 (27.7, NE )	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 4.9, NE )	0.66 (0.31, 1.43)	0.2868	
Region	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	18.2 ( 9.5, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 8.3, NE )	1.52 (0.30, 7.57)	0.6079	0.3388
	Central and Eastern Europe	6/ 20 ( 30.0)	31.0 (31.0, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE (19.8, NE )	0.76 (0.27, 2.16)	0.6093	
	Latin America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.3, NE )	3/ 3 (100.0)	2.8 ( 2.0, 23.2)	0.13 (0.01, 1.34)	0.0476	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	27.7 ( 2.1, 27.7)	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 5.6, NE )	1.24 (0.20, 7.62)	0.8141	
Western Europe	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 9.3, NE )	0.46 (0.17, 1.26)	0.1201		
Time from first diagnosis to randomisation	Time from first diagnosis to randomisation							
	< 3 years	6/ 29 ( 20.7)	NE (27.7, NE )	10/ 34 ( 29.4)	NE ( NE , NE )	0.70 (0.26, 1.94)	0.4942	0.6261
	>=3 and <6 years	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 8.4, NE )	10/ 18 ( 55.6)	7.9 ( 4.2, NE )	0.46 (0.16, 1.36)	0.1522	
	>= 6 years	7/ 22 ( 31.8)	31.0 (10.5, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE (18.5, NE )	0.97 (0.34, 2.78)	0.9582	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	31 ( 45.6)	27 ( 37.5)
	Number of censored subjects, n (%)	37 ( 54.4)	45 ( 62.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.1, 2.1)	1.6 ( 1.1, 8.3)
	Median (95% CI)	NE ( 2.5, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	66.22 (55.22, 77.23)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	63.34 (52.12, 74.57)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	63.34 (52.12, 74.57)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	61.72 (50.34, 73.10)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	61.72 (50.34, 73.10)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.361	
	95% CI	0.792, 2.340	
	p-value	0.2551	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.303	
	95% CI	0.777, 2.184	
	p-value	0.3084	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	26 ( 38.2)	28 ( 38.9)
	Number of censored subjects, n (%)	42 ( 61.8)	44 ( 61.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.1, 7.6)	1.9 ( 1.1, 4.7)
	Median (95% CI)	NE ( 7.6, NE )	NE (19.4, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	63.39 (51.69, 75.10)	63.83 (52.72, 74.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.73 (49.88, 73.57)	63.83 (52.72, 74.94)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	60.01 (48.03, 71.99)	62.38 (51.16, 73.60)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	60.01 (48.03, 71.99)	60.78 (49.42, 72.14)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	60.01 (48.03, 71.99)	60.78 (49.42, 72.14)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.989	
	95% CI	0.568, 1.724	
	p-value	0.9773	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.005	
	95% CI	0.589, 1.714	
	p-value	0.9718	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 39.7)	27 ( 37.5)
	Number of censored subjects, n (%)	41 ( 60.3)	45 ( 62.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.2, 16.6)	2.1 ( 1.3, 10.4)
	Median (95% CI)	NE (16.6, NE)	NE (22.1, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	68.34 (57.12, 79.57)	67.61 (56.71, 78.50)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	66.72 (55.31, 78.12)	63.23 (51.97, 74.49)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	61.75 (49.89, 73.61)	63.23 (51.97, 74.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	61.75 (49.89, 73.61)	61.42 (49.94, 72.91)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	52.10 (35.99, 68.21)	61.42 (49.94, 72.91)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.980	
	95% CI	0.558, 1.720	
	p-value	0.9557	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.045	
	95% CI	0.613, 1.783	
	p-value	0.8671	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.4187
	< 75 years	25/ 47 ( 53.2)	4.9 ( 1.9, NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 8.3, NE )	1.48 (0.81, 2.68)	0.1946	
	>= 75 years	6/ 21 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	8/ 23 ( 34.8)	NE ( 3.9, NE )	0.87 (0.30, 2.52)	0.8010	
	Gender							0.6279
	male	18/ 42 ( 42.9)	NE ( 2.8, NE )	18/ 46 ( 39.1)	NE ( 7.4, NE )	1.18 (0.62, 2.28)	0.6149	
	female	13/ 26 ( 50.0)	5.7 ( 1.8, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE (20.3, NE )	1.53 (0.65, 3.58)	0.3160	
	B-Symptom Fever							0.9182
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.0, 4.7)	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.0, NE )	1.24 (0.20, 7.55)	0.8123	
	no	28/ 64 ( 43.8)	NE ( 2.8, NE )	25/ 69 ( 36.2)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.74, 2.19)	0.3681	
	B-Symptom Night Sweat							0.1944
	yes	15/ 28 ( 53.6)	2.8 ( 1.6, NE )	17/ 30 ( 56.7)	4.9 ( 1.2, NE )	0.95 (0.47, 1.90)	0.9036	
	no	16/ 40 ( 40.0)	NE ( 3.9, NE )	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	1.88 (0.85, 4.15)	0.1110	
	B-Symptom Weight Loss							0.0847
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 1.9, NE )	7/ 13 ( 53.8)	1.6 ( 1.0, NE )	0.48 (0.12, 1.85)	0.2854	
	no	28/ 59 ( 47.5)	NE ( 2.1, NE )	20/ 59 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	1.62 (0.91, 2.88)	0.0951	
	Race Group 2							NE
	white	26/ 59 ( 44.1)	NE ( 2.8, NE )	26/ 67 ( 38.8)	NE (20.3, NE )	1.19 (0.69, 2.04)	0.5337	
	TLS risk category							0.1515
	low	7/ 14 ( 50.0)	5.7 ( 1.9, NE )	8/ 12 ( 66.7)	1.5 ( 1.0, NE )	0.53 (0.19, 1.49)	0.2252	
	medium	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 2.1, NE )	16/ 52 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	1.69 (0.89, 3.23)	0.1045	
	high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.2, NE )	1.14 (0.19, 6.86)	0.8961	
	CIRS-Score							0.8270
	<= 6	5/ 10 ( 50.0)	4.7 ( 1.5, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 2.1, NE )	1.46 (0.44, 4.84)	0.5290	
	> 6	26/ 58 ( 44.8)	NE ( 2.5, NE )	21/ 56 ( 37.5)	NE (20.3, NE )	1.27 (0.72, 2.27)	0.3972	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8662
	< 70 mL/min	17/ 41 ( 41.5)	NE ( 3.9, NE )	12/ 40 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	1.45 (0.69, 3.03)	0.3221	
	>= 70 mL/min	14/ 26 ( 53.8)	2.5 ( 1.3, NE )	15/ 32 ( 46.9)	NE ( 1.9, NE )	1.31 (0.63, 2.71)	0.4654	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.9, NE )	1.52 (0.25, 9.36)	0.6505	0.8211	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 4.9, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 4.9, NE )	1.42 (0.29, 7.05)	0.6674		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.3, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 1.3, NE )	0.90 (0.26, 3.09)	0.8705		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	21/ 38 ( 55.3)	3.8 ( 1.8, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE (20.3, NE )	1.79 (0.84, 3.82)	0.1203		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	18/ 39 ( 46.2)	NE ( 1.8, NE )	11/ 32 ( 34.4)	NE ( 7.4, NE )	1.46 (0.69, 3.10)	0.3127		0.6855
	> 3.5 mg/L	13/ 28 ( 46.4)	5.7 ( 2.8, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 2.1, NE )	1.23 (0.58, 2.58)	0.5945		
	ECOG Performance Status								
0	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 1.9, NE )	10/ 38 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	1.88 (0.78, 4.51)	0.1546	0.2324		
1	18/ 36 ( 50.0)	4.9 ( 2.1, NE )	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 1.9, NE )	1.18 (0.54, 2.55)	0.6762			
>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	7/ 11 ( 63.6)	1.1 ( 1.0, NE )	0.44 (0.11, 1.71)	0.2189			
Binet Stage									
Stage A	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 2.1, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (20.3, NE )	0.92 (0.26, 3.25)	0.8971	0.8054		
Stage B	14/ 23 ( 60.9)	2.8 ( 1.2, NE )	11/ 20 ( 55.0)	4.4 ( 1.2, NE )	1.13 (0.51, 2.48)	0.7658			
Stage C	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 2.5, NE )	10/ 33 ( 30.3)	NE ( NE , NE )	1.51 (0.66, 3.44)	0.3237			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	6/ 6 (100.0)	1.9 ( 1.2, 2.8)	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	3.61 (0.87, 14.9)	0.0598	0.5840		
Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 1.9, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 1.2, NE )	0.75 (0.29, 1.93)	0.5663			
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	3.5 ( 1.3, 5.7)	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE			
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.9, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	0.81 (0.07, 9.06)	0.8658			
Western Europe	15/ 34 ( 44.1)	NE ( 2.1, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 8.3, NE )	1.33 (0.60, 2.97)	0.4872			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	15/ 29 ( 51.7)	3.8 ( 1.6, NE )	13/ 34 ( 38.2)	NE ( 3.9, NE )	1.40 (0.66, 2.95)	0.3544	0.9075		
>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 2.1, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.9, NE )	1.13 (0.40, 3.22)	0.8119			
>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 2.1, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 2.1, NE )	1.19 (0.44, 3.20)	0.7291			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	18/ 47 ( 38.3)	NE ( 7.6, NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE (12.9, NE )	0.95 (0.50, 1.80)	0.8801	0.7525
>= 75 years	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 1.3, NE )	9/ 23 ( 39.1)	NE ( 2.8, NE )	1.12 (0.43, 2.91)	0.8205		
	Gender							
	male	16/ 42 ( 38.1)	NE ( 2.5, NE )	18/ 46 ( 39.1)	NE (12.9, NE )	0.96 (0.49, 1.88)	0.9041	0.8845
female	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 3.8, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 3.0, NE )	1.05 (0.44, 2.53)	0.8874		
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	17.3 ( 1.0, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	2.11 (0.19, 23.8)	0.5375	0.5386
no	24/ 64 ( 37.5)	NE ( 7.6, NE )	27/ 69 ( 39.1)	NE (19.4, NE )	0.96 (0.55, 1.67)	0.9047		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 2.5, NE )	20/ 30 ( 66.7)	2.4 ( 1.1, NE )	0.56 (0.27, 1.14)	0.1069	0.0200
no	14/ 40 ( 35.0)	NE ( 7.6, NE )	8/ 42 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	2.09 (0.87, 4.98)	0.0893		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 1.3, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.0, NE )	0.68 (0.17, 2.73)	0.6054	0.4805
no	23/ 59 ( 39.0)	NE ( 7.6, NE )	22/ 59 ( 37.3)	NE (19.4, NE )	1.10 (0.61, 1.98)	0.7430		
	Race Group 2							
	white	21/ 59 ( 35.6)	NE ( NE , NE )	28/ 67 ( 41.8)	NE ( 4.7, NE )	0.83 (0.47, 1.46)	0.5312	NE
	TLS risk category							
	low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	8/ 12 ( 66.7)	2.0 ( 1.1, NE )	0.17 (0.04, 0.80)	0.0113	0.0237
	medium	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 2.8, NE )	19/ 52 ( 36.5)	NE (19.4, NE )	1.32 (0.71, 2.44)	0.3643	
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	4.12 (0.37, 45.9)	0.2131		
	CIRS-Score							
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	17.3 ( 2.5, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	2.74 (0.60, 12.5)	0.1725	0.2086
> 6	22/ 58 ( 37.9)	NE ( 4.3, NE )	25/ 56 ( 44.6)	NE ( 3.0, NE )	0.84 (0.48, 1.50)	0.5735		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	15/ 41 ( 36.6)	NE ( 7.6, NE )	12/ 40 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.60, 2.76)	0.4991	0.4424
	>= 70 mL/min	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 1.3, NE )	16/ 32 ( 50.0)	19.4 ( 1.9, NE )	0.84 (0.39, 1.81)	0.6559	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9899
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	0.87 ( 0.08, 9.60)	0.9073	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 3.8, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.1, NE )	1.03 ( 0.23, 4.63)	0.9673	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.2, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 1.9, NE )	0.98 ( 0.29, 3.36)	0.9732	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 2.1, NE )	13/ 29 ( 44.8)	NE ( 2.8, NE )	1.10 ( 0.54, 2.25)	0.7683	
	Serum beta2-microglobulin							0.0804
	<= 3.5 mg/L	12/ 39 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 2.8, NE )	0.66 ( 0.31, 1.43)	0.2912	
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	17.3 ( 1.3, NE )	13/ 38 ( 34.2)	NE ( NE , NE )	1.70 ( 0.80, 3.63)	0.1609	
	ECOG Performance Status							0.0974
	0	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE ( 19.4, NE )	0.76 ( 0.31, 1.89)	0.5532	
	1	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 2.0, NE )	6/ 23 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	1.94 ( 0.76, 4.96)	0.1575	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	8/ 11 ( 72.7)	1.1 ( 1.0, NE )	0.34 ( 0.09, 1.31)	0.1047	
	Binet Stage							0.4590
	Stage A	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 3.0, NE )	0.60 ( 0.16, 2.33)	0.4689	
	Stage B	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 1.2, NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0.79 ( 0.33, 1.89)	0.5978	
	Stage C	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 3.8, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( 19.4, NE )	1.44 ( 0.64, 3.22)	0.3716	
	Region							0.9349
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 19.4, NE )	1.62 ( 0.33, 8.09)	0.5513	
	Central and Eastern Europe	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 2.0, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 1.1, NE )	0.75 ( 0.31, 1.84)	0.5716	
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	1.3 ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.8, NE )	0.74 ( 0.08, 7.15)	0.7955		
Western Europe	12/ 34 ( 35.3)	NE ( 2.8, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 3.9, NE )	1.01 ( 0.44, 2.33)	0.9939		
Time from first diagnosis to randomisation							0.8997	
< 3 years	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 2.5, NE )	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	0.86 ( 0.41, 1.82)	0.7209		
>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.28, 4.49)	0.8697		
>= 6 years	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 2.5, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.8, NE )	1.11 ( 0.44, 2.82)	0.8189		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.6423
	< 75 years	19/ 47 ( 40.4)	NE (12.2, NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 9.5, NE )	0.96 (0.51, 1.82)	0.9106	
	>= 75 years	8/ 21 ( 38.1)	NE (14.4, NE )	8/ 23 ( 34.8)	NE (10.4, NE )	1.26 (0.47, 3.38)	0.6430	
	Gender							0.8361
	male	16/ 42 ( 38.1)	NE (28.0, NE )	16/ 46 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	1.07 (0.53, 2.14)	0.8463	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 5.8, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.8, NE )	0.95 (0.41, 2.18)	0.8988	
	B-Symptom Fever							0.2094
	yes	1/ 4 ( 25.0)	29.3 ( NE , NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.0, NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.0925	
	no	26/ 64 ( 40.6)	NE (14.4, NE )	25/ 69 ( 36.2)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.65, 1.96)	0.6574	
	B-Symptom Night Sweat							0.0564
	yes	12/ 28 ( 42.9)	29.3 (12.2, NE )	17/ 30 ( 56.7)	3.9 ( 1.9, NE )	0.58 (0.27, 1.24)	0.1534	
	no	15/ 40 ( 37.5)	NE ( 9.3, NE )	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	1.75 (0.79, 3.90)	0.1665	
	B-Symptom Weight Loss							0.6276
	yes	4/ 9 ( 44.4)	28.0 ( 1.3, 28.0)	7/ 13 ( 53.8)	2.8 ( 1.6, NE )	0.87 (0.25, 2.99)	0.8353	
	no	23/ 59 ( 39.0)	NE (16.6, NE )	20/ 59 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.63, 2.08)	0.6658	
	Race Group 2							NE
	white	23/ 59 ( 39.0)	NE (28.0, NE )	27/ 67 ( 40.3)	NE (10.4, NE )	0.92 (0.53, 1.60)	0.7639	
	TLS risk category							0.1660
	low	4/ 14 ( 28.6)	28.0 ( NE , NE )	7/ 12 ( 58.3)	9.5 ( 1.1, NE )	0.37 (0.11, 1.26)	0.0972	
	medium	21/ 49 ( 42.9)	NE (12.2, NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.68, 2.38)	0.4587	
	high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2.11 (0.29, 15.1)	0.4463	
	CIRS-Score							0.7194
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	29.3 ( 2.0, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 5.6, NE )	1.32 (0.29, 5.95)	0.7147	
	> 6	24/ 58 ( 41.4)	NE (14.4, NE )	23/ 56 ( 41.1)	NE ( 9.5, NE )	0.98 (0.55, 1.73)	0.9422	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5320
	< 70 mL/min	15/ 41 ( 36.6)	NE (28.0, NE )	12/ 40 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.58, 2.64)	0.5862	
	>= 70 mL/min	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.2, NE )	15/ 32 ( 46.9)	NE ( 2.1, NE )	0.87 (0.40, 1.91)	0.7419	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	0.63 (0.06, 6.09)	0.6863	0.9321	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 5.8, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 2.8, NE )	1.50 (0.30, 7.47)	0.6168		
	Not Del(11p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.3, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 1.4, NE )	1.12 (0.36, 3.55)	0.8412		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	17/ 38 ( 44.7)	28.0 ( 3.8, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 5.6, NE )	1.10 (0.53, 2.31)	0.7910		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	13/ 39 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 8.0, NE )	0.84 (0.38, 1.83)	0.6576		0.4455
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	28.0 ( 3.3, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 4.5, NE )	1.29 (0.62, 2.67)	0.4986		
	ECOG Performance Status								
0	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 9.3, NE )	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	1.21 (0.51, 2.88)	0.6633	0.1203		
1	15/ 36 ( 41.7)	29.3 ( 5.8, NE )	6/ 23 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	1.57 (0.61, 4.05)	0.3412			
>=2	3/ 8 ( 37.5)	28.0 (12.2, 28.0)	9/ 11 ( 81.8)	2.1 ( 1.1, 9.5)	0.29 (0.08, 1.09)	0.0557			
Binet Stage									
Stage A	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 1.9, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 9.5, NE )	0.95 (0.27, 3.39)	0.9426	0.8771		
Stage B	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 9.3, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.4, NE )	0.85 (0.35, 2.10)	0.7357			
Stage C	13/ 32 ( 40.6)	29.3 ( 5.8, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE (10.4, NE )	1.16 (0.53, 2.55)	0.7083			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	29.3 ( 1.2, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (22.1, NE )	1.65 (0.26, 10.5)	0.5897	0.4907		
Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE (14.4, NE )	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	0.57 (0.23, 1.42)	0.2241			
Latin America	4/ 4 (100.0)	1.2 ( 1.1, 16.6)	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE			
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.2, NE )	4/ 8 ( 50.0)	8.0 ( 1.4, NE )	0.38 (0.04, 3.44)	0.3730			
Western Europe	12/ 34 ( 35.3)	NE ( 9.3, NE )	8/ 26 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	1.34 (0.55, 3.29)	0.5151			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	14/ 29 ( 48.3)	28.0 ( 2.0, NE )	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	0.95 (0.46, 1.94)	0.8868	0.9554		
>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.28, 4.46)	0.8794			
>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	29.3 (14.4, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 8.0, NE )	1.09 (0.41, 2.95)	0.8605			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 20.6)	8 ( 11.1)
	Number of censored subjects, n (%)	54 ( 79.4)	64 ( 88.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( 5.8, NE )	NE ( NE , NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	82.75 (73.47, 92.04)	92.88 (86.86, 98.89)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.10 (71.45, 90.75)	88.48 (80.96, 95.99)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.10 (71.45, 90.75)	88.48 (80.96, 95.99)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	77.65 (67.29, 88.01)	88.48 (80.96, 95.99)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	77.65 (67.29, 88.01)	88.48 (80.96, 95.99)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.094	
	95% CI	0.872, 5.028	
	p-value	0.0912	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	2.041	
	95% CI	0.856, 4.867	
	p-value	0.1003	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	24 ( 35.3)	27 ( 37.5)
	Number of censored subjects, n (%)	44 ( 64.7)	45 ( 62.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.9 ( 2.2, 27.7)	4.7 ( 2.8, 17.1)
	Median (95% CI)	NE (27.7, NE)	NE (19.8, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	72.29 (61.39, 83.19)	71.43 (60.83, 82.02)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	70.69 (59.58, 81.79)	67.02 (55.97, 78.08)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	68.96 (57.63, 80.30)	62.45 (51.01, 73.90)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	65.47 (53.72, 77.22)	60.93 (49.38, 72.48)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.92 (35.64, 72.19)	60.93 (49.38, 72.48)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.949	
	95% CI	0.538, 1.674	
	p-value	0.8553	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.953	
	95% CI	0.550, 1.653	
	p-value	0.8644	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 23.5)	24 ( 33.3)
	Number of censored subjects, n (%)	52 ( 76.5)	48 ( 66.7)
Time to Event			
	25%-ile (95% CI)	27.7 ( 5.8, NE )	8.5 ( 4.8, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis			
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	82.96 (73.77, 92.14)	78.82 (69.30, 88.34)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	79.71 (69.84, 89.58)	71.60 (61.05, 82.15)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	79.71 (69.84, 89.58)	68.62 (57.73, 79.50)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	76.24 (65.70, 86.79)	65.46 (54.23, 76.69)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	72.78 (60.72, 84.83)	65.46 (54.23, 76.69)
Stratified Analysis			
	Hazard Ratio	0.703	
	95% CI	0.358, 1.381	
	p-value	0.3047	
Unstratified Analysis			
	Hazard Ratio	0.691	
	95% CI	0.367, 1.301	
	p-value	0.2488	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.9441
	< 75 years	7/ 47 ( 14.9)	NE ( NE , NE )	3/ 49 ( 6.1)	NE ( NE , NE )	2.42 (0.63, 9.37)	0.1850	
	>= 75 years	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 5.3, NE )	5/ 23 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	2.25 (0.71, 7.14)	0.1584	
	Gender							0.2241
	male	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	4/ 46 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	3.10 (0.97, 9.89)	0.0439	
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.26, 4.09)	0.9754	
	B-Symptom Fever							0.9926
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	12/ 64 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	8/ 69 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	1.78 (0.73, 4.35)	0.2015	
	B-Symptom Night Sweat							0.2662
	yes	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	2/ 30 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	3.96 (0.82, 19.1)	0.0639	
	no	7/ 40 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	6/ 42 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.37 (0.46, 4.07)	0.5752	
	B-Symptom Weight Loss							0.6850
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	2.88 (0.26, 31.8)	0.3661	
	no	12/ 59 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	7/ 59 ( 11.9)	NE ( NE , NE )	1.90 (0.75, 4.82)	0.1718	
	Race Group 2							NE
	white	12/ 59 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	7/ 67 ( 10.4)	NE ( NE , NE )	2.11 (0.83, 5.36)	0.1079	
	TLS risk category							0.4515
	low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.11, 5.47)	0.7929	
	medium	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	4/ 52 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	3.64 (1.17, 11.3)	0.0168	
	high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	NE	NE	
	CIRS-Score							0.4875
	<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	4.29 (0.38, 47.9)	0.1988	
	> 6	12/ 58 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	7/ 56 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.77 (0.70, 4.50)	0.2234	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9185
	< 70 mL/min	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	5/ 40 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.00 (0.67, 5.98)	0.2038	
	>= 70 mL/min	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	3/ 32 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	2.15 (0.51, 8.98)	0.2833	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9931
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.96 (0.18, 47.8)	0.4229	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	1.49 (0.21, 10.6)	0.6861	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	8/ 38 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	2.18 (0.58, 8.20)	0.2392	
	Serum beta2-microglobulin							0.5491
	<= 3.5 mg/L	7/ 39 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	4/ 32 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.45, 5.28)	0.4866	
	> 3.5 mg/L	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	4/ 38 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	2.64 (0.77, 9.03)	0.1073	
	ECOG Performance Status							0.3159
	0	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	0.92 (0.27, 3.13)	0.8882	
	1	8/ 36 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1/ 23 ( 4.3)	NE ( NE , NE )	6.01 (0.75, 48.1)	0.0542	
	>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Binet Stage							0.9632
	Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.22, 11.0)	0.6617	
	Stage B	2/ 23 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	0/ 20 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Stage C	10/ 32 ( 31.3)	NE (19.5, NE )	6/ 33 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	2.07 (0.75, 5.71)	0.1487	
	Region							0.9878
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	19.5 (18.2, NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Central and Eastern Europe	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	1.98 (0.33, 11.8)	0.4472	
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE )	NE	NE	
	US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 5.8, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	0.91 (0.08, 10.0)	0.9358	
	Western Europe	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	3/ 26 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	2.02 (0.52, 7.80)	0.3011	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.6063
	< 3 years	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	3/ 34 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.18 (0.24, 5.87)	0.8362	
	>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2.34 (0.43, 12.8)	0.3113	
	>= 6 years	7/ 22 ( 31.8)	NE (19.5, NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	3.72 (0.77, 17.9)	0.0786	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDAI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	15/ 47 ( 31.9)	NE (29.2, NE )	16/ 49 ( 32.7)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.46, 1.90)	0.8586	0.8691
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	27.7 ( 3.7, NE )	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 6.0, NE )	1.04 (0.43, 2.51)	0.9346	
	Gender							
	male	16/ 42 ( 38.1)	NE (18.2, NE )	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.63, 2.60)	0.4881	0.1560
	female	8/ 26 ( 30.8)	NE (27.7, NE )	12/ 26 ( 46.2)	11.6 ( 3.7, NE )	0.55 (0.22, 1.34)	0.1819	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.7, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.9, NE )	0.47 (0.03, 7.86)	0.5924	0.6948
	no	23/ 64 ( 35.9)	NE (27.7, NE )	26/ 69 ( 37.7)	NE (19.8, NE )	0.97 (0.55, 1.70)	0.9206	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	9/ 28 ( 32.1)	29.2 (24.0, NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE (19.8, NE )	0.97 (0.39, 2.38)	0.9381	0.9540
	no	15/ 40 ( 37.5)	NE (15.1, NE )	17/ 42 ( 40.5)	NE (11.6, NE )	0.94 (0.47, 1.87)	0.8501	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 2.1, NE )	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 4.7, NE )	1.14 (0.25, 5.08)	0.8665	0.7560
	no	21/ 59 ( 35.6)	NE (27.7, NE )	23/ 59 ( 39.0)	NE (17.1, NE )	0.92 (0.51, 1.67)	0.7869	
	Race Group 2							
	white	21/ 59 ( 35.6)	NE (27.7, NE )	24/ 67 ( 35.8)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.58, 1.87)	0.8982	NE
	TLS risk category							
	low	5/ 14 ( 35.7)	27.7 ( 2.1, 27.7)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.8, NE )	0.93 (0.26, 3.27)	0.9054	0.9329
	medium	18/ 49 ( 36.7)	NE (24.0, NE )	19/ 52 ( 36.5)	NE (19.8, NE )	0.99 (0.52, 1.88)	0.9683	
	high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.1, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE (15.0, NE )	0.84 (0.09, 8.28)	0.8845	
	CIRS-Score							
	<= 6	5/ 10 ( 50.0)	4.9 ( 1.7, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 7.7, NE )	1.94 (0.58, 6.51)	0.2748	0.2336
	> 6	19/ 58 ( 32.8)	NE (29.2, NE )	21/ 56 ( 37.5)	NE (19.8, NE )	0.85 (0.45, 1.57)	0.5969	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	18/ 41 ( 43.9)	29.2 ( 4.9, NE )	15/ 40 ( 37.5)	NE (17.1, NE )	1.30 (0.66, 2.59)	0.4465	0.1742
	>= 70 mL/min	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 6.0, NE )	0.56 (0.21, 1.50)	0.2411	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDAI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.6871
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	17.1 ( 3.9, NE )	0.38 (0.04, 3.28)	0.3615	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	24.0 ( 1.6, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.1, NE )	1.19 (0.32, 4.44)	0.7990	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE (15.1, NE )	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	1.47 (0.37, 5.88)	0.5854	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	11/ 38 ( 28.9)	NE (29.2, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE (17.1, NE )	0.85 (0.36, 2.01)	0.7152	
	Serum beta2-microglobulin							0.9659
	<= 3.5 mg/L	14/ 39 ( 35.9)	29.2 (15.1, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 4.7, NE )	0.99 (0.45, 2.14)	0.9786	
	> 3.5 mg/L	10/ 28 ( 35.7)	NE (24.0, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (17.1, NE )	0.93 (0.41, 2.10)	0.8630	
	ECOG Performance Status							0.5543
	0	9/ 24 ( 37.5)	NE (10.5, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (15.0, NE )	1.02 (0.44, 2.36)	0.9597	
	1	12/ 36 ( 33.3)	NE (29.2, NE )	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 4.8, NE )	0.72 (0.31, 1.67)	0.4480	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 4.7, NE )	1.78 (0.36, 8.87)	0.4747	
	Binet Stage							0.3098
	Stage A	3/ 13 ( 23.1)	29.2 (29.2, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 4.7, NE )	0.61 (0.16, 2.37)	0.4626	
	Stage B	7/ 23 ( 30.4)	NE (18.2, NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	2.34 (0.60, 9.07)	0.2056	
	Stage C	14/ 32 ( 43.8)	27.7 ( 4.8, NE )	17/ 33 ( 51.5)	15.0 ( 3.9, NE )	0.83 (0.41, 1.68)	0.5990	
	Region							0.6843
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	18.2 ( 3.7, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 3.7, NE )	2.20 (0.37, 13.3)	0.3771	
	Central and Eastern Europe	6/ 20 ( 30.0)	NE (29.2, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 6.0, NE )	0.64 (0.24, 1.74)	0.3776	
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 3 ( 66.7)	2.8 ( 2.0, NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	27.7 ( 1.2, 27.7)	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 4.8, NE )	1.81 (0.25, 13.3)	0.5530		
Western Europe	13/ 34 ( 38.2)	NE ( 5.6, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE (15.0, NE )	1.08 (0.47, 2.46)	0.8543		
Time from first diagnosis to randomisation							0.0954	
< 3 years	12/ 29 ( 41.4)	27.7 (15.1, NE )	11/ 34 ( 32.4)	NE (19.8, NE )	1.44 (0.63, 3.27)	0.3806		
>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	10/ 18 ( 55.6)	4.7 ( 2.0, NE )	0.37 (0.12, 1.19)	0.0821		
>= 6 years	8/ 22 ( 36.4)	NE (10.5, NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	1.61 (0.52, 4.92)	0.4024		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.7149
	< 75 years	9/ 47 ( 19.1)	NE ( NE , NE )	11/ 49 ( 22.4)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.34, 1.95)	0.6375	
	>= 75 years	7/ 21 ( 33.3)	27.7 (19.5, NE)	13/ 23 ( 56.5)	14.3 ( 5.6, NE)	0.65 (0.26, 1.63)	0.3506	
	Gender							0.1024
	male	11/ 42 ( 26.2)	NE ( NE , NE )	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	1.06 (0.47, 2.40)	0.8907	
	female	5/ 26 ( 19.2)	NE (27.7, NE)	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 5.6, NE)	0.36 (0.13, 1.01)	0.0428	
	B-Symptom Fever							0.9858
	yes	2/ 4 ( 50.0)	4.7 ( 2.8, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	14/ 64 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	24/ 69 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	0.60 (0.31, 1.16)	0.1258	
	B-Symptom Night Sweat							0.1244
	yes	10/ 28 ( 35.7)	NE (18.2, NE)	10/ 30 ( 33.3)	NE (19.8, NE)	1.15 (0.48, 2.78)	0.7478	
	no	6/ 40 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	0.42 (0.16, 1.10)	0.0700	
	B-Symptom Weight Loss							0.8135
	yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.52 (0.05, 4.99)	0.5610	
	no	15/ 59 ( 25.4)	NE ( NE , NE )	21/ 59 ( 35.6)	NE ( NE , NE )	0.69 (0.35, 1.33)	0.2657	
	Race Group 2							NE
	white	15/ 59 ( 25.4)	NE ( NE , NE )	21/ 67 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.41, 1.55)	0.5046	
	TLS risk category							0.7949
	low	4/ 14 ( 28.6)	27.7 ( NE , NE )	7/ 12 ( 58.3)	16.1 ( 4.9, NE )	0.51 (0.15, 1.77)	0.2817	
	medium	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	16/ 52 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.36, 1.62)	0.4850	
	high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	CIRS-Score							0.5681
	<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.20, 5.93)	0.9313	
	> 6	14/ 58 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	20/ 56 ( 35.7)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.32, 1.25)	0.1812	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4597
	< 70 mL/min	12/ 41 ( 29.3)	NE (27.7, NE)	14/ 40 ( 35.0)	NE (18.5, NE)	0.82 (0.38, 1.77)	0.6096	
	>= 70 mL/min	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.48 (0.15, 1.54)	0.2095	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDAI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	19.8 ( 4.9, NE )	0.50 (0.06, 4.52)	0.5291	0.8908	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE )	0.67 (0.12, 3.66)	0.6392		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	5/ 17 ( 29.4)	NE (18.5, NE )	0.26 (0.03, 2.23)	0.1857		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	8/ 38 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	9/ 29 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	0.68 (0.26, 1.76)	0.4224		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	11/ 39 ( 28.2)	NE ( NE , NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.92 (0.39, 2.16)	0.8437		
	> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	0.51 (0.18, 1.45)	0.1993		
	ECOG Performance Status								
0	6/ 24 ( 25.0)	NE (27.7, NE )	13/ 38 ( 34.2)	NE (18.5, NE )	0.64 (0.24, 1.69)	0.3623	0.0333		
1	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 7.5, NE )	0.36 (0.13, 0.99)	0.0380			
>=2	4/ 8 ( 50.0)	8.4 ( 4.8, NE )	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	8.04 (0.90, 72.3)	0.0270			
Binet Stage									
Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	0.72 (0.13, 3.93)	0.7032	0.9845		
Stage B	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.73 (0.20, 2.72)	0.6364			
Stage C	10/ 32 ( 31.3)	NE (27.7, NE )	15/ 33 ( 45.5)	NE ( 5.2, NE )	0.64 (0.29, 1.43)	0.2761			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	19.5 (18.2, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE (10.2, NE )	1.52 (0.30, 7.57)	0.6079	0.7667		
Central and Eastern Europe	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE (19.8, NE )	0.67 (0.23, 2.01)	0.4739			
Latin America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.3, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE )	0.61 (0.04, 9.93)	0.7276			
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	27.7 ( 5.8, 27.7)	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 5.6, NE )	1.01 (0.16, 6.14)	0.9954			
Western Europe	5/ 34 ( 14.7)	NE ( NE , NE )	8/ 26 ( 30.8)	NE (14.3, NE )	0.49 (0.16, 1.51)	0.2056			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	6/ 29 ( 20.7)	NE (27.7, NE )	9/ 34 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	0.78 (0.28, 2.20)	0.6418	0.7523		
>=3 and <6 years	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 8.4, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 4.8, NE )	0.53 (0.18, 1.58)	0.2453			
>= 6 years	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	0.93 (0.27, 3.22)	0.9102			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Compliance by Visit - EQ-5D  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	71	66 ( 93.0)	77	75 ( 97.4)
CYCLE 2 DAY 1	67	66 ( 98.5)	72	69 ( 95.8)
CYCLE 3 DAY 1	65	62 ( 95.4)	72	68 ( 94.4)
CYCLE 4 DAY 1	64	62 ( 96.9)	72	68 ( 94.4)
CYCLE 5 DAY 1	64	62 ( 96.9)	72	70 ( 97.2)
CYCLE 6 DAY 1	62	59 ( 95.2)	70	67 ( 95.7)
CYCLE 7 DAY 1	62	59 ( 95.2)	68	64 ( 94.1)
CYCLE 8 DAY 1	61	58 ( 95.1)	68	62 ( 91.2)
CYCLE 9 DAY 1	61	61 (100.0)	68	64 ( 94.1)
CYCLE 10 DAY 1	60	55 ( 91.7)	65	64 ( 98.5)
CYCLE 11 DAY 1	59	59 (100.0)	63	63 (100.0)
CYCLE 12 DAY 1	58	56 ( 96.6)	63	61 ( 96.8)
FOLLOW UP DAY 28	68	63 ( 92.6)	76	67 ( 88.2)
FOLLOW-UP MONTH 3	65	59 ( 90.8)	70	68 ( 97.1)
FOLLOW-UP MONTH 6	65	59 ( 90.8)	68	63 ( 92.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	62	59 ( 95.2)	67	63 ( 94.0)
FOLLOW-UP MONTH 12	62	58 ( 93.5)	60	56 ( 93.3)
FOLLOW-UP MONTH 15	55	51 ( 92.7)	56	56 (100.0)
FOLLOW-UP MONTH 18	32	29 ( 90.6)	37	35 ( 94.6)
FOLLOW-UP MONTH 24	7	6 ( 85.7)	8	6 ( 75.0)
FOLLOW-UP MONTH 30	0		1	1 (100.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 30JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-5L Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=66)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Your Own Health State Today	BASELINE	64	64.80 (24.69)			70	69.68 (20.71)		
	CYCLE 2 DAY 1	59	67.74 (24.58)	58	4.00 (20.91)	67	77.13 (16.11)	65	7.89 (19.08)
	CYCLE 3 DAY 1	57	67.80 (28.30)	55	3.28 (25.97)	67	78.23 (20.35)	64	7.66 (22.35)
	CYCLE 4 DAY 1	58	69.75 (25.85)	56	7.47 (18.97)	66	77.64 (17.91)	64	6.64 (22.59)
	CYCLE 5 DAY 1	55	68.00 (28.76)	53	3.12 (28.33)	69	75.20 (22.60)	67	5.13 (28.81)
	CYCLE 6 DAY 1	56	69.26 (26.93)	54	4.74 (25.01)	65	73.82 (20.03)	62	4.79 (23.61)
	CYCLE 7 DAY 1	52	70.18 (26.49)	50	6.14 (24.04)	62	79.78 (15.98)	60	9.31 (21.77)
	CYCLE 8 DAY 1	52	71.09 (23.90)	50	7.70 (21.18)	61	81.30 (14.40)	59	11.68 (21.78)
	CYCLE 9 DAY 1	57	68.64 (26.02)	55	3.75 (30.12)	62	82.10 (12.23)	60	12.80 (19.11)
	CYCLE 10 DAY 1	51	74.60 (20.69)	49	10.92 (20.71)	63	79.17 (17.10)	60	10.60 (19.99)
	CYCLE 11 DAY 1	55	74.14 (23.92)	53	8.78 (25.60)	61	77.90 (18.16)	58	9.60 (20.68)
	CYCLE 12 DAY 1	52	74.45 (22.07)	50	8.58 (20.74)	59	80.12 (16.23)	56	12.01 (19.00)
	FOLLOW UP DAY 28	57	74.79 (22.36)	55	9.96 (20.93)	66	78.17 (18.09)	63	9.92 (20.30)
	FOLLOW-UP MONTH 3	56	75.73 (21.96)	54	11.36 (24.78)	67	80.09 (14.52)	65	10.56 (20.09)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	73.77 (19.09)	55	10.48 (23.61)	62	80.08 (13.95)	62	11.20 (18.26)
	FOLLOW-UP MONTH 9	54	73.68 (20.28)	52	10.90 (24.12)	63	79.07 (15.25)	63	8.31 (18.42)
	FOLLOW-UP MONTH 12	54	72.78 (21.89)	52	8.16 (26.13)	55	80.02 (13.68)	54	9.09 (18.97)
	FOLLOW-UP MONTH 15	49	74.11 (19.44)	47	9.62 (27.12)	55	79.82 (14.43)	54	9.81 (17.87)
	FOLLOW-UP MONTH 18	27	80.43 (13.53)	25	8.62 (20.35)	35	80.31 (14.57)	35	10.54 (14.51)
	FOLLOW-UP MONTH 24	6	80.67 (14.25)	6	16.50 (29.70)	5	80.80 (16.75)	5	18.60 (10.95)
	FOLLOW-UP MONTH 30	0		0		1	90.00 ( - )	1	40.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=66)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)			
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)	
Your Own Health State Today	CYCLE 2 DAY 1			2.42 ( 2.35)		7.83 ( 2.19)	-5.41 (-11.3, 0.46)	0.071	-0.30 (-0.66, 0.05)		
	CYCLE 3 DAY 1			2.31 ( 2.78)		9.68 ( 2.56)	-7.37 (-14.4, -0.29)	0.042	-0.36 (-0.72, 0.01)		
	CYCLE 4 DAY 1			5.48 ( 2.54)		8.50 ( 2.35)	-3.02 (-9.42, 3.38)	0.352	-0.16 (-0.52, 0.20)		
	CYCLE 5 DAY 1			1.30 ( 3.20)		5.76 ( 2.90)	-4.46 (-12.6, 3.72)	0.283	-0.19 (-0.55, 0.17)		
	CYCLE 6 DAY 1			4.60 ( 2.74)		6.44 ( 2.54)	-1.84 (-8.82, 5.14)	0.603	-0.09 (-0.46, 0.27)		
	CYCLE 7 DAY 1			4.33 ( 2.62)		10.63 ( 2.40)	-6.30 (-12.9, 0.27)	0.060	-0.34 (-0.72, 0.04)		
	CYCLE 8 DAY 1			5.98 ( 2.49)		12.15 ( 2.29)	-6.17 (-12.4, 0.09)	0.053	-0.35 (-0.73, 0.03)		
	CYCLE 9 DAY 1			2.80 ( 2.68)		12.12 ( 2.50)	-9.32 (-16.1, -2.51)	0.008	-0.47 (-0.84, -0.10)		
	CYCLE 10 DAY 1			8.85 ( 2.20)		10.54 ( 2.03)	-1.69 (-7.09, 3.70)	0.536	-0.11 (-0.49, 0.27)		
	CYCLE 11 DAY 1			8.55 ( 2.47)		9.80 ( 2.29)	-1.25 (-7.45, 4.95)	0.691	-0.07 (-0.44, 0.30)		
	CYCLE 12 DAY 1			8.81 ( 2.12)		11.47 ( 1.97)	-2.66 (-7.83, 2.52)	0.311	-0.18 (-0.56, 0.20)		
	FOLLOW UP DAY 28			9.76 ( 2.26)		10.51 ( 2.09)	-0.75 (-6.32, 4.82)	0.790	-0.04 (-0.41, 0.32)		
	FOLLOW-UP MONTH 3			10.25 ( 2.28)		11.13 ( 2.09)	-0.89 (-6.49, 4.72)	0.755	-0.05 (-0.41, 0.31)		
	FOLLOW-UP MONTH 6			8.77 ( 2.04)		11.22 ( 1.89)	-2.45 (-7.36, 2.46)	0.326	-0.16 (-0.53, 0.20)		
	FOLLOW-UP MONTH 9			8.01 ( 2.24)		10.41 ( 2.06)	-2.40 (-7.89, 3.09)	0.389	-0.15 (-0.51, 0.22)		
	FOLLOW-UP MONTH 12			5.97 ( 2.45)		10.40 ( 2.31)	-4.43 (-10.6, 1.77)	0.160	-0.25 (-0.64, 0.13)		
	OVERALL		64	2	6.14 ( 1.84)	70	3	9.91 ( 1.69)	-3.78 (-8.06, 0.51)	0.084	-0.26 (-0.60, 0.08)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.3.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Your Own Health State Today	Age								
	< 75 years	37	13.64 ( 2.79)	44	14.07 ( 2.61)	-0.42 (-7.27, 6.42)	0.902	-0.02 (-0.46, 0.41)	NE
	>= 75 years	18	NE	19	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	32	-0.44 ( 3.07)	39	8.28 ( 2.87)	-8.72 (-15.8,-1.62)	0.017	-0.49 (-0.96,-0.01)	<.001
	female	23	21.74 ( 3.15)	24	7.04 ( 2.87)	14.70 ( 6.35,23.04)	<.001	0.99 ( 0.38, 1.60)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	52	9.64 ( 2.31)	60	11.47 ( 2.12)	-1.82 (-7.54, 3.90)	0.529	-0.11 (-0.48, 0.26)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	24	10.80 ( 4.00)	27	6.81 ( 3.81)	3.98 (-5.42,13.39)	0.399	0.20 (-0.35, 0.75)	0.147
	no	31	5.00 ( 3.00)	36	9.62 ( 2.69)	-4.62 (-11.9, 2.67)	0.210	-0.28 (-0.76, 0.20)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	6	NE	12	NE	NE		NE	NE
	no	49	8.91 ( 2.41)	51	10.47 ( 2.31)	-1.55 (-7.41, 4.30)	0.600	-0.09 (-0.48, 0.30)	
	Race Group 2								
	white	49	8.90 ( 2.38)	60	10.45 ( 2.16)	-1.55 (-7.46, 4.36)	0.604	-0.09 (-0.47, 0.29)	NE
	TLS risk category								
	low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE
medium	39	11.86 ( 2.38)	44	10.39 ( 2.19)	1.47 (-4.24, 7.18)	0.611	0.10 (-0.33, 0.53)		
high	3	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	12	NE	NE		NE	NE	
> 6	47	10.18 ( 2.39)	51	8.98 ( 2.30)	1.21 (-4.90, 7.32)	0.696	0.07 (-0.32, 0.47)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	35	10.10 ( 2.94)	33	10.59 ( 2.82)	-0.49 (-8.05, 7.07)	0.897	-0.03 (-0.50, 0.45)	0.851	
>= 70 mL/min	19	10.11 ( 3.87)	30	11.76 ( 3.46)	-1.64 (-11.3, 8.05)	0.734	-0.09 (-0.66, 0.49)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	5	NE	10	NE	NE		NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8	NE	16	NE	NE		NE	
	Del (13q)	33	14.01 ( 3.20)	23	12.70 ( 3.70)	1.31 (-7.59,10.22)	0.769	0.07 (-0.46, 0.60)	
	Serum beta2-microglobulin								0.847
	<= 3.5 mg/L	33	8.89 ( 2.86)	30	9.41 ( 2.88)	-0.52 (-8.25, 7.21)	0.893	-0.03 (-0.53, 0.46)	
	> 3.5 mg/L	22	13.13 ( 3.63)	31	12.51 ( 3.01)	0.62 (-8.31, 9.55)	0.890	0.04 (-0.51, 0.58)	
	ECOG Performance Status								NE
	0	19	2.35 ( 3.95)	33	2.65 ( 3.10)	-0.30 (-10.2, 9.62)	0.952	-0.02 (-0.58, 0.55)	
	1	29	18.23 ( 3.17)	19	15.92 ( 3.64)	2.31 (-7.03,11.64)	0.622	0.14 (-0.44, 0.72)	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								NE
	Stage A	11	NE	18	NE	NE		NE	
	Stage B	18	NE	17	NE	NE		NE	
Stage C	26	4.09 ( 2.90)	28	8.18 ( 3.02)	-4.10 (-11.8, 3.58)	0.290	-0.26 (-0.80, 0.27)		
Region								NE	
Australia/New Zealand/Asia	6	NE	8	NE	NE		NE		
Central and Eastern Europe	19	7.86 ( 3.31)	25	11.57 ( 2.89)	-3.71 (-12.6, 5.16)	0.402	-0.25 (-0.85, 0.35)		
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	3	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	23	NE	20	NE	NE		NE		
Time from first diagnosis to randomisation								NE	
< 3 years	27	14.43 ( 3.15)	29	17.11 ( 3.01)	-2.68 (-10.5, 5.16)	0.496	-0.16 (-0.69, 0.36)		
>=3 and <6 years	11	NE	17	NE	NE		NE		
>= 6 years	17	NE	16	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=66)	GC1b (N=73)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	46 ( 69.7)	50 ( 68.5)
	Number of censored subjects, n (%)	20 ( 30.3)	23 ( 31.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.1, 1.7)	1.1 ( 1.0, 1.4)
	Median (95% CI)	2.5 ( 1.9, 7.3)	2.1 ( 1.5, 3.3)
	75%-ile (95% CI)	NE ( 7.3, NE )	NE ( 3.7, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	39.81 (27.67, 51.95)	29.82 (18.92, 40.72)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	32.89 (21.11, 44.66)	26.84 (16.27, 37.40)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	27.69 (16.41, 38.98)	26.84 (16.27, 37.40)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	25.85 (14.75, 36.95)	26.84 (16.27, 37.40)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	25.85 (14.75, 36.95)	26.84 (16.27, 37.40)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.011	
	95% CI	0.660, 1.549	
	p-value	0.8840	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.915	
	95% CI	0.613, 1.367	
	p-value	0.6835	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.4764
	< 75 years	31/ 45 ( 68.9)	2.5 ( 1.5, 6.6)	35/ 49 ( 71.4)	2.0 ( 1.3, 2.3)	0.83 (0.51, 1.35)	0.4493	
	>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	2.9 ( 1.3, 12.3)	15/ 24 ( 62.5)	4.2 ( 1.9, NE )	1.12 (0.54, 2.29)	0.7640	
	Gender							0.7130
	male	27/ 40 ( 67.5)	2.4 ( 1.3, 12.3)	32/ 46 ( 69.6)	2.1 ( 1.2, 2.8)	0.87 (0.52, 1.46)	0.5947	
	female	19/ 26 ( 73.1)	2.8 ( 1.9, 8.6)	18/ 27 ( 66.7)	3.0 ( 1.9, 7.4)	1.01 (0.53, 1.92)	0.9424	
	B-Symptom Fever							0.2639
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.7 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	3.43 (0.35, 34.0)	0.2654	
	no	43/ 62 ( 69.4)	2.8 ( 1.9, 7.3)	49/ 70 ( 70.0)	2.1 ( 1.4, 3.0)	0.87 (0.58, 1.31)	0.5241	
	B-Symptom Night Sweat							0.6470
yes	22/ 28 ( 78.6)	2.0 ( 1.5, 2.9)	23/ 30 ( 76.7)	1.8 ( 1.0, 3.0)	0.82 (0.46, 1.48)	0.5529		
no	24/ 38 ( 63.2)	3.4 ( 1.4, 13.6)	27/ 43 ( 62.8)	2.5 ( 2.0, 7.4)	0.97 (0.56, 1.69)	0.9253		
B-Symptom Weight Loss							0.9890	
yes	8/ 9 ( 88.9)	2.1 ( 1.3, 3.8)	10/ 13 ( 76.9)	1.9 ( 1.0, 5.6)	0.94 (0.37, 2.39)	0.9422		
no	38/ 57 ( 66.7)	2.9 ( 1.7, 9.4)	40/ 60 ( 66.7)	2.2 ( 1.8, 3.7)	0.93 (0.60, 1.45)	0.7480		
Race Group 2							NE	
white	39/ 58 ( 67.2)	2.8 ( 1.9, 7.3)	47/ 68 ( 69.1)	2.1 ( 1.4, 3.3)	0.82 (0.54, 1.26)	0.3851		
TLS risk category							0.2282	
low	9/ 14 ( 64.3)	2.8 ( 1.7, NE )	9/ 12 ( 75.0)	3.3 ( 1.5, 5.6)	0.76 (0.30, 1.92)	0.5598		
medium	35/ 47 ( 74.5)	2.3 ( 1.3, 7.3)	33/ 53 ( 62.3)	2.1 ( 1.1, 7.4)	1.10 (0.69, 1.78)	0.6526		
high	2/ 5 ( 40.0)	18.4 ( 1.1, NE )	8/ 8 (100.0)	1.9 ( 1.3, 2.3)	0.14 (0.02, 1.19)	0.0413		
CIRS-Score							0.8193	
<= 6	6/ 10 ( 60.0)	1.7 ( 1.1, NE )	10/ 16 ( 62.5)	1.9 ( 1.1, NE )	0.84 (0.30, 2.32)	0.7278		
> 6	40/ 56 ( 71.4)	2.7 ( 1.9, 6.6)	40/ 57 ( 70.2)	2.2 ( 1.4, 3.7)	0.93 (0.60, 1.44)	0.7735		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6805	
< 70 mL/min	29/ 41 ( 70.7)	2.9 ( 1.5, 9.4)	27/ 40 ( 67.5)	2.3 ( 1.8, 5.3)	0.97 (0.57, 1.64)	0.9225		
>= 70 mL/min	16/ 24 ( 66.7)	2.3 ( 1.9, 18.4)	23/ 33 ( 69.7)	2.1 ( 1.1, 3.7)	0.84 (0.44, 1.58)	0.5905		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.4923
	Del (11q)	1/ 4 (25.0)	NE (1.0, NE)	5/ 7 (71.4)	1.8 (1.3, NE)	0.30 (0.03, 2.56)	0.2404	
	Trisomy 12	6/ 7 (85.7)	3.8 (1.1, 14.4)	6/ 11 (54.5)	2.1 (1.3, NE)	1.79 (0.57, 5.57)	0.3097	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 (80.0)	2.9 (1.4, 18.4)	14/ 18 (77.8)	2.2 (1.4, 5.6)	0.78 (0.33, 1.87)	0.5854	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	29/ 38 (76.3)	1.9 (1.1, 2.9)	20/ 29 (69.0)	1.2 (1.0, 3.7)	0.94 (0.53, 1.66)	0.8671	
	Serum beta2-microglobulin							0.8444
	<= 3.5 mg/L	26/ 37 (70.3)	2.9 (1.9, 12.3)	24/ 32 (75.0)	2.1 (1.1, 4.9)	0.83 (0.48, 1.45)	0.5407	
	> 3.5 mg/L	19/ 28 (67.9)	2.0 (1.1, 9.4)	26/ 39 (66.7)	1.9 (1.3, 3.3)	0.91 (0.50, 1.64)	0.7351	
	ECOG Performance Status							0.4101
	0	13/ 23 (56.5)	6.6 (1.4, NE)	22/ 38 (57.9)	3.0 (2.1, NE)	0.87 (0.44, 1.72)	0.6832	
	1	26/ 35 (74.3)	1.9 (1.3, 9.4)	17/ 24 (70.8)	1.9 (1.1, 7.4)	0.98 (0.53, 1.81)	0.9699	
	>=2	7/ 8 (87.5)	2.4 (1.1, 3.8)	11/ 11 (100.0)	1.0 (1.0, 2.1)	0.53 (0.20, 1.38)	0.2228	
	Binet Stage							0.5266
	Stage A	10/ 12 (83.3)	2.0 (1.4, 2.8)	13/ 19 (68.4)	3.0 (1.0, NE)	1.42 (0.61, 3.31)	0.3834	
	Stage B	15/ 22 (68.2)	2.0 (1.1, 6.6)	15/ 21 (71.4)	1.9 (1.0, 5.6)	0.95 (0.46, 1.94)	0.9023	
	Stage C	21/ 32 (65.6)	7.3 (1.7, 18.4)	22/ 33 (66.7)	2.1 (1.5, 3.7)	0.75 (0.41, 1.38)	0.3582	
	Region							0.0909
	Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 (16.7)	NE (NE, NE)	7/ 9 (77.8)	1.1 (1.0, 2.1)	0.09 (0.01, 0.78)	0.0080	
	Central and Eastern Europe	15/ 20 (75.0)	2.8 (1.1, 14.4)	19/ 27 (70.4)	1.2 (1.0, 4.9)	0.87 (0.44, 1.71)	0.7564	
	Latin America	4/ 4 (100.0)	4.0 (1.1, 7.3)	2/ 3 (66.7)	8.4 (5.1, NE)	4.87 (0.53, 44.6)	0.1228	
	US/Canada/Central America	3/ 4 (75.0)	1.8 (1.2, NE)	6/ 8 (75.0)	2.4 (1.4, NE)	1.42 (0.35, 5.75)	0.6182	
	Western Europe	23/ 32 (71.9)	2.1 (1.4, 9.4)	16/ 26 (61.5)	3.0 (1.9, NE)	1.33 (0.70, 2.52)	0.3803	
Time from first diagnosis to randomisation							0.1316	
< 3 years	18/ 28 (64.3)	2.5 (1.7, NE)	25/ 35 (71.4)	1.4 (1.0, 2.1)	0.60 (0.33, 1.11)	0.1098		
>=3 and <6 years	12/ 16 (75.0)	2.8 (1.9, 9.4)	10/ 18 (55.6)	5.6 (1.9, NE)	1.70 (0.73, 3.94)	0.2174		
>= 6 years	16/ 22 (72.7)	2.5 (1.1, 13.6)	14/ 19 (73.7)	2.8 (2.1, 5.3)	0.96 (0.47, 1.99)	0.9157		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=66)	GC1b (N=73)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 50.0)	33 ( 45.2)
	Number of censored subjects, n (%)	33 ( 50.0)	40 ( 54.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.3 ( 2.0, 5.4)	3.5 ( 1.9, 4.8)
	Median (95% CI)	18.2 ( 5.4, NE )	NE ( 4.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (29.2, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	60.25 (47.84, 72.67)	57.69 (45.97, 69.40)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.94 (42.25, 67.63)	56.21 (44.44, 67.98)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	51.28 (38.45, 64.10)	53.17 (41.31, 65.03)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	47.61 (34.74, 60.48)	51.51 (39.58, 63.44)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	34.09 (22.49, 55.69)	51.51 (39.58, 63.44)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.019	
	95% CI	0.616, 1.686	
	p-value	0.9414	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.137	
	95% CI	0.701, 1.842	
	p-value	0.6020	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.6369
	< 75 years	18/ 45 ( 40.0)	29.2 (14.1, NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 7.7, NE )	1.05 (0.55, 2.01)	0.8700	
	>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	3.9 ( 2.1, 7.7)	14/ 24 ( 58.3)	4.1 ( 1.8, NE )	1.30 (0.62, 2.71)	0.4866	
	Gender							0.2634
	male	20/ 40 ( 50.0)	18.2 ( 3.9, NE )	19/ 46 ( 41.3)	NE ( 7.7, NE )	1.40 (0.75, 2.62)	0.2930	
	female	13/ 26 ( 50.0)	25.6 ( 4.8, NE )	14/ 27 ( 51.9)	4.9 ( 2.0, NE )	0.77 (0.36, 1.65)	0.5116	
	B-Symptom Fever							0.0381
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 7.4, NE )	3/ 3 (100.0)	1.6 ( 1.0, 5.8)	0.00 (0.00, Inf)	0.0191	
	no	32/ 62 ( 51.6)	18.2 ( 5.3, NE )	30/ 70 ( 42.9)	NE ( 5.2, NE )	1.27 (0.77, 2.10)	0.3391	
	B-Symptom Night Sweat							0.1130
	yes	15/ 28 ( 53.6)	15.5 ( 5.4, 29.2)	10/ 30 ( 33.3)	NE (19.8, NE )	2.01 (0.89, 4.50)	0.0852	
	no	18/ 38 ( 47.4)	22.9 ( 3.8, NE )	23/ 43 ( 53.5)	4.8 ( 3.8, NE )	0.83 (0.45, 1.55)	0.5631	
	B-Symptom Weight Loss							0.8966
	yes	4/ 9 ( 44.4)	14.1 ( 5.4, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.8, NE )	1.24 (0.33, 4.64)	0.7403	
	no	29/ 57 ( 50.9)	22.9 ( 4.8, NE )	28/ 60 ( 46.7)	19.8 ( 4.8, NE )	1.12 (0.66, 1.88)	0.6801	
	Race Group 2							NE
	white	28/ 58 ( 48.3)	25.6 ( 5.4, NE )	31/ 68 ( 45.6)	NE ( 4.9, NE )	1.09 (0.66, 1.82)	0.7315	
	TLS risk category							0.0868
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 5.6, NE )	8/ 12 ( 66.7)	4.9 ( 1.2, NE )	0.35 (0.11, 1.07)	0.0534	
	medium	27/ 47 ( 57.4)	14.1 ( 3.8, NE )	24/ 53 ( 45.3)	NE ( 4.7, NE )	1.33 (0.77, 2.30)	0.3122	
	high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.0, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.83 (0.17, 47.1)	0.4504	
	CIRS-Score							0.6050
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	7.4 ( 2.0, NE )	7/ 16 ( 43.8)	5.2 ( 1.9, NE )	0.83 (0.24, 2.85)	0.7663	
	> 6	29/ 56 ( 51.8)	18.2 ( 5.4, NE )	26/ 57 ( 45.6)	NE ( 4.9, NE )	1.22 (0.72, 2.07)	0.4688	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9390
	< 70 mL/min	24/ 41 ( 58.5)	7.7 ( 4.7, 29.2)	20/ 40 ( 50.0)	5.8 ( 3.8, NE )	1.12 (0.62, 2.02)	0.7102	
	>= 70 mL/min	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 4.8, NE )	13/ 33 ( 39.4)	NE ( 7.7, NE )	1.04 (0.44, 2.44)	0.9241	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.3175
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	19.8 ( 3.8, NE )	0.40 (0.04, 3.63)	0.4006	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.0, NE )	6/ 11 ( 54.5)	3.5 ( 1.1, NE )	0.42 (0.08, 2.08)	0.2726	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	25.6 ( 2.3, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 3.9, NE )	1.56 (0.47, 5.15)	0.4589	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	20/ 38 ( 52.6)	15.5 ( 5.4, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 4.9, NE )	1.28 (0.63, 2.63)	0.4913	
	Serum beta2-microglobulin							0.3054
	<= 3.5 mg/L	17/ 37 ( 45.9)	29.2 ( 5.3, NE )	16/ 32 ( 50.0)	NE ( 4.6, NE )	0.91 (0.46, 1.80)	0.7911	
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	15.5 ( 3.9, NE )	15/ 39 ( 38.5)	NE ( 4.9, NE )	1.52 (0.74, 3.12)	0.2468	
	ECOG Performance Status							0.3193
	0	14/ 23 ( 60.9)	7.7 ( 3.3, NE )	23/ 38 ( 60.5)	4.8 ( 2.7, 15.0)	0.88 (0.45, 1.70)	0.6939	
	1	16/ 35 ( 45.7)	29.2 ( 5.6, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 7.7, NE )	1.60 (0.68, 3.75)	0.2739	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	2.40 (0.40, 14.4)	0.3244	
	Binet Stage							0.8241
	Stage A	6/ 12 ( 50.0)	29.2 ( 5.6, 29.2)	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 3.7, NE )	0.96 (0.34, 2.72)	0.9419	
	Stage B	10/ 22 ( 45.5)	18.2 ( 3.8, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 4.9, NE )	1.46 (0.57, 3.72)	0.4235	
	Stage C	17/ 32 ( 53.1)	15.5 ( 2.3, NE )	16/ 33 ( 48.5)	5.8 ( 3.5, NE )	1.06 (0.54, 2.11)	0.8627	
	Region							0.5585
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	7.4 ( 3.9, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	1.68 (0.42, 6.73)	0.4618	
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	29.2 ( 5.4, 29.2)	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 5.8, NE )	1.15 (0.47, 2.86)	0.7540	
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.8, 3.9)	0.40 (0.06, 2.47)	0.3091	
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE (25.6, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.08, 21.7)	0.8442		
Western Europe	17/ 32 ( 53.1)	5.6 ( 3.8, NE )	15/ 26 ( 57.7)	5.2 ( 3.1, NE )	1.03 (0.51, 2.06)	0.9287		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1067	
< 3 years	13/ 28 ( 46.4)	25.6 ( 5.4, NE )	11/ 35 ( 31.4)	NE (19.8, NE )	1.55 (0.69, 3.47)	0.2809		
>=3 and <6 years	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 5.3, NE )	12/ 18 ( 66.7)	4.7 ( 3.7, NE )	0.48 (0.18, 1.29)	0.1378		
>= 6 years	14/ 22 ( 63.6)	7.4 ( 2.3, 29.2)	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 3.8, NE )	1.59 (0.69, 3.70)	0.2726		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.3.3.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=66)	GC1b (N=73)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	46 ( 69.7)	48 ( 65.8)
	Number of censored subjects, n (%)	20 ( 30.3)	25 ( 34.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.1 ( 1.0, 1.5)
	Median (95% CI)	2.8 ( 1.9, 8.2)	2.3 ( 1.8, 5.1)
	75%-ile (95% CI)	NE ( 8.2, NE )	NE ( 5.3, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	39.72 (27.57, 51.86)	34.08 (22.76, 45.41)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	32.81 (21.04, 44.58)	30.99 (19.91, 42.06)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	27.63 (16.35, 38.91)	30.99 (19.91, 42.06)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	25.79 (14.70, 36.87)	29.26 (18.30, 40.23)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	25.79 (14.70, 36.87)	29.26 (18.30, 40.23)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.064	
	95% CI	0.692, 1.637	
	p-value	0.7257	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.971	
	95% CI	0.648, 1.456	
	p-value	0.9051	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.5162
	< 75 years	31/ 45 ( 68.9)	2.8 ( 1.9, 6.6)	33/ 49 ( 67.3)	2.1 ( 1.3, 3.0)	0.88 (0.54, 1.44)	0.6291	
	>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	2.9 ( 1.3, 12.3)	15/ 24 ( 62.5)	4.2 ( 2.1, NE )	1.16 (0.56, 2.37)	0.6969	
	Gender							0.6715
	male	27/ 40 ( 67.5)	2.4 ( 1.5, 12.3)	31/ 46 ( 67.4)	2.1 ( 1.2, 3.7)	0.91 (0.54, 1.52)	0.7159	
	female	19/ 26 ( 73.1)	3.0 ( 1.9, 9.5)	17/ 27 ( 63.0)	3.3 ( 2.6, 8.4)	1.08 (0.56, 2.08)	0.7860	
	B-Symptom Fever							0.2838
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.7 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	3.43 (0.35, 34.0)	0.2654	
	no	43/ 62 ( 69.4)	2.9 ( 1.9, 8.2)	47/ 70 ( 67.1)	2.2 ( 1.5, 3.3)	0.93 (0.61, 1.40)	0.7317	
	B-Symptom Night Sweat							0.5333
yes	22/ 28 ( 78.6)	2.0 ( 1.9, 2.9)	23/ 30 ( 76.7)	1.9 ( 1.0, 3.0)	0.84 (0.47, 1.51)	0.5864		
no	24/ 38 ( 63.2)	3.8 ( 1.7, 15.4)	25/ 43 ( 58.1)	3.2 ( 2.1, NE )	1.07 (0.61, 1.88)	0.8112		
B-Symptom Weight Loss							0.8867	
yes	8/ 9 ( 88.9)	2.1 ( 1.3, 3.8)	10/ 13 ( 76.9)	1.9 ( 1.0, 5.6)	0.94 (0.37, 2.39)	0.9422		
no	38/ 57 ( 66.7)	2.9 ( 1.9, 9.5)	38/ 60 ( 63.3)	2.6 ( 2.0, 7.4)	1.00 (0.64, 1.56)	0.9915		
Race Group 2							NE	
white	39/ 58 ( 67.2)	2.9 ( 1.9, 8.2)	45/ 68 ( 66.2)	2.1 ( 1.5, 3.7)	0.87 (0.57, 1.34)	0.5594		
TLS risk category							0.3146	
low	9/ 14 ( 64.3)	2.8 ( 1.7, NE )	9/ 12 ( 75.0)	3.3 ( 1.5, 5.6)	0.76 (0.30, 1.92)	0.5598		
medium	35/ 47 ( 74.5)	2.5 ( 1.5, 8.2)	32/ 53 ( 60.4)	2.6 ( 1.1, 20.1)	1.16 (0.72, 1.87)	0.5287		
high	2/ 5 ( 40.0)	18.4 ( 1.1, NE )	7/ 8 ( 87.5)	1.9 ( 1.3, 2.3)	0.21 (0.02, 1.74)	0.1124		
CIRS-Score							0.9107	
<= 6	6/ 10 ( 60.0)	1.7 ( 1.1, NE )	9/ 16 ( 56.3)	2.8 ( 1.1, NE )	1.02 (0.36, 2.87)	0.9819		
> 6	40/ 56 ( 71.4)	2.8 ( 1.9, 6.6)	39/ 57 ( 68.4)	2.2 ( 1.4, 5.1)	0.96 (0.62, 1.49)	0.8700		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4102	
< 70 mL/min	29/ 41 ( 70.7)	2.9 ( 1.5, 9.5)	25/ 40 ( 62.5)	2.8 ( 1.9, 8.4)	1.10 (0.65, 1.88)	0.7139		
>= 70 mL/min	16/ 24 ( 66.7)	2.5 ( 1.9, 18.4)	23/ 33 ( 69.7)	2.1 ( 1.1, 3.7)	0.79 (0.42, 1.50)	0.4765		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.3231
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.9, NE )	5/ 7 ( 71.4)	1.8 ( 1.3, NE )	0.23 ( 0.03, 1.96)	0.1413	
	Trisomy 12	6/ 7 ( 85.7)	3.8 ( 1.1, 14.4)	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.3, NE )	2.18 ( 0.66, 7.18)	0.1881	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	2.9 ( 1.4, 18.4)	14/ 18 ( 77.8)	2.2 ( 1.4, 5.6)	0.78 ( 0.33, 1.87)	0.5854	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	29/ 38 ( 76.3)	2.0 ( 1.2, 2.9)	20/ 29 ( 69.0)	2.6 ( 1.0, 3.7)	0.98 ( 0.55, 1.73)	0.9649	
	Serum beta2-microglobulin							0.7671
	<= 3.5 mg/L	26/ 37 ( 70.3)	2.9 ( 1.9, 12.3)	24/ 32 ( 75.0)	2.6 ( 1.5, 5.1)	0.86 ( 0.49, 1.50)	0.6217	
	> 3.5 mg/L	19/ 28 ( 67.9)	3.0 ( 1.3, 9.5)	24/ 39 ( 61.5)	2.1 ( 1.3, 7.4)	0.97 ( 0.53, 1.77)	0.9089	
	ECOG Performance Status							0.3408
	0	13/ 23 ( 56.5)	6.6 ( 1.4, NE )	21/ 38 ( 55.3)	3.3 ( 2.1, NE )	0.97 ( 0.48, 1.93)	0.9215	
	1	26/ 35 ( 74.3)	2.0 ( 1.5, 9.4)	16/ 24 ( 66.7)	1.9 ( 1.1, 8.4)	1.02 ( 0.54, 1.89)	0.9513	
	>=2	7/ 8 ( 87.5)	2.4 ( 1.1, 3.8)	11/ 11 ( 100.0)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.53 ( 0.20, 1.38)	0.2228	
	Binet Stage							0.5481
	Stage A	10/ 12 ( 83.3)	2.0 ( 1.4, 2.8)	13/ 19 ( 68.4)	3.0 ( 1.1, NE )	1.54 ( 0.66, 3.57)	0.3040	
	Stage B	15/ 22 ( 68.2)	2.5 ( 1.1, 6.6)	15/ 21 ( 71.4)	1.9 ( 1.0, 5.6)	0.88 ( 0.43, 1.80)	0.7477	
	Stage C	21/ 32 ( 65.6)	8.2 ( 1.7, 18.4)	20/ 33 ( 60.6)	2.2 ( 1.5, NE )	0.86 ( 0.47, 1.60)	0.6471	
	Region							0.0750
	Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	7/ 9 ( 77.8)	1.1 ( 1.0, 2.1)	0.09 ( 0.01, 0.78)	0.0080	
	Central and Eastern Europe	15/ 20 ( 75.0)	2.8 ( 1.1, 14.4)	19/ 27 ( 70.4)	2.1 ( 1.0, 5.6)	0.90 ( 0.46, 1.77)	0.8197	
	Latin America	4/ 4 ( 100.0)	4.0 ( 1.1, 8.2)	2/ 3 ( 66.7)	8.4 ( 5.1, NE )	4.87 ( 0.53, 44.6)	0.1228	
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.2, NE )	5/ 8 ( 62.5)	3.0 ( 1.4, NE )	1.91 ( 0.45, 8.08)	0.3735		
Western Europe	23/ 32 ( 71.9)	2.5 ( 1.7, 9.4)	15/ 26 ( 57.7)	3.0 ( 1.9, NE )	1.41 ( 0.73, 2.70)	0.3017		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1318	
< 3 years	18/ 28 ( 64.3)	2.9 ( 1.9, NE )	24/ 35 ( 68.6)	1.5 ( 1.0, 2.8)	0.63 ( 0.34, 1.16)	0.1459		
>=3 and <6 years	12/ 16 ( 75.0)	2.8 ( 1.9, 9.4)	10/ 18 ( 55.6)	5.6 ( 1.9, NE )	1.70 ( 0.73, 3.94)	0.2174		
>= 6 years	16/ 22 ( 72.7)	2.5 ( 1.1, 14.4)	13/ 19 ( 68.4)	3.0 ( 2.1, 20.1)	1.17 ( 0.56, 2.44)	0.6772		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=66)	GC1b (N=73)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 48.5)	31 ( 42.5)
	Number of censored subjects, n (%)	34 ( 51.5)	42 ( 57.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.3 ( 2.0, 5.6)	3.5 ( 1.9, 4.9)
	Median (95% CI)	22.9 ( 5.6, NE )	NE ( 5.2, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (29.2, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.98 (49.68, 74.28)	59.17 (47.52, 70.82)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	56.66 (44.03, 69.29)	56.17 (44.39, 67.95)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	53.01 (40.22, 65.80)	56.17 (44.39, 67.95)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	49.35 (36.48, 62.23)	54.47 (42.58, 66.35)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	35.33 (13.08, 57.58)	54.47 (42.58, 66.35)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.041	
	95% CI	0.621, 1.746	
	p-value	0.8768	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.171	
	95% CI	0.714, 1.920	
	p-value	0.5289	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							
	< 75 years	17/ 45 ( 37.8)	29.2 (15.5, NE )	18/ 49 ( 36.7)	NE ( 8.6, NE )	1.04 (0.54, 2.02)	0.9054	0.5052
>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	3.9 ( 2.1, 7.7)	13/ 24 ( 54.2)	4.1 ( 1.8, NE )	1.42 (0.67, 3.01)	0.3631		
	Gender							
	male	20/ 40 ( 50.0)	18.2 ( 3.9, NE )	17/ 46 ( 37.0)	NE ( 8.6, NE )	1.57 (0.82, 3.01)	0.1660	0.1322
female	12/ 26 ( 46.2)	25.6 ( 5.3, NE )	14/ 27 ( 51.9)	4.9 ( 2.0, NE )	0.71 (0.33, 1.53)	0.3829		
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 7.4, NE )	3/ 3 (100.0)	1.6 ( 1.0, 5.8)	0.00 (0.00, Inf)	0.0191	0.0372
no	31/ 62 ( 50.0)	22.9 ( 5.4, NE )	28/ 70 ( 40.0)	NE ( 7.5, NE )	1.32 (0.79, 2.20)	0.2866		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	14/ 28 ( 50.0)	18.2 ( 5.6, 29.2)	9/ 30 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	2.03 (0.87, 4.72)	0.0951	0.1433
no	18/ 38 ( 47.4)	22.9 ( 3.8, NE )	22/ 43 ( 51.2)	4.9 ( 3.8, NE )	0.88 (0.47, 1.64)	0.6786		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	14.1 ( 5.4, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.8, NE )	1.24 (0.33, 4.64)	0.7403	0.9514
no	28/ 57 ( 49.1)	25.6 ( 5.3, NE )	26/ 60 ( 43.3)	NE ( 4.9, NE )	1.16 (0.68, 1.98)	0.5825		
	Race Group 2							
	white	27/ 58 ( 46.6)	25.6 ( 5.6, NE )	29/ 68 ( 42.6)	NE ( 4.9, NE )	1.12 (0.66, 1.89)	0.6718	NE
	TLS risk category							
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE (25.6, NE )	7/ 12 ( 58.3)	4.9 ( 1.2, NE )	0.32 (0.09, 1.11)	0.0579	0.1165
	medium	27/ 47 ( 57.4)	14.1 ( 3.8, NE )	24/ 53 ( 45.3)	NE ( 4.8, NE )	1.34 (0.77, 2.32)	0.3014	
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.0, NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
	CIRS-Score							
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	7.4 ( 2.0, NE )	7/ 16 ( 43.8)	5.2 ( 1.9, NE )	0.83 (0.24, 2.85)	0.7663	0.5603
> 6	28/ 56 ( 50.0)	22.9 ( 5.6, NE )	24/ 57 ( 42.1)	NE ( 5.8, NE )	1.27 (0.74, 2.19)	0.3883		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	24/ 41 ( 58.5)	7.7 ( 4.7, 29.2)	19/ 40 ( 47.5)	7.5 ( 3.8, NE )	1.18 (0.65, 2.16)	0.5794	0.7860
	>= 70 mL/min	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 8.2, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE ( 8.6, NE )	0.99 (0.40, 2.42)	0.9822	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.3.3.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.2812
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	19.8 ( 3.8, NE )	0.40 (0.04, 3.63)	0.4006	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.0, NE )	6/ 11 ( 54.5)	3.5 ( 1.1, NE )	0.42 (0.08, 2.08)	0.2726	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	25.6 ( 2.3, NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( 3.9, NE )	1.85 (0.53, 6.44)	0.3238	
	12/Del (13q)							
	Del (13q)	19/ 38 ( 50.0)	22.9 ( 5.6, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 4.9, NE )	1.20 (0.58, 2.48)	0.6125	
	Serum beta2-microglobulin							0.2051
	<= 3.5 mg/L	16/ 37 ( 43.2)	29.2 ( 7.7, NE )	16/ 32 ( 50.0)	8.6 ( 4.6, NE )	0.86 (0.43, 1.72)	0.6656	
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	15.5 ( 3.9, NE )	14/ 39 ( 35.9)	NE ( 4.9, NE )	1.62 (0.78, 3.37)	0.1883	
	ECOG Performance Status							0.4432
	0	14/ 23 ( 60.9)	7.7 ( 3.3, NE )	21/ 38 ( 55.3)	4.8 ( 2.7, NE )	0.97 (0.49, 1.90)	0.9201	
	1	15/ 35 ( 42.9)	29.2 ( 7.4, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 8.6, NE )	1.50 (0.63, 3.55)	0.3539	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	2.40 (0.40, 14.4)	0.3244	
	Binet Stage							0.5838
	Stage A	5/ 12 ( 41.7)	29.2 ( 8.2, 29.2)	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 3.7, NE )	0.79 (0.26, 2.38)	0.6760	
	Stage B	10/ 22 ( 45.5)	18.2 ( 3.8, NE )	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 7.5, NE )	1.68 (0.64, 4.44)	0.2878	
	Stage C	17/ 32 ( 53.1)	15.5 ( 2.3, NE )	15/ 33 ( 45.5)	5.8 ( 3.5, NE )	1.13 (0.56, 2.27)	0.7290	
	Region							0.5931
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	7.4 ( 3.9, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	1.68 (0.42, 6.73)	0.4618	
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	29.2 ( 5.4, 29.2)	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 5.8, NE )	1.15 (0.47, 2.86)	0.7540	
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.8, 3.9)	0.40 (0.06, 2.47)	0.3091	
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE (25.6, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.08, 21.7)	0.8442		
Western Europe	16/ 32 ( 50.0)	7.7 ( 3.8, NE )	13/ 26 ( 50.0)	7.5 ( 3.1, NE )	1.10 (0.53, 2.28)	0.7983		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1033	
< 3 years	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 5.6, NE )	10/ 35 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.67, 3.59)	0.3052		
>=3 and <6 years	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 5.3, NE )	12/ 18 ( 66.7)	4.9 ( 3.7, NE )	0.49 (0.18, 1.31)	0.1453		
>= 6 years	14/ 22 ( 63.6)	7.4 ( 2.3, 29.2)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 3.8, NE )	1.75 (0.73, 4.19)	0.2002		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	68 ( 97.1)	77 (100.0)
Number of censored subjects, n (%)	2 ( 2.9)	0 ( 0.0)
Odds Ratio	0.177	
95% CI	0.008, 3.747	
P-value	0.2660	
Relative Risk	0.971	
95% CI	0.933, 1.011	
P-value	0.1573	
Risk Difference	-0.029	
95% CI	-0.068, 0.010	
P-value	0.1513	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.0, 0.8)	0.1 ( 0.0, 0.3)
Hazard Ratio	0.899	
95% CI	0.640, 1.264	
p-value	0.4863	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	46/	48 (95.8)	50/	50 (100.0)	0.96 (0.90, 1.02)	0.1573	NE
>= 75 years	22/	22 (100.0)	27/	27 (100.0)	NE		
Gender							
male	40/	42 (95.2)	48/	48 (100.0)	0.95 (0.89, 1.02)	0.1573	NE
female	28/	28 (100.0)	29/	29 (100.0)	NE		
B-Symptom Fever							
yes	4/	4 (100.0)	4/	4 (100.0)	NE		NE
no	64/	66 (97.0)	73/	73 (100.0)	0.97 (0.93, 1.01)	0.1573	
B-Symptom Night Sweat							
yes	27/	28 (96.4)	31/	31 (100.0)	0.96 (0.90, 1.04)	0.3173	0.7740
no	41/	42 (97.6)	46/	46 (100.0)	0.98 (0.93, 1.02)	0.3173	
B-Symptom Weight Loss							
yes	9/	9 (100.0)	14/	14 (100.0)	NE		NE
no	59/	61 (96.7)	63/	63 (100.0)	0.97 (0.92, 1.01)	0.1573	
Race Group 2							
white	58/	60 (96.7)	71/	71 (100.0)	0.97 (0.92, 1.01)	0.1573	NE
TLS risk category							
low	14/	15 (93.3)	12/	12 (100.0)	0.93 (0.82, 1.07)	0.3174	0.4093
medium	50/	50 (100.0)	57/	57 (100.0)	NE		
high	4/	5 (80.0)	8/	8 (100.0)	0.80 (0.52, 1.24)	0.3183	
CIRS-Score							
<= 6	10/	11 (90.9)	16/	16 (100.0)	0.91 (0.75, 1.10)	0.3175	0.2973
> 6	58/	59 (98.3)	61/	61 (100.0)	0.98 (0.95, 1.02)	0.3173	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	41/	43 (95.3)	43/	43 (100.0)	0.95 (0.89, 1.02)	0.1573	NE
>= 70 mL/min	26/	26 (100.0)	34/	34 (100.0)	NE		
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	4/	4 (100.0)	7/	7 (100.0)	NE		NE
Trisomy 12	8/	8 (100.0)	12/	12 (100.0)	NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	12/	12 (100.0)	18/	18 (100.0)	NE		
Del (13q)	36/	38 (94.7)	32/	32 (100.0)	0.95 (0.88, 1.02)	0.1573	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



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

Table 14.P2.4.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	40/ 41 ( 97.6)		33/ 33 (100.0)		0.98 ( 0.93, 1.02)	0.3173	0.7789
> 3.5 mg/L	27/ 28 ( 96.4)		41/ 41 (100.0)		0.96 ( 0.90, 1.04)	0.3173	
ECOG Performance Status							
0	26/ 26 (100.0)		40/ 40 (100.0)		NE		NE
1	34/ 36 ( 94.4)		24/ 24 (100.0)		0.94 ( 0.87, 1.02)	0.1574	
>=2	8/ 8 (100.0)		13/ 13 (100.0)		NE		
Binet Stage							
Stage A	13/ 14 ( 92.9)		20/ 20 (100.0)		0.93 ( 0.80, 1.07)	0.3174	0.7150
Stage B	22/ 23 ( 95.7)		21/ 21 (100.0)		0.96 ( 0.88, 1.04)	0.3174	
Stage C	33/ 33 (100.0)		36/ 36 (100.0)		NE		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	6/ 6 (100.0)		9/ 9 (100.0)		NE		NE
Central and Eastern Europe	18/ 20 ( 90.0)		27/ 27 (100.0)		0.90 ( 0.78, 1.04)	0.1575	
Latin America	4/ 4 (100.0)		3/ 3 (100.0)		NE		
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)		9/ 9 (100.0)		NE		
Western Europe	36/ 36 (100.0)		29/ 29 (100.0)		NE		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	28/ 30 ( 93.3)		36/ 36 (100.0)		0.93 ( 0.85, 1.03)	0.1574	NE
>=3 and <6 years	17/ 17 (100.0)		20/ 20 (100.0)		NE		
>= 6 years	23/ 23 (100.0)		20/ 20 (100.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	31 ( 44.3)	28 ( 36.4)
Number of censored subjects, n (%)	39 ( 55.7)	49 ( 63.6)
Odds Ratio	1.391	
95% CI	0.718, 2.696	
P-value	0.3284	
Relative Risk	1.218	
95% CI	0.820, 1.809	
P-value	0.3286	
Risk Difference	0.079	
95% CI	-0.079, 0.238	
P-value	0.3269	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	9.5 ( 0.7, 14.2)	1.7 ( 0.1, 13.8)
Median (95% CI)	14.3 (13.4, 17.5)	13.8 (13.8, 25.5)
75%-ile (95% CI)	17.9 (15.9, 26.5)	23.4 (13.8, 25.5)
Hazard Ratio	0.851	
95% CI	0.501, 1.447	
p-value	0.5759	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	20/ 48 ( 41.7)		19/ 50 ( 38.0)		1.10 ( 0.67, 1.78)	0.7110	0.4618
>= 75 years	11/ 22 ( 50.0)		9/ 27 ( 33.3)		1.50 ( 0.76, 2.95)	0.2409	
Gender							
male	20/ 42 ( 47.6)		17/ 48 ( 35.4)		1.34 ( 0.82, 2.21)	0.2426	0.5336
female	11/ 28 ( 39.3)		11/ 29 ( 37.9)		1.04 ( 0.54, 1.99)	0.9163	
B-Symptom Fever							
yes	2/ 4 ( 50.0)		2/ 4 ( 50.0)		1.00 ( 0.25, 4.00)	1.0000	0.7756
no	29/ 66 ( 43.9)		26/ 73 ( 35.6)		1.23 ( 0.82, 1.86)	0.3173	
B-Symptom Night Sweat							
yes	13/ 28 ( 46.4)		10/ 31 ( 32.3)		1.44 ( 0.75, 2.75)	0.2699	0.5130
no	18/ 42 ( 42.9)		18/ 46 ( 39.1)		1.10 ( 0.66, 1.81)	0.7224	
B-Symptom Weight Loss							
yes	5/ 9 ( 55.6)		3/ 14 ( 21.4)		2.59 ( 0.81, 8.28)	0.1077	0.1615
no	26/ 61 ( 42.6)		25/ 63 ( 39.7)		1.07 ( 0.70, 1.64)	0.7395	
Race Group 2							
white	26/ 60 ( 43.3)		26/ 71 ( 36.6)		1.18 ( 0.78, 1.80)	0.4334	NE
TLS risk category							
low	8/ 15 ( 53.3)		4/ 12 ( 33.3)		1.60 ( 0.63, 4.05)	0.3218	0.6012
medium	22/ 50 ( 44.0)		21/ 57 ( 36.8)		1.19 ( 0.75, 1.90)	0.4512	
high	1/ 5 ( 20.0)		3/ 8 ( 37.5)		0.53 ( 0.07, 3.82)	0.5313	
CIRS-Score							
<= 6	5/ 11 ( 45.5)		8/ 16 ( 50.0)		0.91 ( 0.40, 2.05)	0.8180	0.4105
> 6	26/ 59 ( 44.1)		20/ 61 ( 32.8)		1.34 ( 0.85, 2.13)	0.2078	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	20/ 43 ( 46.5)		16/ 43 ( 37.2)		1.25 ( 0.76, 2.07)	0.3850	0.9196
>= 70 mL/min	11/ 26 ( 42.3)		12/ 34 ( 35.3)		1.20 ( 0.63, 2.27)	0.5784	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)		3/ 7 ( 42.9)		1.17 ( 0.32, 4.28)	0.8163	0.5814
Trisomy 12	5/ 8 ( 62.5)		3/ 12 ( 25.0)		2.50 ( 0.82, 7.64)	0.1080	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	3/ 12 ( 25.0)		5/ 18 ( 27.8)		0.90 ( 0.26, 3.08)	0.8668	
Del (13q)	17/ 38 ( 44.7)		13/ 32 ( 40.6)		1.10 ( 0.64, 1.90)	0.7302	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	15/ 41 ( 36.6)		8/ 33 ( 24.2)		1.51 ( 0.73, 3.12)	0.2661	0.6274
> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)		18/ 41 ( 43.9)		1.22 ( 0.75, 1.99)	0.4245	
ECOG Performance Status							
0	13/ 26 ( 50.0)		10/ 40 ( 25.0)		2.00 ( 1.03, 3.87)	0.0396	0.0608
1	14/ 36 ( 38.9)		13/ 24 ( 54.2)		0.72 ( 0.41, 1.25)	0.2382	
>=2	4/ 8 ( 50.0)		5/ 13 ( 38.5)		1.30 ( 0.49, 3.45)	0.5984	
Binet Stage							
Stage A	6/ 14 ( 42.9)		7/ 20 ( 35.0)		1.22 ( 0.52, 2.86)	0.6405	0.6559
Stage B	8/ 23 ( 34.8)		8/ 21 ( 38.1)		0.91 ( 0.42, 1.99)	0.8195	
Stage C	17/ 33 ( 51.5)		13/ 36 ( 36.1)		1.43 ( 0.83, 2.46)	0.2024	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)		4/ 9 ( 44.4)		1.88 ( 0.83, 4.23)	0.1298	0.4503
Central and Eastern Europe	8/ 20 ( 40.0)		8/ 27 ( 29.6)		1.35 ( 0.61, 2.98)	0.4572	
Latin America	1/ 4 ( 25.0)		2/ 3 ( 66.7)		0.38 ( 0.06, 2.45)	0.3056	
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)		2/ 9 ( 22.2)		2.25 ( 0.47, 10.78)	0.3103	
Western Europe	15/ 36 ( 41.7)		12/ 29 ( 41.4)		1.01 ( 0.56, 1.80)	0.9814	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	10/ 30 ( 33.3)		12/ 36 ( 33.3)		1.00 ( 0.50, 1.98)	1.0000	0.6149
>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)		8/ 20 ( 40.0)		1.03 ( 0.47, 2.25)	0.9421	
>= 6 years	14/ 23 ( 60.9)		8/ 20 ( 40.0)		1.52 ( 0.81, 2.85)	0.1907	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	57 ( 81.4)	59 ( 76.6)
Number of censored subjects, n (%)	13 ( 18.6)	18 ( 23.4)
Odds Ratio	1.338	
95% CI	0.601, 2.980	
P-value	0.4765	
Relative Risk	1.063	
95% CI	0.900, 1.255	
P-value	0.4741	
Risk Difference	0.048	
95% CI	-0.083, 0.179	
P-value	0.4731	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.0, 0.3)	0.1 ( 0.0, 0.2)
Median (95% CI)	1.0 ( 0.3, 2.6)	1.3 ( 0.2, 5.6)
75%-ile (95% CI)	8.1 ( 3.3, 14.6)	13.8 ( 6.9, 23.4)
Hazard Ratio	1.148	
95% CI	0.794, 1.659	
p-value	0.4280	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	37/ 48 ( 77.1)		37/ 50 ( 74.0)		1.04 ( 0.83, 1.30)	0.7226	0.6588
>= 75 years	20/ 22 ( 90.9)		22/ 27 ( 81.5)		1.12 ( 0.89, 1.39)	0.3362	
Gender							
male	34/ 42 ( 81.0)		36/ 48 ( 75.0)		1.08 ( 0.87, 1.34)	0.4953	0.8091
female	23/ 28 ( 82.1)		23/ 29 ( 79.3)		1.04 ( 0.80, 1.33)	0.7863	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)		4/ 4 (100.0)		0.25 ( 0.05, 1.36)	0.1094	0.0715
no	56/ 66 ( 84.8)		55/ 73 ( 75.3)		1.13 ( 0.95, 1.33)	0.1611	
B-Symptom Night Sweat							
yes	20/ 28 ( 71.4)		24/ 31 ( 77.4)		0.92 ( 0.68, 1.25)	0.6008	0.2094
no	37/ 42 ( 88.1)		35/ 46 ( 76.1)		1.16 ( 0.95, 1.41)	0.1438	
B-Symptom Weight Loss							
yes	7/ 9 ( 77.8)		9/ 14 ( 64.3)		1.21 ( 0.72, 2.04)	0.4759	0.5709
no	50/ 61 ( 82.0)		50/ 63 ( 79.4)		1.03 ( 0.87, 1.23)	0.7137	
Race Group 2							
white	50/ 60 ( 83.3)		54/ 71 ( 76.1)		1.10 ( 0.92, 1.30)	0.2998	NE
TLS risk category							
low	13/ 15 ( 86.7)		11/ 12 ( 91.7)		0.95 ( 0.73, 1.23)	0.6745	0.6241
medium	40/ 50 ( 80.0)		43/ 57 ( 75.4)		1.06 ( 0.87, 1.30)	0.5706	
high	4/ 5 ( 80.0)		5/ 8 ( 62.5)		1.28 ( 0.64, 2.56)	0.4850	
CIRS-Score							
<= 6	8/ 11 ( 72.7)		12/ 16 ( 75.0)		0.97 ( 0.61, 1.54)	0.8955	0.6724
> 6	49/ 59 ( 83.1)		47/ 61 ( 77.0)		1.08 ( 0.90, 1.29)	0.4115	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	34/ 43 ( 79.1)		33/ 43 ( 76.7)		1.03 ( 0.82, 1.29)	0.7950	0.6756
>= 70 mL/min	22/ 26 ( 84.6)		26/ 34 ( 76.5)		1.11 ( 0.86, 1.42)	0.4243	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)		6/ 7 ( 85.7)		0.88 ( 0.46, 1.66)	0.6833	0.2819
Trisomy 12	7/ 8 ( 87.5)		7/ 12 ( 58.3)		1.50 ( 0.87, 2.59)	0.1450	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	11/ 12 ( 91.7)		14/ 18 ( 77.8)		1.18 ( 0.87, 1.59)	0.2833	
Del (13q)	28/ 38 ( 73.7)		26/ 32 ( 81.3)		0.91 ( 0.70, 1.17)	0.4482	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	32/ 41 ( 78.0)	22/ 33 ( 66.7)		1.17 ( 0.88, 1.57)	0.2880		0.4711
> 3.5 mg/L	24/ 28 ( 85.7)	34/ 41 ( 82.9)		1.03 ( 0.84, 1.27)	0.7523		
ECOG Performance Status							
0	23/ 26 ( 88.5)	32/ 40 ( 80.0)		1.11 ( 0.90, 1.36)	0.3435		0.9369
1	28/ 36 ( 77.8)	18/ 24 ( 75.0)		1.04 ( 0.78, 1.39)	0.8056		
>=2	6/ 8 ( 75.0)	9/ 13 ( 69.2)		1.08 ( 0.63, 1.86)	0.7713		
Binet Stage							
Stage A	12/ 14 ( 85.7)	15/ 20 ( 75.0)		1.14 ( 0.82, 1.59)	0.4295		0.9103
Stage B	16/ 23 ( 69.6)	14/ 21 ( 66.7)		1.04 ( 0.70, 1.57)	0.8371		
Stage C	29/ 33 ( 87.9)	30/ 36 ( 83.3)		1.05 ( 0.87, 1.28)	0.5904		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)	7/ 9 ( 77.8)		1.07 ( 0.65, 1.77)	0.7868		0.4423
Central and Eastern Europe	13/ 20 ( 65.0)	21/ 27 ( 77.8)		0.84 ( 0.57, 1.22)	0.3541		
Latin America	4/ 4 (100.0)	2/ 3 ( 66.7)		1.50 ( 0.67, 3.34)	0.3206		
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	7/ 9 ( 77.8)		1.29 ( 0.91, 1.82)	0.1584		
Western Europe	31/ 36 ( 86.1)	22/ 29 ( 75.9)		1.14 ( 0.89, 1.45)	0.3080		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	23/ 30 ( 76.7)	26/ 36 ( 72.2)		1.06 ( 0.80, 1.41)	0.6790		0.9487
>=3 and <6 years	15/ 17 ( 88.2)	16/ 20 ( 80.0)		1.10 ( 0.83, 1.46)	0.4921		
>= 6 years	19/ 23 ( 82.6)	16/ 20 ( 80.0)		1.03 ( 0.77, 1.38)	0.8274		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	67 ( 95.7)	72 ( 93.5)
Number of censored subjects, n (%)	3 ( 4.3)	5 ( 6.5)
Odds Ratio	1.551	
95% CI	0.357, 6.742	
P-value	0.5583	
Relative Risk	1.024	
95% CI	0.948, 1.105	
P-value	0.5523	
Risk Difference	0.022	
95% CI	-0.051, 0.095	
P-value	0.5515	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( 0.0, 0.1)	0.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	0.8 ( 0.1, 1.9)	0.6 ( 0.1, 3.2)
Hazard Ratio	1.029	
95% CI	0.730, 1.450	
p-value	0.7617	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



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

Table 14.P2.4.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	46/	48 (95.8)	46/	50 (92.0)	1.04 (0.94, 1.15)	0.4273	0.5233
>= 75 years	21/	22 (95.5)	26/	27 (96.3)	0.99 (0.88, 1.11)	0.8835	
Gender							
male	40/	42 (95.2)	45/	48 (93.8)	1.02 (0.92, 1.12)	0.7565	0.8097
female	27/	28 (96.4)	27/	29 (93.1)	1.04 (0.92, 1.17)	0.5730	
B-Symptom Fever							
yes	4/	4 (100.0)	3/	4 (75.0)	1.33 (0.76, 2.35)	0.3190	0.3262
no	63/	66 (95.5)	69/	73 (94.5)	1.01 (0.94, 1.09)	0.8006	
B-Symptom Night Sweat							
yes	27/	28 (96.4)	28/	31 (90.3)	1.07 (0.93, 1.22)	0.3440	0.3956
no	40/	42 (95.2)	44/	46 (95.7)	1.00 (0.91, 1.09)	0.9259	
B-Symptom Weight Loss							
yes	9/	9 (100.0)	13/	14 (92.9)	1.08 (0.93, 1.25)	0.3174	0.4813
no	58/	61 (95.1)	59/	63 (93.7)	1.02 (0.93, 1.11)	0.7295	
Race Group 2							
white	57/	60 (95.0)	67/	71 (94.4)	1.01 (0.93, 1.09)	0.8717	NE
TLS risk category							
low	14/	15 (93.3)	12/	12 (100.0)	0.93 (0.82, 1.07)	0.3174	0.2937
medium	49/	50 (98.0)	53/	57 (93.0)	1.05 (0.97, 1.14)	0.2067	
high	4/	5 (80.0)	7/	8 (87.5)	0.91 (0.55, 1.52)	0.7308	
CIRS-Score							
<= 6	9/	11 (81.8)	15/	16 (93.8)	0.87 (0.64, 1.19)	0.3832	0.1972
> 6	58/	59 (98.3)	57/	61 (93.4)	1.05 (0.98, 1.13)	0.1817	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	40/	43 (93.0)	40/	43 (93.0)	1.00 (0.89, 1.12)	1.0000	0.3529
>= 70 mL/min	26/	26 (100.0)	32/	34 (94.1)	1.06 (0.98, 1.16)	0.1574	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	3/	4 (75.0)	6/	7 (85.7)	0.88 (0.46, 1.66)	0.6833	0.6609
Trisomy 12	8/	8 (100.0)	12/	12 (100.0)	NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	12/	12 (100.0)	17/	18 (94.4)	1.06 (0.95, 1.18)	0.3174	
Del (13q)	36/	38 (94.7)	30/	32 (93.8)	1.01 (0.90, 1.14)	0.8604	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	39/ 41 ( 95.1)	30/ 33 ( 90.9)		1.05 ( 0.92, 1.19)	0.4887		0.6905
> 3.5 mg/L	27/ 28 ( 96.4)	39/ 41 ( 95.1)		1.01 ( 0.92, 1.12)	0.7880		
ECOG Performance Status							
0	26/ 26 (100.0)	39/ 40 ( 97.5)		1.03 ( 0.98, 1.08)	0.3173		0.1968
1	33/ 36 ( 91.7)	20/ 24 ( 83.3)		1.10 ( 0.90, 1.35)	0.3604		
>=2	8/ 8 (100.0)	13/ 13 (100.0)		NE			
Binet Stage							
Stage A	13/ 14 ( 92.9)	18/ 20 ( 90.0)		1.03 ( 0.84, 1.27)	0.7662		0.8313
Stage B	21/ 23 ( 91.3)	18/ 21 ( 85.7)		1.07 ( 0.86, 1.32)	0.5654		
Stage C	33/ 33 (100.0)	36/ 36 (100.0)		NE			
Region							
Australia/New Zealand/Asia	6/ 6 (100.0)	9/ 9 (100.0)		NE			0.7781
Central and Eastern Europe	18/ 20 ( 90.0)	24/ 27 ( 88.9)		1.01 ( 0.83, 1.23)	0.9020		
Latin America	4/ 4 (100.0)	3/ 3 (100.0)		NE			
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	9/ 9 (100.0)		NE			
Western Europe	35/ 36 ( 97.2)	27/ 29 ( 93.1)		1.04 ( 0.93, 1.17)	0.4544		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	27/ 30 ( 90.0)	33/ 36 ( 91.7)		0.98 ( 0.84, 1.15)	0.8162		0.6238
>=3 and <6 years	17/ 17 (100.0)	19/ 20 ( 95.0)		1.05 ( 0.95, 1.16)	0.3174		
>= 6 years	23/ 23 (100.0)	19/ 20 ( 95.0)		1.05 ( 0.95, 1.16)	0.3174		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	1.000	
95% CI	0.397, 2.522	
P-value	1.0000	
Relative Risk	1.000	
95% CI	0.453, 2.210	
P-value	1.0000	
Risk Difference	0.000	
95% CI	-0.113, 0.113	
P-value	1.0000	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.031	
95% CI	0.438, 2.428	
p-value	0.9441	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	6/ 48 ( 12.5)		7/ 50 ( 14.0)		0.89 ( 0.32, 2.47)	0.8269	0.7009
>= 75 years	4/ 22 ( 18.2)		4/ 27 ( 14.8)		1.23 ( 0.35, 4.35)	0.7513	
Gender							
male	5/ 42 ( 11.9)		5/ 48 ( 10.4)		1.14 ( 0.36, 3.68)	0.8228	0.7278
female	5/ 28 ( 17.9)		6/ 29 ( 20.7)		0.86 ( 0.30, 2.51)	0.7869	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		2/ 4 ( 50.0)		0.20 ( 0.01, 3.20)	0.2551	0.2112
no	10/ 66 ( 15.2)		9/ 73 ( 12.3)		1.23 ( 0.53, 2.84)	0.6292	
B-Symptom Night Sweat							
yes	4/ 28 ( 14.3)		5/ 31 ( 16.1)		0.89 ( 0.26, 2.97)	0.8443	0.7953
no	6/ 42 ( 14.3)		6/ 46 ( 13.0)		1.10 ( 0.38, 3.13)	0.8653	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)		2/ 14 ( 14.3)		1.56 ( 0.26, 9.15)	0.6251	0.6016
no	8/ 61 ( 13.1)		9/ 63 ( 14.3)		0.92 ( 0.38, 2.22)	0.8498	
Race Group 2							
white	8/ 60 ( 13.3)		10/ 71 ( 14.1)		0.95 ( 0.40, 2.25)	0.9010	NE
TLS risk category							
low	3/ 15 ( 20.0)		1/ 12 ( 8.3)		2.40 ( 0.28, 20.24)	0.4209	0.6331
medium	7/ 50 ( 14.0)		9/ 57 ( 15.8)		0.89 ( 0.36, 2.21)	0.7960	
high	0/ 5 ( 0.0)		1/ 8 ( 12.5)		0.50 ( 0.02, 10.34)	0.6538	
CIRS-Score							
<= 6	3/ 11 ( 27.3)		1/ 16 ( 6.3)		4.36 ( 0.52, 36.68)	0.1750	0.1261
> 6	7/ 59 ( 11.9)		10/ 61 ( 16.4)		0.72 ( 0.30, 1.77)	0.4799	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	7/ 43 ( 16.3)		7/ 43 ( 16.3)		1.00 ( 0.38, 2.61)	1.0000	0.9822
>= 70 mL/min	3/ 26 ( 11.5)		4/ 34 ( 11.8)		0.98 ( 0.24, 4.01)	0.9784	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)		0/ 7 ( 0.0)		4.80 ( 0.24, 96.34)	0.3053	0.5140
Trisomy 12	1/ 8 ( 12.5)		1/ 12 ( 8.3)		1.50 ( 0.11, 20.68)	0.7620	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 12 ( 0.0)		3/ 18 ( 16.7)		0.21 ( 0.01, 3.71)	0.2261	
Del (13q)	6/ 38 ( 15.8)		5/ 32 ( 15.6)		1.01 ( 0.34, 3.00)	0.9850	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	4/ 41 ( 9.8)		6/ 33 ( 18.2)		0.54 ( 0.17, 1.74)	0.3008	0.0964
> 3.5 mg/L	6/ 28 ( 21.4)		4/ 41 ( 9.8)		2.20 ( 0.68, 7.08)	0.1876	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)		7/ 40 ( 17.5)		0.44 ( 0.10, 1.95)	0.2802	0.1733
1	8/ 36 ( 22.2)		2/ 24 ( 8.3)		2.67 ( 0.62, 11.49)	0.1882	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		2/ 13 ( 15.4)		0.31 ( 0.02, 5.76)	0.4330	
Binet Stage							
Stage A	2/ 14 ( 14.3)		3/ 20 ( 15.0)		0.95 ( 0.18, 4.98)	0.9539	0.9819
Stage B	2/ 23 ( 8.7)		2/ 21 ( 9.5)		0.91 ( 0.14, 5.92)	0.9240	
Stage C	6/ 33 ( 18.2)		6/ 36 ( 16.7)		1.09 ( 0.39, 3.05)	0.8683	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)		1/ 9 ( 11.1)		1.50 ( 0.11, 19.64)	0.7573	0.7210
Central and Eastern Europe	2/ 20 ( 10.0)		1/ 27 ( 3.7)		2.70 ( 0.26, 27.74)	0.4034	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		1/ 9 ( 11.1)		0.67 ( 0.03, 13.60)	0.7921	
Western Europe	7/ 36 ( 19.4)		8/ 29 ( 27.6)		0.70 ( 0.29, 1.71)	0.4405	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	5/ 30 ( 16.7)		2/ 36 ( 5.6)		3.00 ( 0.63, 14.37)	0.1693	0.1968
>=3 and <6 years	2/ 17 ( 11.8)		4/ 20 ( 20.0)		0.59 ( 0.12, 2.83)	0.5075	
>= 6 years	3/ 23 ( 13.0)		5/ 20 ( 25.0)		0.52 ( 0.14, 1.91)	0.3266	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	1 ( 1.4)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	69 ( 98.6)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	0.357	
95% CI	0.036, 3.519	
P-value	0.3780	
Relative Risk	0.367	
95% CI	0.039, 3.444	
P-value	0.3800	
Risk Difference	-0.025	
95% CI	-0.076, 0.027	
P-value	0.3466	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.364	
95% CI	0.038, 3.504	
p-value	0.3620	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	0/ 48 ( 0.0)		2/ 50 ( 4.0)		0.21 ( 0.01, 4.23)	0.3070	0.3843
>= 75 years	1/ 22 ( 4.5)		1/ 27 ( 3.7)		1.23 ( 0.08, 18.52)	0.8824	
Gender							
male	0/ 42 ( 0.0)		2/ 48 ( 4.2)		0.23 ( 0.01, 4.62)	0.3354	0.4587
female	1/ 28 ( 3.6)		1/ 29 ( 3.4)		1.04 ( 0.07, 15.77)	0.9798	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 4 ( 25.0)		0.33 ( 0.02, 6.37)	0.4656	0.7930
no	1/ 66 ( 1.5)		2/ 73 ( 2.7)		0.55 ( 0.05, 5.96)	0.6253	
B-Symptom Night Sweat							
yes	0/ 28 ( 0.0)		1/ 31 ( 3.2)		0.37 ( 0.02, 8.68)	0.5351	0.8430
no	1/ 42 ( 2.4)		2/ 46 ( 4.3)		0.55 ( 0.05, 5.82)	0.6176	
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/ 9 ( 0.0)		1/ 14 ( 7.1)		0.50 ( 0.02, 11.09)	0.6611	0.9871
no	1/ 61 ( 1.6)		2/ 63 ( 3.2)		0.52 ( 0.05, 5.55)	0.5854	
Race Group 2							
white	0/ 60 ( 0.0)		2/ 71 ( 2.8)		0.24 ( 0.01, 4.82)	0.3483	NE
TLS risk category							
low	0/ 15 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		NE
medium	1/ 50 ( 2.0)		3/ 57 ( 5.3)		0.38 ( 0.04, 3.54)	0.3953	
high	0/ 5 ( 0.0)		0/ 8 ( 0.0)		NE		
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)		1/ 16 ( 6.3)		1.45 ( 0.10, 20.87)	0.7828	0.3330
> 6	0/ 59 ( 0.0)		2/ 61 ( 3.3)		0.21 ( 0.01, 4.22)	0.3055	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	1/ 43 ( 2.3)		2/ 43 ( 4.7)		0.50 ( 0.05, 5.31)	0.5653	0.9421
>= 70 mL/min	0/ 26 ( 0.0)		1/ 34 ( 2.9)		0.43 ( 0.02, 10.19)	0.6029	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.9529
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)		1/ 12 ( 8.3)		0.48 ( 0.02, 10.54)	0.6425	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 12 ( 0.0)		1/ 18 ( 5.6)		0.49 ( 0.02, 11.05)	0.6516	
Del (13q)	1/ 38 ( 2.6)		1/ 32 ( 3.1)		0.84 ( 0.05, 12.93)	0.9019	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	1/ 41 ( 2.4)		0/ 33 ( 0.0)		2.43 ( 0.10, 57.73)	0.5831	0.3386
> 3.5 mg/L	0/ 28 ( 0.0)		2/ 41 ( 4.9)		0.29 ( 0.01, 5.81)	0.4181	
ECOG Performance Status							
0	0/ 26 ( 0.0)		1/ 40 ( 2.5)		0.51 ( 0.02, 11.97)	0.6731	0.6812
1	1/ 36 ( 2.8)		0/ 24 ( 0.0)		2.03 ( 0.09, 47.78)	0.6612	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		2/ 13 ( 15.4)		0.31 ( 0.02, 5.76)	0.4330	
Binet Stage							
Stage A	0/ 14 ( 0.0)		1/ 20 ( 5.0)		0.47 ( 0.02, 10.69)	0.6333	0.9377
Stage B	0/ 23 ( 0.0)		0/ 21 ( 0.0)		NE		
Stage C	1/ 33 ( 3.0)		2/ 36 ( 5.6)		0.55 ( 0.05, 5.74)	0.6137	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		NE
Central and Eastern Europe	0/ 20 ( 0.0)		0/ 27 ( 0.0)		NE		
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		
Western Europe	1/ 36 ( 2.8)		3/ 29 ( 10.3)		0.27 ( 0.03, 2.45)	0.2435	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	0/ 30 ( 0.0)		1/ 36 ( 2.8)		0.40 ( 0.02, 9.42)	0.5681	0.5223
>=3 and <6 years	0/ 17 ( 0.0)		2/ 20 ( 10.0)		0.23 ( 0.01, 4.55)	0.3369	
>= 6 years	1/ 23 ( 4.3)		0/ 20 ( 0.0)		2.63 ( 0.11, 61.05)	0.5477	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



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

Table 14.P2.4.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	77 (100.0)
Odds Ratio	15.620	
95% CI	0.863, 282.57	
P-value	0.0628	
Relative Risk	14.282	
95% CI	0.819, 248.99	
P-value	0.0683	
Risk Difference	0.086	
95% CI	0.020, 0.151	
P-value	0.0104	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.2 (14.9, 22.9)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.4 (16.2, 29.2)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	22.9 (16.2, 29.2)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	
95% CI		
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	2/ 48 ( 4.2)		0/ 50 ( 0.0)		5.20 ( 0.26, 105.7)	0.2830	0.7243
>= 75 years	4/ 22 ( 18.2)		0/ 27 ( 0.0)		10.96 ( 0.62, 193.1)	0.1020	
Gender							
male	4/ 42 ( 9.5)		0/ 48 ( 0.0)		10.26 ( 0.57, 185.1)	0.1148	0.7459
female	2/ 28 ( 7.1)		0/ 29 ( 0.0)		5.17 ( 0.26, 103.2)	0.2819	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 4 ( 0.0)		3.00 ( 0.16, 57.36)	0.4656	0.4974
no	5/ 66 ( 7.6)		0/ 73 ( 0.0)		12.15 ( 0.68, 215.6)	0.0888	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)		0/ 31 ( 0.0)		7.72 ( 0.42, 143.3)	0.1700	0.9964
no	3/ 42 ( 7.1)		0/ 46 ( 0.0)		7.65 ( 0.41, 143.9)	0.1741	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)		0/ 14 ( 0.0)		7.50 ( 0.40, 140.3)	0.1776	0.9185
no	4/ 61 ( 6.6)		0/ 63 ( 0.0)		9.29 ( 0.51, 169.0)	0.1321	
Race Group 2							
white	6/ 60 ( 10.0)		0/ 71 ( 0.0)		15.34 ( 0.88, 266.9)	0.0609	NE
TLS risk category							
low	4/ 15 ( 26.7)		0/ 12 ( 0.0)		7.31 ( 0.43, 123.7)	0.1680	0.9046
medium	2/ 50 ( 4.0)		0/ 57 ( 0.0)		5.69 ( 0.28, 115.7)	0.2582	
high	0/ 5 ( 0.0)		0/ 8 ( 0.0)		NE		
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)		0/ 16 ( 0.0)		NE		NE
> 6	6/ 59 ( 10.2)		0/ 61 ( 0.0)		13.43 ( 0.77, 233.3)	0.0745	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	3/ 43 ( 7.0)		0/ 43 ( 0.0)		7.00 ( 0.37, 131.6)	0.1936	0.9022
>= 70 mL/min	3/ 26 ( 11.5)		0/ 34 ( 0.0)		9.07 ( 0.49, 168.3)	0.1388	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.7218
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)		0/ 18 ( 0.0)		4.38 ( 0.19, 99.48)	0.3534	
Del (13q)	5/ 38 ( 13.2)		0/ 32 ( 0.0)		9.31 ( 0.53, 162.2)	0.1260	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/ 41 ( 7.3)		0/ 33 ( 0.0)		5.67 ( 0.30, 106.0)	0.2457	0.7830
> 3.5 mg/L	3/ 28 ( 10.7)		0/ 41 ( 0.0)		10.14 ( 0.54, 188.9)	0.1207	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)		0/ 40 ( 0.0)		7.59 ( 0.38, 152.1)	0.1850	0.9072
1	2/ 36 ( 5.6)		0/ 24 ( 0.0)		3.38 ( 0.17, 67.43)	0.4254	
>=2	2/ 8 ( 25.0)		0/ 13 ( 0.0)		7.78 ( 0.42, 144.0)	0.1684	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)		0/ 20 ( 0.0)		4.20 ( 0.18, 96.19)	0.3690	0.6209
Stage B	0/ 23 ( 0.0)		0/ 21 ( 0.0)		NE		
Stage C	5/ 33 ( 15.2)		0/ 36 ( 0.0)		11.97 ( 0.69, 208.5)	0.0886	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		0.9109
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)		0/ 27 ( 0.0)		4.00 ( 0.17, 93.36)	0.3884	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)		0/ 9 ( 0.0)		10.00 ( 0.58, 171.2)	0.1121	
Western Europe	3/ 36 ( 8.3)		0/ 29 ( 0.0)		5.68 ( 0.30, 105.6)	0.2445	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	2/ 30 ( 6.7)		0/ 36 ( 0.0)		5.97 ( 0.30, 119.7)	0.2430	0.9600
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)		0/ 20 ( 0.0)		3.50 ( 0.15, 80.71)	0.4340	
>= 6 years	3/ 23 ( 13.0)		0/ 20 ( 0.0)		6.13 ( 0.34, 111.8)	0.2214	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 ( 0.0)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	70 (100.0)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	0.362	
95% CI	0.014, 9.025	
P-value	0.5355	
Relative Risk	0.366	
95% CI	0.015, 8.845	
P-value	0.5364	
Risk Difference	-0.013	
95% CI	-0.038, 0.012	
P-value	0.3141	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio		
95% CI	-	
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.8.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	0/ 48 ( 0.0)		0/ 50 ( 0.0)		NE		NE
>= 75 years	0/ 22 ( 0.0)		1/ 27 ( 3.7)		0.41 ( 0.02, 9.50)	0.5750	
Gender							
male	0/ 42 ( 0.0)		0/ 48 ( 0.0)		NE		NE
female	0/ 28 ( 0.0)		1/ 29 ( 3.4)		0.34 ( 0.01, 8.12)	0.5090	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 4 ( 0.0)		NE		NE
no	0/ 66 ( 0.0)		1/ 73 ( 1.4)		0.37 ( 0.02, 8.88)	0.5384	
B-Symptom Night Sweat							
yes	0/ 28 ( 0.0)		0/ 31 ( 0.0)		NE		NE
no	0/ 42 ( 0.0)		1/ 46 ( 2.2)		0.36 ( 0.02, 8.71)	0.5329	
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/ 9 ( 0.0)		0/ 14 ( 0.0)		NE		NE
no	0/ 61 ( 0.0)		1/ 63 ( 1.6)		0.34 ( 0.01, 8.29)	0.5110	
Race Group 2							
white	0/ 60 ( 0.0)		1/ 71 ( 1.4)		0.39 ( 0.02, 9.48)	0.5656	NE
TLS risk category							
low	0/ 15 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		NE
medium	0/ 50 ( 0.0)		1/ 57 ( 1.8)		0.38 ( 0.02, 9.10)	0.5497	
high	0/ 5 ( 0.0)		0/ 8 ( 0.0)		NE		
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)		0/ 16 ( 0.0)		NE		NE
> 6	0/ 59 ( 0.0)		1/ 61 ( 1.6)		0.34 ( 0.01, 8.29)	0.5114	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	0/ 43 ( 0.0)		0/ 43 ( 0.0)		NE		NE
>= 70 mL/min	0/ 26 ( 0.0)		1/ 34 ( 2.9)		0.43 ( 0.02, 10.19)	0.6029	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		NE
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 12 ( 0.0)		1/ 18 ( 5.6)		0.49 ( 0.02, 11.05)	0.6516	
Del (13q)	0/ 38 ( 0.0)		0/ 32 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.8.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	0/ 41 ( 0.0)		0/ 33 ( 0.0)		NE		NE
> 3.5 mg/L	0/ 28 ( 0.0)		1/ 41 ( 2.4)		0.48 ( 0.02, 11.44)	0.6521	
ECOG Performance Status							
0	0/ 26 ( 0.0)		0/ 40 ( 0.0)		NE		NE
1	0/ 36 ( 0.0)		1/ 24 ( 4.2)		0.23 ( 0.01, 5.31)	0.3552	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		0/ 13 ( 0.0)		NE		
Binet Stage							
Stage A	0/ 14 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE		NE
Stage B	0/ 23 ( 0.0)		1/ 21 ( 4.8)		0.31 ( 0.01, 7.12)	0.4604	
Stage C	0/ 33 ( 0.0)		0/ 36 ( 0.0)		NE		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		NE
Central and Eastern Europe	0/ 20 ( 0.0)		1/ 27 ( 3.7)		0.44 ( 0.02, 10.37)	0.6139	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		
Western Europe	0/ 36 ( 0.0)		0/ 29 ( 0.0)		NE		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	0/ 30 ( 0.0)		1/ 36 ( 2.8)		0.40 ( 0.02, 9.42)	0.5681	NE
>=3 and <6 years	0/ 17 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE		
>= 6 years	0/ 23 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	36 ( 46.8)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	41 ( 53.2)
Odds Ratio	1.610	
95% CI	0.838, 3.094	
P-value	0.1529	
Relative Risk	1.253	
95% CI	0.920, 1.707	
P-value	0.1532	
Risk Difference	0.118	
95% CI	-0.042, 0.279	
P-value	0.1488	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 0.3, 2.8)	3.4 ( 0.3, 5.6)
Median (95% CI)	5.6 ( 3.3, 14.6)	NE ( 5.8, NE )
75%-ile (95% CI)	14.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.409	
95% CI	0.897, 2.214	
p-value	0.1304	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	29/ 48 ( 60.4)		21/ 50 ( 42.0)		1.44 ( 0.97, 2.14)	0.0735	0.2461
>= 75 years	12/ 22 ( 54.5)		15/ 27 ( 55.6)		0.98 ( 0.59, 1.63)	0.9437	
Gender							
male	24/ 42 ( 57.1)		22/ 48 ( 45.8)		1.25 ( 0.83, 1.87)	0.2846	0.9783
female	17/ 28 ( 60.7)		14/ 29 ( 48.3)		1.26 ( 0.78, 2.03)	0.3495	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 4 ( 25.0)		0.33 ( 0.02, 6.37)	0.4656	0.3623
no	41/ 66 ( 62.1)		35/ 73 ( 47.9)		1.30 ( 0.96, 1.76)	0.0953	
B-Symptom Night Sweat							
yes	14/ 28 ( 50.0)		10/ 31 ( 32.3)		1.55 ( 0.83, 2.91)	0.1730	0.3872
no	27/ 42 ( 64.3)		26/ 46 ( 56.5)		1.14 ( 0.81, 1.60)	0.4570	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 9 ( 33.3)		3/ 14 ( 21.4)		1.56 ( 0.40, 6.08)	0.5254	0.7040
no	38/ 61 ( 62.3)		33/ 63 ( 52.4)		1.19 ( 0.88, 1.61)	0.2667	
Race Group 2							
white	36/ 60 ( 60.0)		32/ 71 ( 45.1)		1.33 ( 0.96, 1.85)	0.0888	NE
TLS risk category							
low	9/ 15 ( 60.0)		6/ 12 ( 50.0)		1.20 ( 0.60, 2.42)	0.6100	0.4882
medium	30/ 50 ( 60.0)		25/ 57 ( 43.9)		1.37 ( 0.94, 1.98)	0.0977	
high	2/ 5 ( 40.0)		5/ 8 ( 62.5)		0.64 ( 0.19, 2.13)	0.4661	
CIRS-Score							
<= 6	5/ 11 ( 45.5)		7/ 16 ( 43.8)		1.04 ( 0.44, 2.44)	0.9300	0.6505
> 6	36/ 59 ( 61.0)		29/ 61 ( 47.5)		1.28 ( 0.92, 1.79)	0.1422	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	24/ 43 ( 55.8)		23/ 43 ( 53.5)		1.04 ( 0.71, 1.53)	0.8286	0.1910
>= 70 mL/min	16/ 26 ( 61.5)		13/ 34 ( 38.2)		1.61 ( 0.95, 2.72)	0.0752	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)		5/ 7 ( 71.4)		0.35 ( 0.06, 2.04)	0.2426	0.3111
Trisomy 12	6/ 8 ( 75.0)		4/ 12 ( 33.3)		2.25 ( 0.92, 5.50)	0.0756	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	8/ 12 ( 66.7)		9/ 18 ( 50.0)		1.33 ( 0.72, 2.46)	0.3562	
Del (13q)	22/ 38 ( 57.9)		14/ 32 ( 43.8)		1.32 ( 0.82, 2.13)	0.2501	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



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

Table 14.P2.4.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	24/ 41 ( 58.5)		12/ 33 ( 36.4)		1.61 ( 0.96, 2.71)	0.0726	0.2287
> 3.5 mg/L	17/ 28 ( 60.7)		23/ 41 ( 56.1)		1.08 ( 0.72, 1.62)	0.7002	
ECOG Performance Status							
0	19/ 26 ( 73.1)		24/ 40 ( 60.0)		1.22 ( 0.86, 1.72)	0.2615	0.4065
1	19/ 36 ( 52.8)		11/ 24 ( 45.8)		1.15 ( 0.68, 1.96)	0.6043	
>=2	3/ 8 ( 37.5)		1/ 13 ( 7.7)		4.88 ( 0.61, 39.21)	0.1364	
Binet Stage							
Stage A	10/ 14 ( 71.4)		9/ 20 ( 45.0)		1.59 ( 0.88, 2.85)	0.1229	0.7139
Stage B	9/ 23 ( 39.1)		7/ 21 ( 33.3)		1.17 ( 0.53, 2.59)	0.6911	
Stage C	22/ 33 ( 66.7)		20/ 36 ( 55.6)		1.20 ( 0.82, 1.75)	0.3456	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)		1/ 9 ( 11.1)		4.50 ( 0.60, 33.71)	0.1432	0.6982
Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)		11/ 27 ( 40.7)		1.23 ( 0.65, 2.31)	0.5251	
Latin America	4/ 4 (100.0)		2/ 3 ( 66.7)		1.50 ( 0.67, 3.34)	0.3206	
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)		7/ 9 ( 77.8)		1.29 ( 0.91, 1.82)	0.1584	
Western Europe	20/ 36 ( 55.6)		15/ 29 ( 51.7)		1.07 ( 0.68, 1.70)	0.7593	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	14/ 30 ( 46.7)		14/ 36 ( 38.9)		1.20 ( 0.69, 2.10)	0.5237	0.7697
>=3 and <6 years	12/ 17 ( 70.6)		10/ 20 ( 50.0)		1.41 ( 0.83, 2.41)	0.2065	
>= 6 years	15/ 23 ( 65.2)		12/ 20 ( 60.0)		1.09 ( 0.68, 1.73)	0.7258	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 18.6)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 81.4)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	1.368	
95% CI	0.569, 3.291	
P-value	0.4837	
Relative Risk	1.300	
95% CI	0.623, 2.711	
P-value	0.4841	
Risk Difference	0.043	
95% CI	-0.077, 0.163	
P-value	0.4841	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( 1.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.356	
95% CI	0.608, 3.028	
p-value	0.4576	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	8/ 48 ( 16.7)		6/ 50 ( 12.0)		1.39 ( 0.52, 3.71)	0.5119	0.8695
>= 75 years	5/ 22 ( 22.7)		5/ 27 ( 18.5)		1.23 ( 0.41, 3.70)	0.7163	
Gender							
male	9/ 42 ( 21.4)		6/ 48 ( 12.5)		1.71 ( 0.67, 4.42)	0.2643	0.3531
female	4/ 28 ( 14.3)		5/ 29 ( 17.2)		0.83 ( 0.25, 2.77)	0.7603	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 4 ( 25.0)		0.33 ( 0.02, 6.37)	0.4656	0.3436
no	13/ 66 ( 19.7)		10/ 73 ( 13.7)		1.44 ( 0.68, 3.06)	0.3453	
B-Symptom Night Sweat							
yes	2/ 28 ( 7.1)		3/ 31 ( 9.7)		0.74 ( 0.13, 4.10)	0.7285	0.4599
no	11/ 42 ( 26.2)		8/ 46 ( 17.4)		1.51 ( 0.67, 3.38)	0.3212	
B-Symptom Weight Loss							
yes	1/ 9 ( 11.1)		2/ 14 ( 14.3)		0.78 ( 0.08, 7.38)	0.8267	0.6385
no	12/ 61 ( 19.7)		9/ 63 ( 14.3)		1.38 ( 0.63, 3.03)	0.4269	
Race Group 2							
white	13/ 60 ( 21.7)		11/ 71 ( 15.5)		1.40 ( 0.68, 2.89)	0.3650	NE
TLS risk category							
low	4/ 15 ( 26.7)		4/ 12 ( 33.3)		0.80 ( 0.25, 2.55)	0.7060	0.6886
medium	8/ 50 ( 16.0)		6/ 57 ( 10.5)		1.52 ( 0.57, 4.08)	0.4062	
high	1/ 5 ( 20.0)		1/ 8 ( 12.5)		1.60 ( 0.13, 20.22)	0.7165	
CIRS-Score							
<= 6	2/ 11 ( 18.2)		3/ 16 ( 18.8)		0.97 ( 0.19, 4.88)	0.9702	0.6803
> 6	11/ 59 ( 18.6)		8/ 61 ( 13.1)		1.42 ( 0.62, 3.28)	0.4103	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	9/ 43 ( 20.9)		10/ 43 ( 23.3)		0.90 ( 0.41, 1.99)	0.7951	0.1226
>= 70 mL/min	4/ 26 ( 15.4)		1/ 34 ( 2.9)		5.23 ( 0.62, 44.06)	0.1281	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		1/ 7 ( 14.3)		0.53 ( 0.03, 10.70)	0.6812	0.3661
Trisomy 12	4/ 8 ( 50.0)		1/ 12 ( 8.3)		6.00 ( 0.81, 44.35)	0.0792	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 12 ( 16.7)		2/ 18 ( 11.1)		1.50 ( 0.24, 9.25)	0.6622	
Del (13q)	5/ 38 ( 13.2)		5/ 32 ( 15.6)		0.84 ( 0.27, 2.65)	0.7690	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	8/ 41 ( 19.5)		1/ 33 ( 3.0)		6.44 ( 0.85, 48.91)	0.0718	0.0593
> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)		9/ 41 ( 22.0)		0.81 ( 0.30, 2.17)	0.6803	
ECOG Performance Status							
0	7/ 26 ( 26.9)		10/ 40 ( 25.0)		1.08 ( 0.47, 2.47)	0.8611	0.4232
1	5/ 36 ( 13.9)		1/ 24 ( 4.2)		3.33 ( 0.41, 26.79)	0.2575	
>=2	1/ 8 ( 12.5)		0/ 13 ( 0.0)		4.67 ( 0.21, 102.5)	0.3284	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)		2/ 20 ( 10.0)		0.71 ( 0.07, 7.13)	0.7744	0.7987
Stage B	1/ 23 ( 4.3)		1/ 21 ( 4.8)		0.91 ( 0.06, 13.69)	0.9475	
Stage C	11/ 33 ( 33.3)		8/ 36 ( 22.2)		1.50 ( 0.69, 3.27)	0.3074	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)		1/ 9 ( 11.1)		3.00 ( 0.34, 26.19)	0.3204	0.7017
Central and Eastern Europe	3/ 20 ( 15.0)		2/ 27 ( 7.4)		2.03 ( 0.37, 11.01)	0.4141	
Latin America	1/ 4 ( 25.0)		1/ 3 ( 33.3)		0.75 ( 0.07, 7.73)	0.8090	
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)		2/ 9 ( 22.2)		2.25 ( 0.47, 10.78)	0.3103	
Western Europe	5/ 36 ( 13.9)		5/ 29 ( 17.2)		0.81 ( 0.26, 2.52)	0.7098	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	4/ 30 ( 13.3)		4/ 36 ( 11.1)		1.20 ( 0.33, 4.40)	0.7832	0.2745
>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)		1/ 20 ( 5.0)		4.71 ( 0.58, 38.19)	0.1471	
>= 6 years	5/ 23 ( 21.7)		6/ 20 ( 30.0)		0.72 ( 0.26, 2.02)	0.5377	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.9)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 87.1)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	1.115	
95% CI	0.416, 2.989	
P-value	0.8291	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.463, 2.614	
P-value	0.8291	
Risk Difference	0.012	
95% CI	-0.095, 0.118	
P-value	0.8294	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.2 (15.9, 24.6)	20.2 ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.1 (15.9, 27.4)	20.2 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	24.6 (16.2, 27.4)	20.2 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.618	
95% CI	0.221, 1.729	
p-value	0.3558	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	6/ 48 ( 12.5)		7/ 50 ( 14.0)		0.89 ( 0.32, 2.47)	0.8269	0.4735
>= 75 years	3/ 22 ( 13.6)		2/ 27 ( 7.4)		1.84 ( 0.34, 10.06)	0.4813	
Gender							
male	6/ 42 ( 14.3)		7/ 48 ( 14.6)		0.98 ( 0.36, 2.69)	0.9680	0.6489
female	3/ 28 ( 10.7)		2/ 29 ( 6.9)		1.55 ( 0.28, 8.61)	0.6140	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 4 ( 0.0)		NE		NE
no	9/ 66 ( 13.6)		9/ 73 ( 12.3)		1.11 ( 0.47, 2.62)	0.8187	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)		1/ 31 ( 3.2)		3.32 ( 0.37, 30.12)	0.2859	0.2523
no	6/ 42 ( 14.3)		8/ 46 ( 17.4)		0.82 ( 0.31, 2.17)	0.6917	
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/ 9 ( 0.0)		1/ 14 ( 7.1)		0.50 ( 0.02, 11.09)	0.6611	0.6064
no	9/ 61 ( 14.8)		8/ 63 ( 12.7)		1.16 ( 0.48, 2.81)	0.7396	
Race Group 2							
white	7/ 60 ( 11.7)		8/ 71 ( 11.3)		1.04 ( 0.40, 2.69)	0.9430	NE
TLS risk category							
low	2/ 15 ( 13.3)		1/ 12 ( 8.3)		1.60 ( 0.16, 15.60)	0.6858	0.8312
medium	7/ 50 ( 14.0)		7/ 57 ( 12.3)		1.14 ( 0.43, 3.03)	0.7925	
high	0/ 5 ( 0.0)		1/ 8 ( 12.5)		0.50 ( 0.02, 10.34)	0.6538	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)		2/ 16 ( 12.5)		0.28 ( 0.01, 5.39)	0.4013	0.3188
> 6	9/ 59 ( 15.3)		7/ 61 ( 11.5)		1.33 ( 0.53, 3.34)	0.5445	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	7/ 43 ( 16.3)		4/ 43 ( 9.3)		1.75 ( 0.55, 5.55)	0.3417	0.2217
>= 70 mL/min	2/ 26 ( 7.7)		5/ 34 ( 14.7)		0.52 ( 0.11, 2.48)	0.4150	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		1/ 7 ( 14.3)		0.53 ( 0.03, 10.70)	0.6812	0.7628
Trisomy 12	1/ 8 ( 12.5)		1/ 12 ( 8.3)		1.50 ( 0.11, 20.68)	0.7620	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 12 ( 16.7)		4/ 18 ( 22.2)		0.75 ( 0.16, 3.47)	0.7129	
Del (13q)	5/ 38 ( 13.2)		2/ 32 ( 6.3)		2.11 ( 0.44, 10.13)	0.3530	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	5/ 41 ( 12.2)		4/ 33 ( 12.1)		1.01 ( 0.29, 3.45)	0.9923	0.8637
> 3.5 mg/L	4/ 28 ( 14.3)		5/ 41 ( 12.2)		1.17 ( 0.34, 3.98)	0.8000	
ECOG Performance Status							
0	4/ 26 ( 15.4)		6/ 40 ( 15.0)		1.03 ( 0.32, 3.29)	0.9660	0.7748
1	5/ 36 ( 13.9)		2/ 24 ( 8.3)		1.67 ( 0.35, 7.90)	0.5200	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		1/ 13 ( 7.7)		0.52 ( 0.02, 11.39)	0.6769	
Binet Stage							
Stage A	2/ 14 ( 14.3)		1/ 20 ( 5.0)		2.86 ( 0.29, 28.53)	0.3713	0.5461
Stage B	1/ 23 ( 4.3)		2/ 21 ( 9.5)		0.46 ( 0.04, 4.68)	0.5089	
Stage C	6/ 33 ( 18.2)		6/ 36 ( 16.7)		1.09 ( 0.39, 3.05)	0.8683	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)		2/ 9 ( 22.2)		1.50 ( 0.28, 7.93)	0.6333	0.1729
Central and Eastern Europe	2/ 20 ( 10.0)		1/ 27 ( 3.7)		2.70 ( 0.26, 27.74)	0.4034	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		1/ 3 ( 33.3)		0.27 ( 0.01, 4.93)	0.3747	
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)		1/ 9 ( 11.1)		6.75 ( 0.98, 46.62)	0.0528	
Western Europe	2/ 36 ( 5.6)		4/ 29 ( 13.8)		0.40 ( 0.08, 2.05)	0.2728	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	2/ 30 ( 6.7)		3/ 36 ( 8.3)		0.80 ( 0.14, 4.48)	0.7996	0.7986
>=3 and <6 years	2/ 17 ( 11.8)		3/ 20 ( 15.0)		0.78 ( 0.15, 4.16)	0.7753	
>= 6 years	5/ 23 ( 21.7)		3/ 20 ( 15.0)		1.45 ( 0.40, 5.32)	0.5758	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.12  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	1.608	
95% CI	0.607, 4.262	
P-value	0.3395	
Relative Risk	1.513	
95% CI	0.646, 3.543	
P-value	0.3408	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.056, 0.162	
P-value	0.3390	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	14.2 (13.6, 17.9)	13.8 (13.8, NE )
Median (95% CI)	14.3 (14.2, 22.9)	13.8 (13.8, NE )
75%-ile (95% CI)	17.9 (14.3, 22.9)	NE (13.8, NE )
Hazard Ratio	0.847	
95% CI	0.304, 2.362	
p-value	0.7494	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



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

Table 14.P2.4.2.12.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	5/ 48 ( 10.4)		6/ 50 ( 12.0)		0.87 ( 0.28, 2.66)	0.8042	0.1290
>= 75 years	6/ 22 ( 27.3)		2/ 27 ( 7.4)		3.68 ( 0.82, 16.47)	0.0881	
Gender							
male	6/ 42 ( 14.3)		7/ 48 ( 14.6)		0.98 ( 0.36, 2.69)	0.9680	0.1507
female	5/ 28 ( 17.9)		1/ 29 ( 3.4)		5.18 ( 0.64, 41.59)	0.1218	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 4 ( 0.0)		3.00 ( 0.16, 57.36)	0.4656	0.6199
no	10/ 66 ( 15.2)		8/ 73 ( 11.0)		1.38 ( 0.58, 3.29)	0.4645	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)		2/ 31 ( 6.5)		1.66 ( 0.30, 9.23)	0.5620	0.8982
no	8/ 42 ( 19.0)		6/ 46 ( 13.0)		1.46 ( 0.55, 3.86)	0.4453	
B-Symptom Weight Loss							
yes	4/ 9 ( 44.4)		2/ 14 ( 14.3)		3.11 ( 0.71, 13.62)	0.1319	0.3013
no	7/ 61 ( 11.5)		6/ 63 ( 9.5)		1.20 ( 0.43, 3.38)	0.7233	
Race Group 2							
white	9/ 60 ( 15.0)		6/ 71 ( 8.5)		1.78 ( 0.67, 4.70)	0.2483	NE
TLS risk category							
low	3/ 15 ( 20.0)		1/ 12 ( 8.3)		2.40 ( 0.28, 20.24)	0.4209	0.8855
medium	7/ 50 ( 14.0)		6/ 57 ( 10.5)		1.33 ( 0.48, 3.70)	0.5845	
high	1/ 5 ( 20.0)		1/ 8 ( 12.5)		1.60 ( 0.13, 20.22)	0.7165	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)		0/ 16 ( 0.0)		4.25 ( 0.19, 95.68)	0.3625	0.4676
> 6	10/ 59 ( 16.9)		8/ 61 ( 13.1)		1.29 ( 0.55, 3.05)	0.5580	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	6/ 43 ( 14.0)		3/ 43 ( 7.0)		2.00 ( 0.53, 7.49)	0.3033	0.6306
>= 70 mL/min	5/ 26 ( 19.2)		5/ 34 ( 14.7)		1.31 ( 0.42, 4.05)	0.6416	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.6850
Trisomy 12	2/ 8 ( 25.0)		1/ 12 ( 8.3)		3.00 ( 0.32, 27.83)	0.3337	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)		1/ 18 ( 5.6)		1.50 ( 0.10, 21.74)	0.7663	
Del (13q)	6/ 38 ( 15.8)		5/ 32 ( 15.6)		1.01 ( 0.34, 3.00)	0.9850	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.12.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	5/ 41 ( 12.2)		3/ 33 ( 9.1)		1.34 ( 0.35, 5.21)	0.6711	0.7386
> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)		4/ 41 ( 9.8)		1.83 ( 0.54, 6.22)	0.3330	
ECOG Performance Status							
0	4/ 26 ( 15.4)		3/ 40 ( 7.5)		2.05 ( 0.50, 8.43)	0.3190	0.7764
1	6/ 36 ( 16.7)		3/ 24 ( 12.5)		1.33 ( 0.37, 4.82)	0.6611	
>=2	1/ 8 ( 12.5)		2/ 13 ( 15.4)		0.81 ( 0.09, 7.58)	0.8554	
Binet Stage							
Stage A	2/ 14 ( 14.3)		0/ 20 ( 0.0)		7.00 ( 0.36, 135.5)	0.1981	0.4962
Stage B	3/ 23 ( 13.0)		2/ 21 ( 9.5)		1.37 ( 0.25, 7.41)	0.7151	
Stage C	6/ 33 ( 18.2)		6/ 36 ( 16.7)		1.09 ( 0.39, 3.05)	0.8683	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		1/ 9 ( 11.1)		0.48 ( 0.02, 10.07)	0.6337	0.7786
Central and Eastern Europe	2/ 20 ( 10.0)		3/ 27 ( 11.1)		0.90 ( 0.17, 4.89)	0.9029	
Latin America	1/ 4 ( 25.0)		0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565	
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)		0/ 9 ( 0.0)		6.00 ( 0.29, 122.4)	0.2441	
Western Europe	7/ 36 ( 19.4)		4/ 29 ( 13.8)		1.41 ( 0.46, 4.35)	0.5504	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	4/ 30 ( 13.3)		2/ 36 ( 5.6)		2.40 ( 0.47, 12.21)	0.2915	0.5788
>=3 and <6 years	2/ 17 ( 11.8)		3/ 20 ( 15.0)		0.78 ( 0.15, 4.16)	0.7753	
>= 6 years	5/ 23 ( 21.7)		2/ 20 ( 10.0)		2.17 ( 0.47, 10.00)	0.3187	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.13  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.290	
95% CI	0.442, 3.763	
P-value	0.6407	
Relative Risk	1.257	
95% CI	0.481, 3.288	
P-value	0.6408	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.075, 0.122	
P-value	0.6414	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	14.3 (14.2, 17.9)	13.8 (13.8, 23.5)
Median (95% CI)	17.9 (14.2, 22.9)	23.5 (13.8, 23.5)
75%-ile (95% CI)	22.9 (14.3, 22.9)	23.5 (13.8, 23.5)
Hazard Ratio	1.085	
95% CI	0.365, 3.230	
p-value	0.8828	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.13.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	4/ 48 ( 8.3)		5/ 50 ( 10.0)		0.83 ( 0.24, 2.92)	0.7756	0.2978
>= 75 years	4/ 22 ( 18.2)		2/ 27 ( 7.4)		2.45 ( 0.49, 12.17)	0.2717	
Gender							
male	4/ 42 ( 9.5)		6/ 48 ( 12.5)		0.76 ( 0.23, 2.52)	0.6557	0.1698
female	4/ 28 ( 14.3)		1/ 29 ( 3.4)		4.14 ( 0.49, 34.82)	0.1907	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 4 ( 0.0)		3.00 ( 0.16, 57.36)	0.4656	0.5278
no	7/ 66 ( 10.6)		7/ 73 ( 9.6)		1.11 ( 0.41, 2.99)	0.8423	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)		2/ 31 ( 6.5)		1.66 ( 0.30, 9.23)	0.5620	0.6939
no	5/ 42 ( 11.9)		5/ 46 ( 10.9)		1.10 ( 0.34, 3.52)	0.8786	
B-Symptom Weight Loss							
yes	4/ 9 ( 44.4)		2/ 14 ( 14.3)		3.11 ( 0.71, 13.62)	0.1319	0.1803
no	4/ 61 ( 6.6)		5/ 63 ( 7.9)		0.83 ( 0.23, 2.93)	0.7677	
Race Group 2							
white	7/ 60 ( 11.7)		6/ 71 ( 8.5)		1.38 ( 0.49, 3.89)	0.5413	NE
TLS risk category							
low	3/ 15 ( 20.0)		0/ 12 ( 0.0)		5.69 ( 0.32, 100.5)	0.2354	0.4122
medium	4/ 50 ( 8.0)		6/ 57 ( 10.5)		0.76 ( 0.23, 2.54)	0.6558	
high	1/ 5 ( 20.0)		1/ 8 ( 12.5)		1.60 ( 0.13, 20.22)	0.7165	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)		1/ 16 ( 6.3)		1.45 ( 0.10, 20.87)	0.7828	0.8978
> 6	7/ 59 ( 11.9)		6/ 61 ( 9.8)		1.21 ( 0.43, 3.38)	0.7213	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	5/ 43 ( 11.6)		4/ 43 ( 9.3)		1.25 ( 0.36, 4.34)	0.7254	0.9641
>= 70 mL/min	3/ 26 ( 11.5)		3/ 34 ( 8.8)		1.31 ( 0.29, 5.96)	0.7288	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.3397
Trisomy 12	2/ 8 ( 25.0)		1/ 12 ( 8.3)		3.00 ( 0.32, 27.83)	0.3337	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)		0/ 18 ( 0.0)		4.38 ( 0.19, 99.48)	0.3534	
Del (13q)	4/ 38 ( 10.5)		5/ 32 ( 15.6)		0.67 ( 0.20, 2.30)	0.5283	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.13.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/ 41 ( 7.3)		2/ 33 ( 6.1)		1.21 ( 0.21, 6.81)	0.8309	0.8611
> 3.5 mg/L	4/ 28 ( 14.3)		4/ 41 ( 9.8)		1.46 ( 0.40, 5.37)	0.5653	
ECOG Performance Status							
0	3/ 26 ( 11.5)		2/ 40 ( 5.0)		2.31 ( 0.41, 12.88)	0.3406	0.6543
1	4/ 36 ( 11.1)		3/ 24 ( 12.5)		0.89 ( 0.22, 3.62)	0.8695	
>=2	1/ 8 ( 12.5)		2/ 13 ( 15.4)		0.81 ( 0.09, 7.58)	0.8554	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)		0/ 20 ( 0.0)		4.20 ( 0.18, 96.19)	0.3690	0.6941
Stage B	2/ 23 ( 8.7)		2/ 21 ( 9.5)		0.91 ( 0.14, 5.92)	0.9240	
Stage C	5/ 33 ( 15.2)		5/ 36 ( 13.9)		1.09 ( 0.35, 3.43)	0.8817	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		1/ 9 ( 11.1)		0.48 ( 0.02, 10.07)	0.6337	0.7404
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)		2/ 27 ( 7.4)		0.68 ( 0.07, 6.94)	0.7409	
Latin America	1/ 4 ( 25.0)		0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565	
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)		0/ 9 ( 0.0)		6.00 ( 0.29, 122.4)	0.2441	
Western Europe	5/ 36 ( 13.9)		4/ 29 ( 13.8)		1.01 ( 0.30, 3.41)	0.9911	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	2/ 30 ( 6.7)		2/ 36 ( 5.6)		1.20 ( 0.18, 8.02)	0.8507	0.9996
>=3 and <6 years	2/ 17 ( 11.8)		2/ 20 ( 10.0)		1.18 ( 0.18, 7.48)	0.8633	
>= 6 years	4/ 23 ( 17.4)		3/ 20 ( 15.0)		1.16 ( 0.29, 4.57)	0.8326	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.14  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 ( 0.0)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	70 (100.0)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	0.151	
95% CI	0.008, 2.975	
P-value	0.2138	
Relative Risk	0.157	
95% CI	0.008, 2.986	
P-value	0.2179	
Risk Difference	-0.039	
95% CI	-0.082, 0.004	
P-value	0.0773	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio		
95% CI	-	
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.14.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	0/ 48 ( 0.0)		2/ 50 ( 4.0)		0.21 ( 0.01, 4.23)	0.3070	0.7635
>= 75 years	0/ 22 ( 0.0)		1/ 27 ( 3.7)		0.41 ( 0.02, 9.50)	0.5750	
Gender							
male	0/ 42 ( 0.0)		2/ 48 ( 4.2)		0.23 ( 0.01, 4.62)	0.3354	0.8521
female	0/ 28 ( 0.0)		1/ 29 ( 3.4)		0.34 ( 0.01, 8.12)	0.5090	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 4 ( 0.0)		NE		NE
no	0/ 66 ( 0.0)		3/ 73 ( 4.1)		0.16 ( 0.01, 3.00)	0.2191	
B-Symptom Night Sweat							
yes	0/ 28 ( 0.0)		0/ 31 ( 0.0)		NE		NE
no	0/ 42 ( 0.0)		3/ 46 ( 6.5)		0.16 ( 0.01, 2.94)	0.2148	
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/ 9 ( 0.0)		0/ 14 ( 0.0)		NE		NE
no	0/ 61 ( 0.0)		3/ 63 ( 4.8)		0.15 ( 0.01, 2.80)	0.2023	
Race Group 2							
white	0/ 60 ( 0.0)		2/ 71 ( 2.8)		0.24 ( 0.01, 4.82)	0.3483	NE
TLS risk category							
low	0/ 15 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		NE
medium	0/ 50 ( 0.0)		3/ 57 ( 5.3)		0.16 ( 0.01, 3.07)	0.2256	
high	0/ 5 ( 0.0)		0/ 8 ( 0.0)		NE		
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)		1/ 16 ( 6.3)		0.47 ( 0.02, 10.63)	0.6368	0.7080
> 6	0/ 59 ( 0.0)		2/ 61 ( 3.3)		0.21 ( 0.01, 4.22)	0.3055	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	0/ 43 ( 0.0)		1/ 43 ( 2.3)		0.33 ( 0.01, 7.96)	0.4974	0.9099
>= 70 mL/min	0/ 26 ( 0.0)		2/ 34 ( 5.9)		0.26 ( 0.01, 5.18)	0.3769	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		NE
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 12 ( 0.0)		2/ 18 ( 11.1)		0.29 ( 0.02, 5.60)	0.4143	
Del (13q)	0/ 38 ( 0.0)		0/ 32 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.14.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							NE
<= 3.5 mg/L	0/ 41 ( 0.0)		0/ 33 ( 0.0)		NE		
> 3.5 mg/L	0/ 28 ( 0.0)		3/ 41 ( 7.3)		0.21 ( 0.01, 3.86)	0.2911	
ECOG Performance Status							0.8927
0	0/ 26 ( 0.0)		2/ 40 ( 5.0)		0.30 ( 0.02, 6.08)	0.4358	
1	0/ 36 ( 0.0)		1/ 24 ( 4.2)		0.23 ( 0.01, 5.31)	0.3552	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		0/ 13 ( 0.0)		NE		
Binet Stage							0.9825
Stage A	0/ 14 ( 0.0)		1/ 20 ( 5.0)		0.47 ( 0.02, 10.69)	0.6333	
Stage B	0/ 23 ( 0.0)		1/ 21 ( 4.8)		0.31 ( 0.01, 7.12)	0.4604	
Stage C	0/ 33 ( 0.0)		1/ 36 ( 2.8)		0.36 ( 0.02, 8.61)	0.5302	
Region							0.9669
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		
Central and Eastern Europe	0/ 20 ( 0.0)		1/ 27 ( 3.7)		0.44 ( 0.02, 10.37)	0.6139	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		1/ 3 ( 33.3)		0.27 ( 0.01, 4.93)	0.3747	
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		
Western Europe	0/ 36 ( 0.0)		1/ 29 ( 3.4)		0.27 ( 0.01, 6.40)	0.4177	
Time from first diagnosis to randomisation							0.8091
< 3 years	0/ 30 ( 0.0)		1/ 36 ( 2.8)		0.40 ( 0.02, 9.42)	0.5681	
>=3 and <6 years	0/ 17 ( 0.0)		2/ 20 ( 10.0)		0.23 ( 0.01, 4.55)	0.3369	
>= 6 years	0/ 23 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



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

Table 14.P2.4.2.15  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.9)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 87.1)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.475	
95% CI	0.519, 4.198	
P-value	0.4660	
Relative Risk	1.414	
95% CI	0.556, 3.596	
P-value	0.4666	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.064, 0.139	
P-value	0.4664	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.437	
95% CI	0.535, 3.860	
p-value	0.4650	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 27FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.15.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	7/ 48 ( 14.6)		3/ 50 ( 6.0)		2.43 ( 0.67, 8.86)	0.1783	0.1899
>= 75 years	2/ 22 ( 9.1)		4/ 27 ( 14.8)		0.61 ( 0.12, 3.04)	0.5500	
Gender							
male	5/ 42 ( 11.9)		3/ 48 ( 6.3)		1.90 ( 0.48, 7.50)	0.3567	0.5245
female	4/ 28 ( 14.3)		4/ 29 ( 13.8)		1.04 ( 0.29, 3.74)	0.9573	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)		1/ 4 ( 25.0)		1.00 ( 0.09, 11.03)	1.0000	0.7694
no	8/ 66 ( 12.1)		6/ 73 ( 8.2)		1.47 ( 0.54, 4.03)	0.4486	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)		3/ 31 ( 9.7)		1.11 ( 0.24, 5.04)	0.8953	0.6886
no	6/ 42 ( 14.3)		4/ 46 ( 8.7)		1.64 ( 0.50, 5.42)	0.4151	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)		3/ 14 ( 21.4)		1.04 ( 0.21, 5.04)	0.9640	0.5791
no	7/ 61 ( 11.5)		4/ 63 ( 6.3)		1.81 ( 0.56, 5.86)	0.3243	
Race Group 2							
white	8/ 60 ( 13.3)		7/ 71 ( 9.9)		1.35 ( 0.52, 3.51)	0.5353	NE
TLS risk category							
low	3/ 15 ( 20.0)		1/ 12 ( 8.3)		2.40 ( 0.28, 20.24)	0.4209	0.5396
medium	6/ 50 ( 12.0)		6/ 57 ( 10.5)		1.14 ( 0.39, 3.31)	0.8096	
high	0/ 5 ( 0.0)		0/ 8 ( 0.0)		NE		
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)		2/ 16 ( 12.5)		0.73 ( 0.07, 7.07)	0.7838	0.5208
> 6	8/ 59 ( 13.6)		5/ 61 ( 8.2)		1.65 ( 0.57, 4.77)	0.3513	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	4/ 43 ( 9.3)		5/ 43 ( 11.6)		0.80 ( 0.23, 2.78)	0.7254	0.1660
>= 70 mL/min	5/ 26 ( 19.2)		2/ 34 ( 5.9)		3.27 ( 0.69, 15.53)	0.1363	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.3370
Trisomy 12	3/ 8 ( 37.5)		1/ 12 ( 8.3)		4.50 ( 0.56, 35.98)	0.1562	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 12 ( 16.7)		1/ 18 ( 5.6)		3.00 ( 0.30, 29.52)	0.3464	
Del (13q)	4/ 38 ( 10.5)		4/ 32 ( 12.5)		0.84 ( 0.23, 3.10)	0.7961	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 27FEB2020

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

Table 14.P2.4.2.15.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	4/ 41 ( 9.8)		3/ 33 ( 9.1)		1.07 ( 0.26, 4.46)	0.9226	0.5773
> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)		4/ 41 ( 9.8)		1.83 ( 0.54, 6.22)	0.3330	
ECOG Performance Status							
0	6/ 26 ( 23.1)		4/ 40 ( 10.0)		2.31 ( 0.72, 7.40)	0.1594	0.6966
1	2/ 36 ( 5.6)		1/ 24 ( 4.2)		1.33 ( 0.13, 13.90)	0.8099	
>=2	1/ 8 ( 12.5)		2/ 13 ( 15.4)		0.81 ( 0.09, 7.58)	0.8554	
Binet Stage							
Stage A	2/ 14 ( 14.3)		4/ 20 ( 20.0)		0.71 ( 0.15, 3.38)	0.6713	0.3655
Stage B	1/ 23 ( 4.3)		1/ 21 ( 4.8)		0.91 ( 0.06, 13.69)	0.9475	
Stage C	6/ 33 ( 18.2)		2/ 36 ( 5.6)		3.27 ( 0.71, 15.10)	0.1286	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)		0/ 9 ( 0.0)		7.14 ( 0.40, 127.1)	0.1807	0.4173
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)		1/ 27 ( 3.7)		1.35 ( 0.09, 20.31)	0.8282	
Latin America	1/ 4 ( 25.0)		0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565	
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		
Western Europe	5/ 36 ( 13.9)		6/ 29 ( 20.7)		0.67 ( 0.23, 1.98)	0.4701	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	3/ 30 ( 10.0)		3/ 36 ( 8.3)		1.20 ( 0.26, 5.52)	0.8148	0.6725
>=3 and <6 years	0/ 17 ( 0.0)		1/ 20 ( 5.0)		0.39 ( 0.02, 8.97)	0.5553	
>= 6 years	6/ 23 ( 26.1)		3/ 20 ( 15.0)		1.74 ( 0.50, 6.07)	0.3854	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 27FEB2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	49 ( 70.0)	53 ( 68.8)
Number of censored subjects, n (%)	21 ( 30.0)	24 ( 31.2)
Odds Ratio	1.057	
95% CI	0.523, 2.134	
P-value	0.8780	
Relative Risk	1.017	
95% CI	0.820, 1.261	
P-value	0.8779	
Risk Difference	0.012	
95% CI	-0.137, 0.161	
P-value	0.8779	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.7)	0.2 ( 0.1, 0.3)
Median (95% CI)	2.3 ( 1.0, 5.1)	4.6 ( 0.9, 6.8)
75%-ile (95% CI)	14.9 ( 5.1, 14.9)	NE ( 7.1, NE )
Hazard Ratio	1.110	
95% CI	0.750, 1.642	
p-value	0.5977	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	65 ( 84.4)
Odds Ratio	1.010	
95% CI	0.414, 2.461	
P-value	0.9827	
Relative Risk	1.008	
95% CI	0.476, 2.138	
P-value	0.9827	
Risk Difference	0.001	
95% CI	-0.116, 0.119	
P-value	0.9827	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.008	
95% CI	0.445, 2.285	
p-value	0.9843	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	40 ( 57.1)	45 ( 58.4)
Number of censored subjects, n (%)	30 ( 42.9)	32 ( 41.6)
Odds Ratio	0.948	
95% CI	0.492, 1.826	
P-value	0.8735	
Relative Risk	0.978	
95% CI	0.741, 1.290	
P-value	0.8736	
Risk Difference	-0.013	
95% CI	-0.173, 0.147	
P-value	0.8735	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.9 ( 0.3, 3.1)	0.5 ( 0.3, 4.5)
Median (95% CI)	5.6 ( 3.3, NE )	6.3 ( 4.6, 9.9)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.022	
95% CI	0.667, 1.565	
p-value	0.9193	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	20 ( 28.6)	13 ( 16.9)
Number of censored subjects, n (%)	50 ( 71.4)	64 ( 83.1)
Odds Ratio	1.969	
95% CI	0.894, 4.340	
P-value	0.0928	
Relative Risk	1.692	
95% CI	0.912, 3.142	
P-value	0.0956	
Risk Difference	0.117	
95% CI	-0.018, 0.252	
P-value	0.0895	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	2.1 ( 0.1, NE )	NE ( 9.8, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.859	
95% CI	0.924, 3.738	
p-value	0.0791	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	40 ( 57.1)	35 ( 45.5)
Number of censored subjects, n (%)	30 ( 42.9)	42 ( 54.5)
Odds Ratio	1.600	
95% CI	0.833, 3.071	
P-value	0.1578	
Relative Risk	1.257	
95% CI	0.915, 1.728	
P-value	0.1582	
Risk Difference	0.117	
95% CI	-0.044, 0.278	
P-value	0.1539	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.8 ( 0.1, 1.8)	0.9 ( 0.1, 2.8)
Median (95% CI)	6.6 ( 2.1, NE )	NE ( 3.6, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.302	
95% CI	0.827, 2.050	
p-value	0.2408	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	6 ( 7.8)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	71 ( 92.2)
Odds Ratio	1.972	
95% CI	0.677, 5.743	
P-value	0.2130	
Relative Risk	1.833	
95% CI	0.703, 4.783	
P-value	0.2154	
Risk Difference	0.065	
95% CI	-0.037, 0.166	
P-value	0.2099	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.866	
95% CI	0.678, 5.137	
p-value	0.2189	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea		
Number of subjects with events, n (%)	19 ( 27.1)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	51 ( 72.9)	67 ( 87.0)
Odds Ratio	2.496	
95% CI	1.069, 5.828	
P-value	0.0345	
Relative Risk	2.090	
95% CI	1.044, 4.183	
P-value	0.0373	
Risk Difference	0.142	
95% CI	0.013, 0.270	
P-value	0.0307	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.3 ( 2.0, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.219	
95% CI	1.032, 4.775	
p-value	0.0361	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	17 ( 22.1)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	60 ( 77.9)
Odds Ratio	0.730	
95% CI	0.321, 1.662	
P-value	0.4537	
Relative Risk	0.776	
95% CI	0.400, 1.509	
P-value	0.4554	
Risk Difference	-0.049	
95% CI	-0.177, 0.079	
P-value	0.4498	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 8.5, NE )	NE ( 0.8, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.728	
95% CI	0.348, 1.525	
p-value	0.4192	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	2.400	
95% CI	0.778, 7.406	
P-value	0.1278	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.790, 6.123	
P-value	0.1311	
Risk Difference	0.078	
95% CI	-0.021, 0.177	
P-value	0.1219	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.317	
95% CI	0.792, 6.781	
p-value	0.1149	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	37 ( 52.9)	38 ( 49.4)
Number of censored subjects, n (%)	33 ( 47.1)	39 ( 50.6)
Odds Ratio	1.151	
95% CI	0.602, 2.200	
P-value	0.6711	
Relative Risk	1.071	
95% CI	0.781, 1.470	
P-value	0.6707	
Risk Difference	0.035	
95% CI	-0.127, 0.197	
P-value	0.6708	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 1.2)	0.3 ( 0.1, 1.9)
Median (95% CI)	9.2 ( 1.6, 26.5)	11.7 ( 5.3, 17.1)
75%-ile (95% CI)	26.5 ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.096	
95% CI	0.694, 1.730	
p-value	0.7071	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.9)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 87.1)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	0.885	
95% CI	0.343, 2.283	
P-value	0.8009	
Relative Risk	0.900	
95% CI	0.397, 2.042	
P-value	0.8010	
Risk Difference	-0.014	
95% CI	-0.125, 0.096	
P-value	0.8003	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.963	
95% CI	0.391, 2.370	
p-value	0.9365	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia		
Number of subjects with events, n (%)	19 ( 27.1)	13 ( 16.9)
Number of censored subjects, n (%)	51 ( 72.9)	64 ( 83.1)
Odds Ratio	1.834	
95% CI	0.828, 4.064	
P-value	0.1351	
Relative Risk	1.608	
95% CI	0.859, 3.009	
P-value	0.1376	
Risk Difference	0.103	
95% CI	-0.031, 0.236	
P-value	0.1323	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	9.9 ( 0.3, 26.5)	NE ( 5.4, NE )
Median (95% CI)	26.5 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	26.5 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.586	
95% CI	0.777, 3.237	
p-value	0.1992	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	34 ( 44.2)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	43 ( 55.8)
Odds Ratio	1.788	
95% CI	0.929, 3.441	
P-value	0.0819	
Relative Risk	1.326	
95% CI	0.964, 1.825	
P-value	0.0828	
Risk Difference	0.144	
95% CI	-0.016, 0.304	
P-value	0.0775	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.4 ( 1.0, 4.4)	4.2 ( 2.1, 7.4)
Median (95% CI)	7.4 ( 4.7, 17.9)	13.8 ( 8.1, 23.5)
75%-ile (95% CI)	13.6 (13.6, 17.9)	23.5 (13.8, 23.5)
Hazard Ratio	1.572	
95% CI	0.993, 2.489	
p-value	0.0518	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations - PT: Nasopharyngitis		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 10.0)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 90.0)	77 (100.0)
Odds Ratio	18.307	
95% CI	1.026, 326.74	
P-value	0.0480	
Relative Risk	16.479	
95% CI	0.958, 283.35	
P-value	0.0535	
Risk Difference	0.100	
95% CI	0.030, 0.170	
P-value	0.0053	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	
95% CI		
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations - PT: Upper respiratory tract infection		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	0.523	
95% CI	0.150, 1.819	
P-value	0.3078	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.173, 1.747	
P-value	0.3107	
Risk Difference	-0.047	
95% CI	-0.134, 0.040	
P-value	0.2932	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.542	
95% CI	0.163, 1.801	
p-value	0.3110	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	33 ( 47.1)	44 ( 57.1)
Number of censored subjects, n (%)	37 ( 52.9)	33 ( 42.9)
Odds Ratio	0.669	
95% CI	0.349, 1.283	
P-value	0.2261	
Relative Risk	0.825	
95% CI	0.602, 1.130	
P-value	0.2307	
Risk Difference	-0.100	
95% CI	-0.261, 0.061	
P-value	0.2232	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( 0.0, NE )	0.0 ( 0.0, 13.8)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	13.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.775	
95% CI	0.489, 1.228	
p-value	0.2897	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	31 ( 44.3)	39 ( 50.6)
Number of censored subjects, n (%)	39 ( 55.7)	38 ( 49.4)
Odds Ratio	0.774	
95% CI	0.404, 1.483	
P-value	0.4407	
Relative Risk	0.874	
95% CI	0.620, 1.232	
P-value	0.4430	
Risk Difference	-0.064	
95% CI	-0.225, 0.098	
P-value	0.4393	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( 0.0, NE )	1.0 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.818	
95% CI	0.507, 1.320	
p-value	0.4374	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	21 ( 30.0)	29 ( 37.7)
Number of censored subjects, n (%)	49 ( 70.0)	48 ( 62.3)
Odds Ratio	0.709	
95% CI	0.356, 1.412	
P-value	0.3282	
Relative Risk	0.797	
95% CI	0.503, 1.260	
P-value	0.3313	
Risk Difference	-0.077	
95% CI	-0.229, 0.076	
P-value	0.3245	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	3.5 ( 1.0, 16.6)	0.2 ( 0.1, 8.5)
Median (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.676	
95% CI	0.382, 1.195	
p-value	0.1820	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased		
Number of subjects with events, n (%)	3 ( 4.3)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	67 ( 95.7)	67 ( 87.0)
Odds Ratio	0.300	
95% CI	0.079, 1.139	
P-value	0.0769	
Relative Risk	0.330	
95% CI	0.095, 1.151	
P-value	0.0819	
Risk Difference	-0.087	
95% CI	-0.176, 0.002	
P-value	0.0548	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.313	
95% CI	0.086, 1.137	
p-value	0.0633	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	18 ( 23.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	59 ( 76.6)
Odds Ratio	0.611	
95% CI	0.266, 1.405	
P-value	0.2462	
Relative Risk	0.672	
95% CI	0.342, 1.322	
P-value	0.2500	
Risk Difference	-0.077	
95% CI	-0.204, 0.051	
P-value	0.2381	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE (10.4, NE )	10.7 ( 8.1, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.643	
95% CI	0.304, 1.362	
p-value	0.2473	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Number of subjects with events, n (%)	23 ( 32.9)	28 ( 36.4)
Number of censored subjects, n (%)	47 ( 67.1)	49 ( 63.6)
Odds Ratio	0.856	
95% CI	0.433, 1.693	
P-value	0.6556	
Relative Risk	0.904	
95% CI	0.578, 1.412	
P-value	0.6563	
Risk Difference	-0.035	
95% CI	-0.189, 0.119	
P-value	0.6550	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.0 ( 2.4, NE )	5.3 ( 2.6, 10.0)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.0 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.942	
95% CI	0.540, 1.642	
p-value	0.8293	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	0.523	
95% CI	0.150, 1.819	
P-value	0.3078	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.173, 1.747	
P-value	0.3107	
Risk Difference	-0.047	
95% CI	-0.134, 0.040	
P-value	0.2932	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.545	
95% CI	0.164, 1.809	
p-value	0.3135	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.290	
95% CI	0.442, 3.763	
P-value	0.6407	
Relative Risk	1.257	
95% CI	0.481, 3.288	
P-value	0.6408	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.075, 0.122	
P-value	0.6414	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.284	
95% CI	0.465, 3.541	
p-value	0.6271	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.9)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 87.1)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	0.885	
95% CI	0.343, 2.283	
P-value	0.8009	
Relative Risk	0.900	
95% CI	0.397, 2.042	
P-value	0.8010	
Risk Difference	-0.014	
95% CI	-0.125, 0.096	
P-value	0.8003	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 (15.9, 24.6)	17.5 (17.5, 20.2)
Median (95% CI)	17.1 (15.9, 27.4)	17.5 (17.5, 20.2)
75%-ile (95% CI)	24.6 (16.2, 27.4)	20.2 (17.5, 20.2)
Hazard Ratio	0.575	
95% CI	0.220, 1.501	
p-value	0.2526	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Nervous system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	23 ( 32.9)	27 ( 35.1)
Number of censored subjects, n (%)	47 ( 67.1)	50 ( 64.9)
Odds Ratio	0.906	
95% CI	0.457, 1.796	
P-value	0.7778	
Relative Risk	0.937	
95% CI	0.596, 1.473	
P-value	0.7781	
Risk Difference	-0.022	
95% CI	-0.175, 0.131	
P-value	0.7776	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	6.5 ( 2.6, 29.2)	2.8 ( 0.5, 25.5)
Median (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.820	
95% CI	0.467, 1.440	
p-value	0.4972	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	0.708	
95% CI	0.239, 2.102	
P-value	0.5344	
Relative Risk	0.733	
95% CI	0.275, 1.956	
P-value	0.5355	
Risk Difference	-0.031	
95% CI	-0.128, 0.066	
P-value	0.5297	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.711	
95% CI	0.253, 1.998	
p-value	0.5213	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Psychiatric disorders		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	2.355	
95% CI	0.677, 8.195	
P-value	0.1783	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.693, 6.988	
P-value	0.1812	
Risk Difference	0.062	
95% CI	-0.027, 0.152	
P-value	0.1723	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.282	
95% CI	0.687, 7.578	
p-value	0.1665	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Renal and urinary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	0.222	
95% CI	0.046, 1.067	
P-value	0.0602	
Relative Risk	0.244	
95% CI	0.055, 1.093	
P-value	0.0652	
Risk Difference	-0.088	
95% CI	-0.170, -0.007	
P-value	0.0341	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	21.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	21.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	21.0 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.258	
95% CI	0.055, 1.218	
p-value	0.0652	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	26 ( 37.1)	17 ( 22.1)
Number of censored subjects, n (%)	44 ( 62.9)	60 ( 77.9)
Odds Ratio	2.086	
95% CI	1.010, 4.304	
P-value	0.0468	
Relative Risk	1.682	
95% CI	1.002, 2.826	
P-value	0.0493	
Risk Difference	0.151	
95% CI	0.004, 0.297	
P-value	0.0435	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.5 ( 1.9, 19.3)	NE ( 6.5, NE )
Median (95% CI)	17.9 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	19.3 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.711	
95% CI	0.919, 3.186	
p-value	0.0867	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Cough		
Number of subjects with events, n (%)	15 ( 21.4)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	55 ( 78.6)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	2.061	
95% CI	0.838, 5.066	
P-value	0.1152	
Relative Risk	1.833	
95% CI	0.857, 3.922	
P-value	0.1182	
Risk Difference	0.097	
95% CI	-0.023, 0.217	
P-value	0.1115	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 4.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.989	
95% CI	0.870, 4.546	
p-value	0.0967	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders		
Number of subjects with events, n (%)	28 ( 40.0)	16 ( 20.8)
Number of censored subjects, n (%)	42 ( 60.0)	61 ( 79.2)
Odds Ratio	2.542	
95% CI	1.226, 5.270	
P-value	0.0122	
Relative Risk	1.925	
95% CI	1.142, 3.244	
P-value	0.0139	
Risk Difference	0.192	
95% CI	0.046, 0.338	
P-value	0.0100	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.2 ( 1.4, 8.3)	NE ( 6.9, NE )
Median (95% CI)	NE ( 9.0, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.196	
95% CI	1.187, 4.063	
p-value	0.0102	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Pruritus		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	3.183	
95% CI	0.809, 12.515	
P-value	0.0974	
Relative Risk	2.933	
95% CI	0.810, 10.622	
P-value	0.1012	
Risk Difference	0.075	
95% CI	-0.011, 0.161	
P-value	0.0866	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	3.034	
95% CI	0.805, 11.440	
p-value	0.0847	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 18.6)	14 ( 18.2)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 81.4)	63 ( 81.8)
Odds Ratio	1.026	
95% CI	0.445, 2.367	
P-value	0.9514	
Relative Risk	1.021	
95% CI	0.516, 2.020	
P-value	0.9514	
Risk Difference	0.004	
95% CI	-0.121, 0.129	
P-value	0.9514	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE (10.3, NE )	NE ( 7.9, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.041	
95% CI	0.489, 2.216	
p-value	0.9390	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Age							0.3351
	< 75 years	15/ 48 ( 31.3)		6/ 50 ( 12.0)		2.60 ( 1.10, 6.15)	0.0291	
	>= 75 years	4/ 22 ( 18.2)		4/ 27 ( 14.8)		1.23 ( 0.35, 4.35)	0.7513	
	Gender							0.1969
	male	15/ 42 ( 35.7)		6/ 48 ( 12.5)		2.86 ( 1.22, 6.69)	0.0157	
	female	4/ 28 ( 14.3)		4/ 29 ( 13.8)		1.04 ( 0.29, 3.74)	0.9573	
	B-Symptom Fever							0.7902
	yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 4 ( 0.0)		3.00 ( 0.16, 57.36)	0.4656	
	no	18/ 66 ( 27.3)		10/ 73 ( 13.7)		1.99 ( 0.99, 4.00)	0.0531	
	B-Symptom Night Sweat							0.9131
	yes	6/ 28 ( 21.4)		3/ 31 ( 9.7)		2.21 ( 0.61, 8.03)	0.2265	
	no	13/ 42 ( 31.0)		7/ 46 ( 15.2)		2.03 ( 0.90, 4.61)	0.0889	
	B-Symptom Weight Loss							0.3659
	yes	1/ 9 ( 11.1)		2/ 14 ( 14.3)		0.78 ( 0.08, 7.38)	0.8267	
	no	18/ 61 ( 29.5)		8/ 63 ( 12.7)		2.32 ( 1.09, 4.94)	0.0286	
	Race Group 2							NE
	white	15/ 60 ( 25.0)		9/ 71 ( 12.7)		1.97 ( 0.93, 4.18)	0.0765	
	TLS risk category							0.5024
	low	2/ 15 ( 13.3)		2/ 12 ( 16.7)		0.80 ( 0.13, 4.87)	0.8088	
	medium	16/ 50 ( 32.0)		8/ 57 ( 14.0)		2.28 ( 1.07, 4.87)	0.0333	
	high	1/ 5 ( 20.0)		0/ 8 ( 0.0)		4.50 ( 0.22, 93.07)	0.3305	
	CIRS-Score							0.3013
	<= 6	2/ 11 ( 18.2)		3/ 16 ( 18.8)		0.97 ( 0.19, 4.88)	0.9702	
	> 6	17/ 59 ( 28.8)		7/ 61 ( 11.5)		2.51 ( 1.12, 5.61)	0.0248	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.3522
	< 70 mL/min	9/ 43 ( 20.9)		6/ 43 ( 14.0)		1.50 ( 0.58, 3.85)	0.3992	
	>= 70 mL/min	9/ 26 ( 34.6)		4/ 34 ( 11.8)		2.94 ( 1.02, 8.50)	0.0463	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOC/ PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.2840
	Del (11q)	1/	4 (25.0)	0/	7 ( 0.0)	4.80 ( 0.24, 96.34)	0.3053	
	Trisomy 12	0/	8 ( 0.0)	1/	12 ( 8.3)	0.48 ( 0.02, 10.54)	0.6425	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	3/	12 (25.0)	5/	18 (27.8)	0.90 ( 0.26, 3.08)	0.8668	
	Del (13q)	13/	38 (34.2)	3/	32 ( 9.4)	3.65 ( 1.14, 11.69)	0.0293	
	Serum beta2-microglobulin							0.3643
	<= 3.5 mg/L	10/	41 (24.4)	2/	33 ( 6.1)	4.02 ( 0.95, 17.11)	0.0594	
	> 3.5 mg/L	9/	28 (32.1)	7/	41 (17.1)	1.88 ( 0.79, 4.46)	0.1507	
	ECOG Performance Status							0.3784
	0	6/	26 (23.1)	7/	40 (17.5)	1.32 ( 0.50, 3.49)	0.5771	
	1	10/	36 (27.8)	2/	24 ( 8.3)	3.33 ( 0.80, 13.90)	0.0983	
	>=2	3/	8 (37.5)	1/	13 ( 7.7)	4.88 ( 0.61, 39.21)	0.1364	
	Binet Stage							0.8892
	Stage A	2/	14 (14.3)	2/	20 (10.0)	1.43 ( 0.23, 8.97)	0.7036	
	Stage B	8/	23 (34.8)	3/	21 (14.3)	2.43 ( 0.74, 7.99)	0.1420	
	Stage C	9/	33 (27.3)	5/	36 (13.9)	1.96 ( 0.73, 5.26)	0.1798	
	Region							0.5782
	Australia/New Zealand/Asia	3/	6 (50.0)	1/	9 (11.1)	4.50 ( 0.60, 33.71)	0.1432	
	Central and Eastern Europe	3/	20 (15.0)	3/	27 (11.1)	1.35 ( 0.30, 6.00)	0.6934	
	Latin America	0/	4 ( 0.0)	1/	3 (33.3)	0.27 ( 0.01, 4.93)	0.3747	
	US/Canada/Central America	1/	4 (25.0)	1/	9 (11.1)	2.25 ( 0.18, 27.66)	0.5264	
	Western Europe	12/	36 (33.3)	4/	29 (13.8)	2.42 ( 0.87, 6.70)	0.0901	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.9007
	< 3 years	7/	30 (23.3)	5/	36 (13.9)	1.68 ( 0.59, 4.75)	0.3284	
	>=3 and <6 years	4/	17 (23.5)	2/	20 (10.0)	2.35 ( 0.49, 11.30)	0.2852	
	>= 6 years	8/	23 (34.8)	3/	20 (15.0)	2.32 ( 0.71, 7.58)	0.1638	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Age							0.6953
	< 75 years	18/ 48 ( 37.5)		12/ 50 ( 24.0)		1.56 ( 0.85, 2.89)	0.1541	
	>= 75 years	8/ 22 ( 36.4)		5/ 27 ( 18.5)		1.96 ( 0.75, 5.16)	0.1706	
	Gender							0.3511
	male	13/ 42 ( 31.0)		11/ 48 ( 22.9)		1.35 ( 0.68, 2.69)	0.3918	
	female	13/ 28 ( 46.4)		6/ 29 ( 20.7)		2.24 ( 0.99, 5.08)	0.0522	
	B-Symptom Fever							0.2665
	yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 4 ( 25.0)		0.33 ( 0.02, 6.37)	0.4656	
	no	26/ 66 ( 39.4)		16/ 73 ( 21.9)		1.80 ( 1.06, 3.04)	0.0290	
	B-Symptom Night Sweat							0.9729
	yes	9/ 28 ( 32.1)		6/ 31 ( 19.4)		1.66 ( 0.68, 4.08)	0.2681	
	no	17/ 42 ( 40.5)		11/ 46 ( 23.9)		1.69 ( 0.90, 3.19)	0.1030	
	B-Symptom Weight Loss							0.6497
	yes	3/ 9 ( 33.3)		2/ 14 ( 14.3)		2.33 ( 0.48, 11.34)	0.2936	
	no	23/ 61 ( 37.7)		15/ 63 ( 23.8)		1.58 ( 0.92, 2.74)	0.0995	
	Race Group 2							NE
	white	22/ 60 ( 36.7)		17/ 71 ( 23.9)		1.53 ( 0.90, 2.61)	0.1160	
TLS risk category							0.9979	
low	6/ 15 ( 40.0)		3/ 12 ( 25.0)		1.60 ( 0.50, 5.10)	0.4269		
medium	19/ 50 ( 38.0)		13/ 57 ( 22.8)		1.67 ( 0.92, 3.02)	0.0924		
high	1/ 5 ( 20.0)		1/ 8 ( 12.5)		1.60 ( 0.13, 20.22)	0.7165		
CIRS-Score							0.7132	
<= 6	3/ 11 ( 27.3)		2/ 16 ( 12.5)		2.18 ( 0.43, 10.98)	0.3441		
> 6	23/ 59 ( 39.0)		15/ 61 ( 24.6)		1.59 ( 0.92, 2.73)	0.0964		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9711	
< 70 mL/min	15/ 43 ( 34.9)		9/ 43 ( 20.9)		1.67 ( 0.82, 3.39)	0.1586		
>= 70 mL/min	10/ 26 ( 38.5)		8/ 34 ( 23.5)		1.63 ( 0.75, 3.55)	0.2151		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOC/ PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.4970
	Del (11q)	2/	4 ( 50.0)	3/	7 ( 42.9)	1.17 ( 0.32, 4.28)	0.8163	
	Trisomy 12	3/	8 ( 37.5)	0/	12 ( 0.0)	10.11 ( 0.59, 172.8)	0.1102	
	Not Del (17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/	12 ( 41.7)	4/	18 ( 22.2)	1.88 ( 0.63, 5.59)	0.2597	
	Del (13q)	12/	38 ( 31.6)	8/	32 ( 25.0)	1.26 ( 0.59, 2.70)	0.5474	
	Serum beta2-microglobulin							0.0149
	<= 3.5 mg/L	13/	41 ( 31.7)	11/	33 ( 33.3)	0.95 ( 0.49, 1.84)	0.8818	
	> 3.5 mg/L	13/	28 ( 46.4)	5/	41 ( 12.2)	3.81 ( 1.53, 9.48)	0.0041	
	ECOG Performance Status							0.8446
	0	12/	26 ( 46.2)	12/	40 ( 30.0)	1.54 ( 0.82, 2.89)	0.1799	
	1	13/	36 ( 36.1)	4/	24 ( 16.7)	2.17 ( 0.80, 5.86)	0.1276	
	>=2	1/	8 ( 12.5)	1/	13 ( 7.7)	1.63 ( 0.12, 22.50)	0.7173	
	Binet Stage							0.4857
	Stage A	7/	14 ( 50.0)	5/	20 ( 25.0)	2.00 ( 0.80, 5.03)	0.1407	
	Stage B	7/	23 ( 30.4)	6/	21 ( 28.6)	1.07 ( 0.43, 2.66)	0.8925	
	Stage C	12/	33 ( 36.4)	6/	36 ( 16.7)	2.18 ( 0.92, 5.15)	0.0749	
	Region							0.7853
	Australia/New Zealand/Asia	1/	6 ( 16.7)	3/	9 ( 33.3)	0.50 ( 0.07, 3.75)	0.4999	
	Central and Eastern Europe	5/	20 ( 25.0)	3/	27 ( 11.1)	2.25 ( 0.61, 8.33)	0.2248	
	Latin America	3/	4 ( 75.0)	1/	3 ( 33.3)	2.25 ( 0.41, 12.28)	0.3491	
	US/Canada/Central America	2/	4 ( 50.0)	3/	9 ( 33.3)	1.50 ( 0.39, 5.77)	0.5552	
	Western Europe	15/	36 ( 41.7)	7/	29 ( 24.1)	1.73 ( 0.81, 3.66)	0.1549	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.6987
	< 3 years	11/	30 ( 36.7)	6/	36 ( 16.7)	2.20 ( 0.92, 5.24)	0.0753	
	>=3 and <6 years	7/	17 ( 41.2)	6/	20 ( 30.0)	1.37 ( 0.57, 3.30)	0.4797	
	>= 6 years	8/	23 ( 34.8)	5/	20 ( 25.0)	1.39 ( 0.54, 3.57)	0.4925	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOC/PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Age							
	< 75 years	19/ 48 ( 39.6)		6/ 50 ( 12.0)		3.30 ( 1.44, 7.55)	0.0047	0.0430
	>= 75 years	9/ 22 ( 40.9)		10/ 27 ( 37.0)		1.10 ( 0.55, 2.23)	0.7816	
	Gender							
	male	18/ 42 ( 42.9)		7/ 48 ( 14.6)		2.94 ( 1.36, 6.34)	0.0060	0.0818
	female	10/ 28 ( 35.7)		9/ 29 ( 31.0)		1.15 ( 0.55, 2.40)	0.7083	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)		0/ 4 ( 0.0)		5.00 ( 0.31, 79.94)	0.2551	0.4717
	no	26/ 66 ( 39.4)		16/ 73 ( 21.9)		1.80 ( 1.06, 3.04)	0.0290	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	11/ 28 ( 39.3)		5/ 31 ( 16.1)		2.44 ( 0.97, 6.15)	0.0594	0.5235
	no	17/ 42 ( 40.5)		11/ 46 ( 23.9)		1.69 ( 0.90, 3.19)	0.1030	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)		2/ 14 ( 14.3)		3.11 ( 0.71, 13.62)	0.1319	0.4837
	no	24/ 61 ( 39.3)		14/ 63 ( 22.2)		1.77 ( 1.01, 3.09)	0.0445	
	Race Group 2							
	white	23/ 60 ( 38.3)		16/ 71 ( 22.5)		1.70 ( 0.99, 2.91)	0.0528	NE
TLS risk category								
low	6/ 15 ( 40.0)		3/ 12 ( 25.0)		1.60 ( 0.50, 5.10)	0.4269	0.8509	
medium	19/ 50 ( 38.0)		10/ 57 ( 17.5)		2.17 ( 1.11, 4.21)	0.0227		
high	3/ 5 ( 60.0)		3/ 8 ( 37.5)		1.60 ( 0.51, 5.03)	0.4214		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 11 ( 45.5)		4/ 16 ( 25.0)		1.82 ( 0.63, 5.29)	0.2723	0.8901	
> 6	23/ 59 ( 39.0)		12/ 61 ( 19.7)		1.98 ( 1.09, 3.61)	0.0253		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	18/ 43 ( 41.9)		12/ 43 ( 27.9)		1.50 ( 0.83, 2.72)	0.1822	0.1994	
>= 70 mL/min	10/ 26 ( 38.5)		4/ 34 ( 11.8)		3.27 ( 1.15, 9.26)	0.0257		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.3497
	Del (11q)	0/	4 ( 0.0)	3/	7 ( 42.9)	0.23 ( 0.01, 3.56)	0.2919	
	Trisomy 12	5/	8 ( 62.5)	3/	12 ( 25.0)	2.50 ( 0.82, 7.64)	0.1080	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	6/	12 ( 50.0)	5/	18 ( 27.8)	1.80 ( 0.71, 4.59)	0.2181	
	Del (13q)	17/	38 ( 44.7)	5/	32 ( 15.6)	2.86 ( 1.19, 6.90)	0.0190	
	Serum beta2-microglobulin							0.3256
	<= 3.5 mg/L	13/	41 ( 31.7)	7/	33 ( 21.2)	1.49 ( 0.67, 3.31)	0.3225	
	> 3.5 mg/L	14/	28 ( 50.0)	8/	41 ( 19.5)	2.56 ( 1.24, 5.28)	0.0108	
	ECOG Performance Status							0.5703
	0	12/	26 ( 46.2)	10/	40 ( 25.0)	1.85 ( 0.94, 3.64)	0.0766	
	1	14/	36 ( 38.9)	6/	24 ( 25.0)	1.56 ( 0.70, 3.48)	0.2820	
	>=2	2/	8 ( 25.0)	0/	13 ( 0.0)	7.78 ( 0.42, 144.0)	0.1684	
	Binet Stage							0.7317
	Stage A	4/	14 ( 28.6)	4/	20 ( 20.0)	1.43 ( 0.43, 4.77)	0.5621	
	Stage B	7/	23 ( 30.4)	4/	21 ( 19.0)	1.60 ( 0.54, 4.69)	0.3936	
	Stage C	17/	33 ( 51.5)	8/	36 ( 22.2)	2.32 ( 1.16, 4.64)	0.0177	
	Region							0.1224
	Australia/New Zealand/Asia	3/	6 ( 50.0)	1/	9 ( 11.1)	4.50 ( 0.60, 33.71)	0.1432	
	Central and Eastern Europe	5/	20 ( 25.0)	3/	27 ( 11.1)	2.25 ( 0.61, 8.33)	0.2248	
	Latin America	1/	4 ( 25.0)	2/	3 ( 66.7)	0.38 ( 0.06, 2.45)	0.3056	
	US/Canada/Central America	3/	4 ( 75.0)	6/	9 ( 66.7)	1.13 ( 0.54, 2.34)	0.7520	
Western Europe	16/	36 ( 44.4)	4/	29 ( 13.8)	3.22 ( 1.21, 8.59)	0.0193		
Time from first diagnosis to randomisation							0.9169	
< 3 years	11/	30 ( 36.7)	8/	36 ( 22.2)	1.65 ( 0.76, 3.57)	0.2031		
>=3 and <6 years	4/	17 ( 23.5)	2/	20 ( 10.0)	2.35 ( 0.49, 11.30)	0.2852		
>= 6 years	13/	23 ( 56.5)	6/	20 ( 30.0)	1.88 ( 0.88, 4.03)	0.1021		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	2 ( 2.6)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	75 ( 97.4)
Odds Ratio	3.516	
95% CI	0.686, 18.028	
P-value	0.1317	
Relative Risk	3.300	
95% CI	0.688, 15.818	
P-value	0.1354	
Risk Difference	0.060	
95% CI	-0.015, 0.134	
P-value	0.1164	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.9 (13.1, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	14.9 (14.9, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (14.9, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.521	
95% CI	0.483, 13.149	
p-value	0.2561	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.290	
95% CI	0.442, 3.763	
P-value	0.6407	
Relative Risk	1.257	
95% CI	0.481, 3.288	
P-value	0.6408	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.075, 0.122	
P-value	0.6414	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.3 (14.2, 17.9)	13.8 (13.8, 23.5)
Median (95% CI)	17.9 (14.2, 22.9)	23.5 (13.8, 23.5)
75%-ile (95% CI)	22.9 (14.3, 22.9)	23.5 (13.8, 23.5)
Hazard Ratio	1.085	
95% CI	0.365, 3.230	
p-value	0.8828	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	3 ( 4.3)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	67 ( 95.7)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	0.338	
95% CI	0.088, 1.304	
P-value	0.1155	
Relative Risk	0.367	
95% CI	0.103, 1.300	
P-value	0.1203	
Risk Difference	-0.074	
95% CI	-0.160, 0.012	
P-value	0.0917	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	13.8 (13.8, 23.4)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.0 (13.8, 23.4)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	23.4 (14.0, 23.4)
Hazard Ratio	0.469	
95% CI	0.123, 1.791	
p-value	0.2551	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	3 ( 4.3)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	67 ( 95.7)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	0.817	
95% CI	0.176, 3.786	
P-value	0.7963	
Relative Risk	0.825	
95% CI	0.191, 3.558	
P-value	0.7964	
Risk Difference	-0.009	
95% CI	-0.078, 0.060	
P-value	0.7951	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.825	
95% CI	0.185, 3.688	
p-value	0.7992	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	0.537	
95% CI	0.095, 3.025	
P-value	0.4807	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.104, 2.911	
P-value	0.4819	
Risk Difference	-0.023	
95% CI	-0.086, 0.040	
P-value	0.4677	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.532	
95% CI	0.097, 2.903	
p-value	0.4593	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 10.0)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 90.0)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	1.600	
95% CI	0.484, 5.293	
P-value	0.4413	
Relative Risk	1.540	
95% CI	0.512, 4.631	
P-value	0.4421	
Risk Difference	0.035	
95% CI	-0.054, 0.124	
P-value	0.4414	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	15.9 (15.9, 24.6)	17.5 (17.5, 20.2)
Median (95% CI)	17.1 (15.9, 27.4)	17.5 (17.5, 20.2)
75%-ile (95% CI)	24.6 (16.2, 27.4)	20.2 (17.5, 20.2)
Hazard Ratio	0.730	
95% CI	0.206, 2.588	
p-value	0.6244	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 10.0)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 90.0)	77 (100.0)
Odds Ratio	18.307	
95% CI	1.026, 326.74	
P-value	0.0480	
Relative Risk	16.479	
95% CI	0.958, 283.35	
P-value	0.0535	
Risk Difference	0.100	
95% CI	0.030, 0.170	
P-value	0.0053	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	17.9 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.9 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	19.3 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio		
95% CI	-	
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	41 ( 53.2)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	36 ( 46.8)
Odds Ratio	1.241	
95% CI	0.646, 2.385	
P-value	0.5164	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.825, 1.466	
P-value	0.5158	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.107, 0.214	
P-value	0.5153	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.1, 1.6)	0.3 ( 0.2, 3.5)
Median (95% CI)	5.1 ( 1.9, 14.9)	8.5 ( 4.6, NE )
75%-ile (95% CI)	14.6 (14.6, 14.9)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.153	
95% CI	0.743, 1.789	
p-value	0.5204	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	0.873	
95% CI	0.225, 3.389	
P-value	0.8441	
Relative Risk	0.880	
95% CI	0.246, 3.147	
P-value	0.8441	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.085, 0.070	
P-value	0.8435	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.878	
95% CI	0.236, 3.271	
p-value	0.8474	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Leukopenia		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	0.424	
95% CI	0.079, 2.257	
P-value	0.3142	
Relative Risk	0.440	
95% CI	0.088, 2.196	
P-value	0.3168	
Risk Difference	-0.036	
95% CI	-0.104, 0.031	
P-value	0.2908	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.431	
95% CI	0.084, 2.222	
p-value	0.3003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	37 ( 52.9)	33 ( 42.9)
Number of censored subjects, n (%)	33 ( 47.1)	44 ( 57.1)
Odds Ratio	1.495	
95% CI	0.780, 2.867	
P-value	0.2261	
Relative Risk	1.233	
95% CI	0.878, 1.732	
P-value	0.2264	
Risk Difference	0.100	
95% CI	-0.061, 0.261	
P-value	0.2232	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 0.3, 3.5)	4.2 ( 0.3, 6.3)
Median (95% CI)	7.1 ( 4.2, 14.6)	NE ( 9.1, NE )
75%-ile (95% CI)	14.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.360	
95% CI	0.847, 2.182	
p-value	0.1998	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 18.6)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 81.4)	67 ( 87.0)
Odds Ratio	1.528	
95% CI	0.623, 3.747	
P-value	0.3541	
Relative Risk	1.430	
95% CI	0.670, 3.052	
P-value	0.3552	
Risk Difference	0.056	
95% CI	-0.062, 0.174	
P-value	0.3539	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 1.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.496	
95% CI	0.656, 3.412	
p-value	0.3359	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	2 ( 2.6)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	75 ( 97.4)
Odds Ratio	2.273	
95% CI	0.403, 12.811	
P-value	0.3521	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.416, 11.643	
P-value	0.3537	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.034, 0.096	
P-value	0.3469	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	17.5 (17.5, 18.4)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.5 (17.5, 18.4)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	18.4 (17.5, 18.4)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.970	
95% CI	0.135, 6.967	
p-value	0.9787	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	4.606	
95% CI	0.502, 42.239	
P-value	0.1767	
Relative Risk	4.400	
95% CI	0.504, 38.431	
P-value	0.1803	
Risk Difference	0.044	
95% CI	-0.016, 0.104	
P-value	0.1490	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	4.077	
95% CI	0.453, 36.691	
p-value	0.1746	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	2 ( 2.6)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	75 ( 97.4)
Odds Ratio	2.273	
95% CI	0.403, 12.811	
P-value	0.3521	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.416, 11.643	
P-value	0.3537	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.034, 0.096	
P-value	0.3469	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	4.567	
95% CI	0.510, 40.867	
p-value	0.1355	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	1.608	
95% CI	0.607, 4.262	
P-value	0.3395	
Relative Risk	1.513	
95% CI	0.646, 3.543	
P-value	0.3408	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.056, 0.162	
P-value	0.3390	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.2 (13.6, 17.9)	13.8 (13.8, NE )
Median (95% CI)	14.3 (14.2, 22.9)	13.8 (13.8, NE )
75%-ile (95% CI)	17.9 (14.3, 22.9)	NE (13.8, NE )
Hazard Ratio	0.847	
95% CI	0.304, 2.362	
p-value	0.7494	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	0.563	
95% CI	0.196, 1.611	
P-value	0.2840	
Relative Risk	0.600	
95% CI	0.234, 1.537	
P-value	0.2871	
Risk Difference	-0.057	
95% CI	-0.159, 0.045	
P-value	0.2723	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	13.8 (13.8, 23.4)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.0 (13.8, 23.4)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	23.4 (14.0, 23.4)
Hazard Ratio	0.817	
95% CI	0.283, 2.355	
p-value	0.7098	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	6 ( 7.8)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	71 ( 92.2)
Odds Ratio	1.109	
95% CI	0.341, 3.614	
P-value	0.8632	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.372, 3.253	
P-value	0.8632	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.081, 0.097	
P-value	0.8634	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.096	
95% CI	0.354, 3.401	
p-value	0.8654	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	1.241	
95% CI	0.509, 3.026	
P-value	0.6343	
Relative Risk	1.200	
95% CI	0.566, 2.544	
P-value	0.6344	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.089, 0.146	
P-value	0.6348	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.6 (10.2, 16.6)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.091	
95% CI	0.473, 2.516	
p-value	0.8291	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	1.897	
95% CI	0.436, 8.249	
P-value	0.3930	
Relative Risk	1.833	
95% CI	0.455, 7.392	
P-value	0.3942	
Risk Difference	0.032	
95% CI	-0.042, 0.107	
P-value	0.3912	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.846	
95% CI	0.441, 7.727	
p-value	0.3921	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	6 ( 7.8)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	71 ( 92.2)
Odds Ratio	0.910	
95% CI	0.265, 3.125	
P-value	0.8812	
Relative Risk	0.917	
95% CI	0.293, 2.871	
P-value	0.8813	
Risk Difference	-0.006	
95% CI	-0.091, 0.079	
P-value	0.8810	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.887	
95% CI	0.271, 2.906	
p-value	0.8451	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	1.404	
95% CI	0.362, 5.451	
P-value	0.6241	
Relative Risk	1.375	
95% CI	0.384, 4.917	
P-value	0.6243	
Risk Difference	0.019	
95% CI	-0.059, 0.098	
P-value	0.6249	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 (13.4, 27.4)	17.5 (17.5, 20.2)
Median (95% CI)	24.6 (16.2, 27.4)	17.5 (17.5, 20.2)
75%-ile (95% CI)	27.4 (16.2, 27.4)	20.2 (17.5, 20.2)
Hazard Ratio	0.602	
95% CI	0.132, 2.750	
p-value	0.5083	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Nervous system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	0.537	
95% CI	0.095, 3.025	
P-value	0.4807	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.104, 2.911	
P-value	0.4819	
Risk Difference	-0.023	
95% CI	-0.086, 0.040	
P-value	0.4677	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
Median (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.248	
95% CI	0.028, 2.230	
p-value	0.1785	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	77 (100.0)
Odds Ratio	13.015	
95% CI	0.706, 239.80	
P-value	0.0843	
Relative Risk	12.085	
95% CI	0.680, 214.66	
P-value	0.0896	
Risk Difference	0.071	
95% CI	0.011, 0.132	
P-value	0.0203	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (13.9, 17.9)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.9 (13.9, 17.9)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	17.9 (13.9, 17.9)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	
95% CI		
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	7.125	
95% CI	0.836, 60.738	
P-value	0.0725	
Relative Risk	6.600	
95% CI	0.815, 53.473	
P-value	0.0771	
Risk Difference	0.073	
95% CI	0.002, 0.143	
P-value	0.0426	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	6.365	
95% CI	0.764, 53.046	
p-value	0.0498	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

**Anhang 4-G1.2: Non-CIT Population**

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

Table 14.P3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study  
 Intent-to-Treat Population

Status	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)	All Patients (N=258)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients in follow-up	112 (86.15)	109 (85.16)	221 (85.66)
Discontinued study	18 (13.85)	19 (14.84)	37 (14.34)
Death	11 (61.11)	14 (73.68)	25 (67.57)
Withdrawal By Subject	7 (38.89)	5 (26.32)	12 (32.43)

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

Table 14.P3.1.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Combination Treatment)  
 Intent-to-Treat Population

Status	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)	All Patients (N=258)
	n (%)	n (%)	n (%)
Completed both treatments	96 (84.96)	84 (84.00)	180 (84.51)
Discontinued both treatments	17 (15.04)	16 (16.00)	33 (15.49)

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

Table 14.P3.1.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Single Treatments)  
 Intent-to-Treat Population

Treatment Reason for Discontinuation	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)	All Patients (N=258)
	n (%)	n (%)	n (%)
Venetoclax treatment discontinuation	17 (100.0)		17 (51.52)
Adverse Event	5 (29.41)		5 (29.41)
Death	4 (23.53)		4 (23.53)
Non-Compliance	1 ( 5.88)		1 ( 5.88)
Other	2 (11.76)		2 (11.76)
Withdrawal By Subject	5 (29.41)		5 (29.41)
Obinutuzumab treatment discontinuation	17 (100.0)	16 (100.0)	33 (100.0)
Adverse Event	8 (47.06)	12 (75.00)	20 (60.61)
Death	3 (17.65)	2 (12.50)	5 (15.15)
Non-Compliance	1 ( 5.88)	0	1 ( 3.03)
Withdrawal By Subject	5 (29.41)	2 (12.50)	7 (21.21)
Chlorambucil treatment discontinuation		16 (100.0)	16 (48.48)
Adverse Event		12 (75.00)	12 (75.00)
Death		2 (12.50)	2 (12.50)
Withdrawal By Subject		2 (12.50)	2 (12.50)

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

Table 14.P3.1.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Observation time for B-Symptoms  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)	All Patients (N=258)
Observation time (months)	n (missing)	130 (0)	128 (0)	258 (0)
	Mean (SD)	23.84 (8.70)	20.34 (8.95)	22.10 (8.98)
	Median	26.10	23.15	25.40
	Q1, Q3	23.20, 29.11	14.32, 26.45	18.46, 28.58
	Min, Max	0.00, 34.73	0.00, 35.88	0.00, 35.88

Observation time is calculated from date of randomization to date of last assessment.  
 n=Number of Patients with non-missing values; SD=Standard Deviation; Q1=25%-Quartile; Q3=75%-Quartile; Min=Minimum; Max=Maximum.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Overall Survival  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	14 ( 10.9)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 91.5)	114 ( 89.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	34.6 (34.6, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (34.6, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (34.6, NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	96.00 (92.56, 99.44)	98.41 (96.22, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	95.19 (91.44, 98.95)	95.99 (92.55, 99.43)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	92.77 (88.22, 97.32)	94.37 (90.32, 98.42)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	91.96 (87.18, 96.74)	91.12 (86.11, 96.13)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	91.96 (87.18, 96.74)	88.80 (82.97, 94.63)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.876	
95% CI	0.391, 1.960	
p-value	0.7460	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.781	
95% CI	0.354, 1.721	
p-value	0.5389	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	6/ 89 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	4/ 79 ( 5.1)	NE ( NE , NE )	1.40 (0.39, 4.95)	0.6034	0.3153
>= 75 years	5/ 41 ( 12.2)	NE ( NE , NE )	10/ 49 ( 20.4)	NE (34.6, NE )	0.59 (0.20, 1.72)	0.3243	
Gender							
male	8/ 91 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	9/ 88 ( 10.2)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.34, 2.26)	0.7781	0.6025
female	3/ 39 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	5/ 40 ( 12.5)	34.6 ( NE , NE )	0.55 (0.13, 2.41)	0.4209	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9911
no	11/126 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	12/118 ( 10.2)	NE (34.6, NE )	0.87 (0.38, 1.97)	0.7371	
B-Symptom Night Sweat							
yes	4/ 61 ( 6.6)	NE ( NE , NE )	6/ 58 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	0.65 (0.18, 2.31)	0.5059	0.6019
no	7/ 69 ( 10.1)	NE ( NE , NE )	8/ 70 ( 11.4)	NE (34.6, NE )	0.95 (0.34, 2.62)	0.9202	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 21 ( 9.5)	NE (30.5, NE )	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.12, 3.50)	0.6042	0.7609
no	9/109 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	10/100 ( 10.0)	NE (34.6, NE )	0.85 (0.34, 2.08)	0.7175	
Race Group 2							
white	9/117 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	13/115 ( 11.3)	NE (34.6, NE )	0.68 (0.29, 1.60)	0.3768	0.9999
non-white	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.10, 24.5)	0.7613	0.7000
medium	6/ 80 ( 7.5)	NE ( NE , NE )	10/ 82 ( 12.2)	34.6 (34.6, NE )	0.60 (0.22, 1.66)	0.3220	
high	4/ 40 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3/ 33 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	1.06 (0.24, 4.73)	0.9400	
CIRS-Score							
<= 6	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.19, 9.39)	0.7791	0.6459
> 6	9/114 ( 7.9)	NE ( NE , NE )	12/109 ( 11.0)	NE (34.6, NE )	0.72 (0.30, 1.72)	0.4615	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	6/ 73 ( 8.2)	NE ( NE , NE )	8/ 67 ( 11.9)	NE ( NE , NE )	0.68 (0.24, 1.96)	0.4724	0.7086
>= 70 mL/min	5/ 57 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	6/ 58 ( 10.3)	34.6 ( NE , NE )	0.89 (0.27, 2.91)	0.8447	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE (27.5, NE )	NE	NE	0.9889
unmutated	10/121 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	13/123 ( 10.6)	34.6 (34.6, NE )	0.77 (0.34, 1.76)	0.5337	
TP53 mutation status							
mutated	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE (27.5, NE )	0.64 (0.17, 2.37)	0.4981	0.9803
unmutated	6/106 ( 5.7)	NE ( NE , NE )	9/109 ( 8.3)	34.6 (34.6, NE )	0.67 (0.24, 1.89)	0.4460	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	6/ 14 ( 42.9)	NE (12.3, NE )	0.50 (0.14, 1.78)	0.2746	0.7829
Del (11q)	2/ 28 ( 7.1)	NE (30.5, NE )	2/ 30 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	1.26 (0.18, 9.13)	0.8157	
Trisomy 12	0/ 27 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 27 ( 11.1)	34.6 (34.6, NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	4/ 34 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	1/ 24 ( 4.2)	NE ( NE , NE )	2.84 (0.32, 25.4)	0.3283	
Del (13q)	1/ 21 ( 4.8)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	0.66 (0.06, 7.32)	0.7362	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	2/ 35 ( 5.7)	NE ( NE , NE )	0/ 43 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9876
> 3.5 mg/L	8/ 85 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	13/ 81 ( 16.0)	34.6 (34.6, NE )	0.57 (0.24, 1.38)	0.2090	
ECOG Performance Status							
0	4/ 54 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	1/ 58 ( 1.7)	NE ( NE , NE )	4.43 (0.49, 39.6)	0.1451	0.1991
1	6/ 57 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	11/ 58 ( 19.0)	34.6 (34.6, NE )	0.65 (0.23, 1.78)	0.3948	
>=2	1/ 19 ( 5.3)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.32 (0.03, 3.50)	0.3218	
Binet Stage							
Stage A	1/ 27 ( 3.7)	NE ( NE , NE )	2/ 23 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	0.42 (0.04, 4.67)	0.4688	0.6472
Stage B	5/ 52 ( 9.6)	NE ( NE , NE )	4/ 53 ( 7.5)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.35, 4.81)	0.7023	
Stage C	5/ 51 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	8/ 52 ( 15.4)	NE (34.6, NE )	0.68 (0.22, 2.07)	0.4931	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 23 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	1/ 22 ( 4.5)	NE ( NE , NE )	2.04 (0.18, 22.5)	0.5537	0.9420
Central and Eastern Europe	4/ 41 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	5/ 39 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	0.78 (0.21, 2.91)	0.7137	
Latin America	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.05, 13.0)	0.8815	
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Western Europe	4/ 46 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	7/ 48 ( 14.6)	34.6 (34.6, NE )	0.63 (0.18, 2.15)	0.4552	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	8/ 77 ( 10.4)	NE ( NE , NE )	10/ 82 ( 12.2)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.32, 2.04)	0.6463	0.8409
>=3 and <6 years	2/ 38 ( 5.3)	NE ( NE , NE )	1/ 26 ( 3.8)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.14, 16.9)	0.7265	
>= 6 years	1/ 15 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	34.6 (34.6, NE )	0.53 (0.05, 5.10)	0.5747	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 13.8)	60 ( 46.9)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.2)	68 ( 53.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (29.0, NE )	15.2 (14.1, 18.0)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	25.6 (21.8, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (31.1, NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.94 (92.46, 99.43)	95.02 (91.14, 98.90)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	95.12 (91.31, 98.93)	89.12 (83.54, 94.71)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	90.99 (85.91, 96.07)	66.21 (57.68, 74.73)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	88.49 (82.81, 94.16)	51.43 (42.35, 60.51)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	83.11 (74.95, 91.26)	49.24 (40.05, 58.42)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.233	
95% CI	0.136, 0.398	
p-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.229	
95% CI	0.135, 0.388	
p-value	<.0001	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	13/ 89 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	37/ 79 ( 46.8)	24.5 (20.8, NE )	0.24 (0.13, 0.46)	<.0001	0.7739
>= 75 years	5/ 41 ( 12.2)	NE (30.5, NE )	23/ 49 ( 46.9)	31.1 (18.6, NE )	0.22 (0.08, 0.57)	0.0007	
Gender							
male	13/ 91 ( 14.3)	NE (30.5, NE )	39/ 88 ( 44.3)	NE (21.8, NE )	0.25 (0.13, 0.46)	<.0001	0.6928
female	5/ 39 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	21/ 40 ( 52.5)	23.2 (18.0, NE )	0.20 (0.07, 0.52)	0.0003	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE (16.6, NE )	NE	NE	0.9859
no	18/126 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	55/118 ( 46.6)	25.6 (21.8, NE )	0.23 (0.14, 0.40)	<.0001	
B-Symptom Night Sweat							
yes	7/ 61 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	26/ 58 ( 44.8)	23.4 (19.8, NE )	0.20 (0.09, 0.46)	<.0001	0.5535
no	11/ 69 ( 15.9)	NE ( NE , NE )	34/ 70 ( 48.6)	25.6 (21.2, NE )	0.26 (0.13, 0.52)	<.0001	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)	30.5 (29.0, 30.5)	13/ 28 ( 46.4)	NE (17.0, NE )	0.16 (0.03, 0.70)	0.0055	0.9865
no	15/109 ( 13.8)	NE ( NE , NE )	47/100 ( 47.0)	25.6 (22.6, NE )	0.23 (0.13, 0.41)	<.0001	
Race Group 2							
white	16/117 ( 13.7)	NE ( NE , NE )	54/115 ( 47.0)	31.1 (22.6, NE )	0.23 (0.13, 0.41)	<.0001	0.9854
non-white	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE (13.6, NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	0.55 (0.05, 6.11)	0.6239	0.4858
medium	8/ 80 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	40/ 82 ( 48.8)	25.6 (20.8, NE )	0.16 (0.08, 0.35)	<.0001	
high	9/ 40 ( 22.5)	NE ( NE , NE )	18/ 33 ( 54.5)	21.9 (15.1, NE )	0.28 (0.12, 0.62)	0.0009	
CIRS-Score							
<= 6	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE (18.0, NE )	0.30 (0.06, 1.41)	0.1061	0.8111
> 6	16/114 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	52/109 ( 47.7)	24.5 (21.8, NE )	0.22 (0.12, 0.38)	<.0001	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	11/ 73 ( 15.1)	NE ( NE , NE )	29/ 67 ( 43.3)	31.1 (20.8, NE )	0.29 (0.15, 0.58)	0.0002	0.4024
>= 70 mL/min	7/ 57 ( 12.3)	NE ( NE , NE )	29/ 58 ( 50.0)	23.3 (17.1, NE )	0.18 (0.08, 0.41)	<.0001	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 5 ( 60.0)	24.5 (15.1, NE )	NE	NE	0.9841
unmutated	16/121 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	57/123 ( 46.3)	25.6 (21.8, NE )	0.22 (0.12, 0.38)	<.0001	
TP53 mutation status							
mutated	7/ 23 ( 30.4)	NE (29.0, NE )	13/ 19 ( 68.4)	19.8 (15.1, NE )	0.35 (0.14, 0.89)	0.0206	0.2034
unmutated	10/106 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	47/109 ( 43.1)	31.1 (22.6, NE )	0.17 (0.08, 0.33)	<.0001	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	7/ 17 ( 41.2)	29.0 (20.9, NE )	10/ 14 ( 71.4)	15.1 ( 5.8, 16.6)	0.33 (0.12, 0.89)	0.0224	0.0924
Del (11q)	2/ 28 ( 7.1)	NE (30.5, NE )	18/ 30 ( 60.0)	16.9 (14.7, 23.2)	0.04 (0.00, 0.26)	<.0001	
Trisomy 12	0/ 27 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	16/ 27 ( 59.3)	22.6 (18.3, NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.29, 2.87)	0.8752	
Del (13q)	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	10/ 26 ( 38.5)	31.1 (24.5, NE )	0.22 (0.05, 1.01)	0.0323	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/ 35 ( 8.6)	NE ( NE , NE )	20/ 43 ( 46.5)	23.4 (20.8, NE )	0.12 (0.04, 0.42)	<.0001	0.3017
> 3.5 mg/L	14/ 85 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	39/ 81 ( 48.1)	25.6 (19.8, NE )	0.28 (0.15, 0.51)	<.0001	
ECOG Performance Status							
0	8/ 54 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	22/ 58 ( 37.9)	NE (23.1, NE )	0.30 (0.13, 0.67)	0.0018	0.6666
1	8/ 57 ( 14.0)	NE (30.5, NE )	32/ 58 ( 55.2)	21.9 (16.8, NE )	0.21 (0.10, 0.45)	<.0001	
>=2	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	6/ 12 ( 50.0)	23.2 (15.0, NE )	0.16 (0.03, 0.79)	0.0104	
Binet Stage							
Stage A	2/ 27 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	15/ 23 ( 65.2)	19.8 (16.6, NE )	0.07 (0.02, 0.31)	<.0001	0.1571
Stage B	7/ 52 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE (16.6, NE )	0.23 (0.10, 0.55)	0.0003	
Stage C	9/ 51 ( 17.6)	NE (30.5, NE )	22/ 52 ( 42.3)	31.1 (23.3, NE )	0.37 (0.17, 0.80)	0.0088	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	11/ 22 ( 50.0)	23.1 (21.2, NE )	0.30 (0.09, 0.93)	0.0276	0.9719
Central and Eastern Europe	6/ 41 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	21/ 39 ( 53.8)	23.2 (16.6, NE )	0.24 (0.09, 0.59)	0.0007	
Latin America	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	5/ 7 ( 71.4)	17.1 (14.0, NE )	0.12 (0.01, 1.01)	0.0200	
US/Canada/Central America	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE (13.6, NE )	0.23 (0.02, 2.22)	0.1654	
Western Europe	6/ 46 ( 13.0)	NE (30.5, NE )	20/ 48 ( 41.7)	NE (20.3, NE )	0.23 (0.09, 0.59)	0.0007	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	13/ 77 ( 16.9)	NE ( NE , NE )	35/ 82 ( 42.7)	NE (17.1, NE )	0.29 (0.15, 0.55)	<.0001	0.3387
>=3 and <6 years	2/ 38 ( 5.3)	NE ( NE , NE )	14/ 26 ( 53.8)	23.2 (19.8, NE )	0.09 (0.02, 0.38)	<.0001	
>= 6 years	3/ 15 ( 20.0)	NE (26.5, NE )	11/ 20 ( 55.0)	24.5 (18.6, NE )	0.26 (0.07, 0.96)	0.0299	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 13.8)	60 ( 46.9)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.2)	68 ( 53.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (29.0, NE )	15.2 (14.0, 18.0)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	25.6 (21.8, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (31.1, NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.90 (92.38, 99.42)	95.84 (92.27, 99.41)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	95.08 (91.24, 98.92)	88.27 (82.50, 94.04)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	90.12 (84.81, 95.43)	66.05 (57.49, 74.61)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	88.45 (82.76, 94.14)	51.14 (42.03, 60.26)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	82.83 (74.40, 91.26)	46.14 (34.99, 57.29)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.231	
95% CI	0.135, 0.395	
p-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.228	
95% CI	0.134, 0.387	
p-value	<.0001	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	13/ 89 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	38/ 79 ( 48.1)	23.4 (19.8, NE )	0.24 (0.13, 0.44)	<.0001	0.8569
>= 75 years	5/ 41 ( 12.2)	NE (30.5, NE )	22/ 49 ( 44.9)	31.1 (18.3, NE )	0.22 (0.08, 0.59)	0.0010	
Gender							
male	13/ 91 ( 14.3)	NE (30.5, NE )	39/ 88 ( 44.3)	NE (21.2, NE )	0.25 (0.13, 0.46)	<.0001	0.7036
female	5/ 39 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	21/ 40 ( 52.5)	25.6 (18.0, NE )	0.19 (0.07, 0.52)	0.0003	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE (16.6, NE )	NE	NE	0.9861
no	18/126 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	55/118 ( 46.6)	29.2 (21.2, NE )	0.23 (0.14, 0.40)	<.0001	
B-Symptom Night Sweat							
yes	7/ 61 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	26/ 58 ( 44.8)	23.4 (18.5, NE )	0.20 (0.09, 0.46)	<.0001	0.5482
no	11/ 69 ( 15.9)	NE ( NE , NE )	34/ 70 ( 48.6)	25.6 (21.2, NE )	0.26 (0.13, 0.51)	<.0001	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)	30.5 (29.0, 30.5)	14/ 28 ( 50.0)	25.0 (17.4, 29.2)	0.13 (0.03, 0.60)	0.0023	0.8977
no	15/109 ( 13.8)	NE ( NE , NE )	46/100 ( 46.0)	31.1 (21.8, NE )	0.24 (0.13, 0.42)	<.0001	
Race Group 2							
white	16/117 ( 13.7)	NE ( NE , NE )	54/115 ( 47.0)	29.2 (21.8, NE )	0.23 (0.13, 0.40)	<.0001	0.9853
non-white	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE (13.6, NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	0.55 (0.05, 6.11)	0.6239	0.5329
medium	8/ 80 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	39/ 82 ( 47.6)	25.6 (20.3, NE )	0.17 (0.08, 0.36)	<.0001	
high	9/ 40 ( 22.5)	NE ( NE , NE )	19/ 33 ( 57.6)	21.5 (15.0, 29.2)	0.26 (0.12, 0.58)	0.0004	
CIRS-Score							
<= 6	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	8/ 19 ( 42.1)	29.2 (18.0, NE )	0.29 (0.06, 1.36)	0.0945	0.8053
> 6	16/114 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	52/109 ( 47.7)	23.4 (21.2, NE )	0.22 (0.12, 0.38)	<.0001	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	11/ 73 ( 15.1)	NE ( NE , NE )	29/ 67 ( 43.3)	31.1 (21.2, NE )	0.29 (0.14, 0.58)	0.0002	0.3937
>= 70 mL/min	7/ 57 ( 12.3)	NE ( NE , NE )	29/ 58 ( 50.0)	23.1 (16.8, NE )	0.18 (0.08, 0.41)	<.0001	
IGVH mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 5 ( 60.0)	21.8 (14.8, NE )	NE	NE	0.9839
unmutated	16/121 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	57/123 ( 46.3)	29.2 (21.8, NE )	0.21 (0.12, 0.37)	<.0001	
TP53 mutation status							
mutated	7/ 23 ( 30.4)	NE (29.0, NE )	13/ 19 ( 68.4)	19.8 (14.8, NE )	0.36 (0.14, 0.91)	0.0246	0.2025
unmutated	10/106 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	47/109 ( 43.1)	29.2 (22.6, NE )	0.16 (0.08, 0.33)	<.0001	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	7/ 17 ( 41.2)	29.0 (17.8, NE )	10/ 14 ( 71.4)	14.8 ( 6.5, 16.6)	0.35 (0.13, 0.94)	0.0299	0.0816
Del (11q)	2/ 28 ( 7.1)	NE (30.5, NE )	18/ 30 ( 60.0)	16.8 (14.1, 23.1)	0.04 (0.00, 0.27)	<.0001	
Trisomy 12	0/ 27 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	16/ 27 ( 59.3)	23.0 (19.8, 29.2)	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	7/ 34 ( 20.6)	NE (26.5, NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.30, 2.96)	0.9126	
Del (13q)	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	10/ 26 ( 38.5)	31.1 (23.4, NE )	0.22 (0.05, 1.00)	0.0318	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/ 35 ( 8.6)	NE ( NE , NE )	20/ 43 ( 46.5)	23.4 (20.8, NE )	0.13 (0.04, 0.43)	<.0001	0.3067
> 3.5 mg/L	14/ 85 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	39/ 81 ( 48.1)	25.6 (18.5, NE )	0.28 (0.15, 0.51)	<.0001	
ECOG Performance Status							
0	8/ 54 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	22/ 58 ( 37.9)	29.2 (23.1, NE )	0.29 (0.13, 0.65)	0.0013	0.6909
1	8/ 57 ( 14.0)	NE (30.5, NE )	32/ 58 ( 55.2)	21.9 (16.8, NE )	0.21 (0.10, 0.46)	<.0001	
>=2	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	6/ 12 ( 50.0)	23.1 (14.8, NE )	0.16 (0.03, 0.79)	0.0108	
Binet Stage							
Stage A	2/ 27 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	15/ 23 ( 65.2)	19.8 (15.2, NE )	0.07 (0.02, 0.31)	<.0001	0.1643
Stage B	7/ 52 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE (16.8, NE )	0.24 (0.10, 0.55)	0.0003	
Stage C	9/ 51 ( 17.6)	NE (30.5, NE )	22/ 52 ( 42.3)	29.2 (23.1, NE )	0.36 (0.16, 0.78)	0.0074	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	11/ 22 ( 50.0)	23.1 (21.2, NE )	0.30 (0.09, 0.93)	0.0273	0.9654
Central and Eastern Europe	6/ 41 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	21/ 39 ( 53.8)	23.1 (16.6, NE )	0.24 (0.10, 0.59)	0.0008	
Latin America	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	5/ 7 ( 71.4)	17.4 (13.9, NE )	0.13 (0.02, 1.13)	0.0300	
US/Canada/Central America	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE (13.6, NE )	0.35 (0.03, 3.88)	0.3707	
Western Europe	6/ 46 ( 13.0)	NE (30.5, NE )	21/ 48 ( 43.8)	29.2 (19.8, NE )	0.22 (0.09, 0.55)	0.0004	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	13/ 77 ( 16.9)	NE (30.5, NE )	35/ 82 ( 42.7)	29.2 (18.5, NE )	0.29 (0.15, 0.54)	<.0001	0.3409
>=3 and <6 years	2/ 38 ( 5.3)	NE ( NE , NE )	14/ 26 ( 53.8)	23.1 (19.8, NE )	0.09 (0.02, 0.38)	<.0001	
>= 6 years	3/ 15 ( 20.0)	NE (26.5, NE )	11/ 20 ( 55.0)	23.1 (18.0, NE )	0.29 (0.08, 1.04)	0.0447	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with events, n (%)	16 ( 12.3)	36 ( 28.1)
Number of censored subjects, n (%)	114 ( 87.7)	92 ( 71.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (32.3, NE )	26.2 (18.8, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	34.6 (34.6, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (34.6, NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.20 (91.45, 98.95)	96.81 (93.73, 99.89)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.39 (90.36, 98.43)	91.17 (86.18, 96.15)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	91.17 (86.18, 96.15)	83.03 (76.42, 89.65)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	89.54 (84.16, 94.92)	76.50 (69.02, 83.99)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	88.70 (83.12, 94.28)	71.17 (62.45, 79.89)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.439	
95% CI	0.241, 0.799	
p-value	0.0056	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.411	
95% CI	0.228, 0.741	
p-value	0.0022	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	10/ 89 ( 11.2)	NE ( NE , NE )	17/ 79 ( 21.5)	NE ( NE , NE )	0.50 (0.23, 1.10)	0.0788	0.5225
>= 75 years	6/ 41 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	19/ 49 ( 38.8)	34.6 (27.9, NE )	0.35 (0.14, 0.87)	0.0180	
Gender							
male	13/ 91 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	24/ 88 ( 27.3)	NE (31.9, NE )	0.50 (0.25, 0.98)	0.0402	0.2628
female	3/ 39 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	12/ 40 ( 30.0)	34.6 ( NE , NE )	0.22 (0.06, 0.81)	0.0130	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (22.3, NE )	NE	NE	0.9885
no	16/126 ( 12.7)	NE ( NE , NE )	33/118 ( 28.0)	34.6 (31.9, NE )	0.42 (0.23, 0.77)	0.0035	
B-Symptom Night Sweat							
yes	6/ 61 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	15/ 58 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	0.35 (0.14, 0.91)	0.0247	0.5777
no	10/ 69 ( 14.5)	NE ( NE , NE )	21/ 70 ( 30.0)	34.6 (31.9, NE )	0.48 (0.23, 1.02)	0.0519	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)	NE (30.5, NE )	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.47 (0.12, 1.84)	0.2660	0.7428
no	13/109 ( 11.9)	NE ( NE , NE )	29/100 ( 29.0)	34.6 (31.9, NE )	0.39 (0.20, 0.75)	0.0036	
Race Group 2							
white	14/117 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	31/115 ( 27.0)	34.6 (34.6, NE )	0.42 (0.22, 0.79)	0.0057	0.9883
non-white	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 3 ( 66.7)	15.3 (12.9, NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	0.66 (0.06, 7.34)	0.7371	0.8657
medium	8/ 80 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	22/ 82 ( 26.8)	34.6 (34.6, NE )	0.36 (0.16, 0.80)	0.0091	
high	7/ 40 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	12/ 33 ( 36.4)	31.8 (26.2, NE )	0.41 (0.16, 1.03)	0.0506	
CIRS-Score							
<= 6	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	0.50 (0.10, 2.59)	0.4023	0.8580
> 6	14/114 ( 12.3)	NE ( NE , NE )	31/109 ( 28.4)	34.6 (31.9, NE )	0.40 (0.21, 0.75)	0.0031	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	9/ 73 ( 12.3)	NE ( NE , NE )	19/ 67 ( 28.4)	NE (31.8, NE )	0.40 (0.18, 0.88)	0.0192	0.9466
>= 70 mL/min	7/ 57 ( 12.3)	NE (32.3, NE )	17/ 58 ( 29.3)	34.6 (31.9, 34.6)	0.41 (0.17, 0.98)	0.0389	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE (17.5, NE )	NE	NE	0.9861
unmutated	14/121 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	35/123 ( 28.5)	34.6 (34.6, NE )	0.37 (0.20, 0.69)	0.0012	
TP53 mutation status							
mutated	7/ 23 ( 30.4)	NE (32.3, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE (17.5, NE )	0.72 (0.25, 2.04)	0.5296	0.1029
unmutated	8/106 ( 7.5)	NE ( NE , NE )	29/109 ( 26.6)	34.6 (34.6, NE )	0.26 (0.12, 0.57)	0.0003	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order</b>							
Del (17p)	7/ 17 ( 41.2)	32.3 (21.6, NE )	9/ 14 ( 64.3)	16.9 ( 7.3, NE )	0.45 (0.17, 1.22)	0.1084	0.7474
Del (11q)	2/ 28 ( 7.1)	NE (30.5, NE )	9/ 30 ( 30.0)	31.9 (31.9, NE )	0.22 (0.05, 1.02)	0.0335	
Trisomy 12	0/ 27 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	9/ 27 ( 33.3)	31.8 (29.0, NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.79 (0.24, 2.60)	0.7006	
Del (13q)	1/ 21 ( 4.8)	NE ( NE , NE )	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	0.33 (0.04, 2.92)	0.2912	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	4/ 35 ( 11.4)	NE (32.3, NE )	9/ 43 ( 20.9)	NE (31.9, NE )	0.54 (0.17, 1.76)	0.2982	0.6095
> 3.5 mg/L	11/ 85 ( 12.9)	NE ( NE , NE )	26/ 81 ( 32.1)	34.6 (31.8, NE )	0.37 (0.18, 0.75)	0.0038	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	6/ 54 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	11/ 58 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	0.56 (0.21, 1.52)	0.2525	0.8112
1	8/ 57 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	22/ 58 ( 37.9)	34.6 (29.0, NE )	0.39 (0.17, 0.87)	0.0176	
>=2	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.35 (0.06, 2.17)	0.2411	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	1/ 27 ( 3.7)	NE ( NE , NE )	6/ 23 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	0.13 (0.02, 1.07)	0.0247	0.4871
Stage B	8/ 52 ( 15.4)	NE (32.3, NE )	16/ 53 ( 30.2)	NE (31.8, NE )	0.48 (0.21, 1.12)	0.0840	
Stage C	7/ 51 ( 13.7)	NE ( NE , NE )	14/ 52 ( 26.9)	34.6 (31.9, NE )	0.51 (0.21, 1.27)	0.1403	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	5/ 22 ( 22.7)	31.9 (31.8, NE )	0.59 (0.14, 2.50)	0.4718	0.8889
Central and Eastern Europe	6/ 41 ( 14.6)	NE (32.3, NE )	11/ 39 ( 28.2)	NE (29.0, NE )	0.50 (0.18, 1.35)	0.1643	
Latin America	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.05, 13.0)	0.8815	
US/Canada/Central America	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE (14.6, NE )	0.22 (0.02, 1.95)	0.1334	
Western Europe	5/ 46 ( 10.9)	NE ( NE , NE )	15/ 48 ( 31.3)	34.6 (34.6, NE )	0.33 (0.12, 0.91)	0.0248	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	12/ 77 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	25/ 82 ( 30.5)	NE ( NE , NE )	0.43 (0.22, 0.86)	0.0138	0.8950
>=3 and <6 years	3/ 38 ( 7.9)	NE ( NE , NE )	5/ 26 ( 19.2)	NE (31.9, NE )	0.47 (0.11, 1.99)	0.2976	
>= 6 years	1/ 15 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	6/ 20 ( 30.0)	34.6 (31.8, NE )	0.27 (0.03, 2.22)	0.1883	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with Response, n (%)	65 ( 50.0)	18 ( 14.1)
Response, n (%)		
Complete Response (CR)	61 ( 46.9)	17 ( 13.3)
Complete Response with Incomplete Bone Marrow Recovery (CRi)	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)
Partial Response (PR)	46 ( 35.4)	64 ( 50.0)
Stable Disease (SD)	4 ( 3.1)	6 ( 4.7)
Progressive Disease (PD)	0	19 ( 14.8)
Missing or unevaluable	15 ( 11.5)	21 ( 16.4)
Number of imputations, n (%)	15 ( 11.5)	21 ( 16.4)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	5.807	
95% CI	3.173, 10.626	
P-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	6.111	
95% CI	3.336, 11.196	
P-value	<.0001	
Relative Risk	3.556	
95% CI	2.241, 5.641	
P-value	<.0001	
Risk Difference	35.938	
95% CI	25.011, 46.864	
P-value	<.0001	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRi. Responses other than CR or CRi are treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRI) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	42/ 89 ( 47.2)	11/ 79 ( 13.9)		3.39 ( 1.88, 6.12)	<.0001		0.7598
>= 75 years	23/ 41 ( 56.1)	7/ 49 ( 14.3)		3.93 ( 1.88, 8.21)	0.0003		
Gender							
male	46/ 91 ( 50.5)	14/ 88 ( 15.9)		3.18 ( 1.89, 5.35)	<.0001		0.4501
female	19/ 39 ( 48.7)	4/ 40 ( 10.0)		4.87 ( 1.82, 13.03)	0.0016		
B-Symptom Fever							
yes	2/ 4 ( 50.0)	2/ 10 ( 20.0)		2.50 ( 0.51, 12.14)	0.2557		0.6428
no	63/126 ( 50.0)	16/118 ( 13.6)		3.69 ( 2.26, 6.01)	<.0001		
B-Symptom Night Sweat							
yes	27/ 61 ( 44.3)	9/ 58 ( 15.5)		2.85 ( 1.47, 5.54)	0.0020		0.3886
no	38/ 69 ( 55.1)	9/ 70 ( 12.9)		4.28 ( 2.25, 8.17)	<.0001		
B-Symptom Weight Loss							
yes	11/ 21 ( 52.4)	4/ 28 ( 14.3)		3.67 ( 1.36, 9.91)	0.0105		0.9505
no	54/109 ( 49.5)	14/100 ( 14.0)		3.54 ( 2.10, 5.96)	<.0001		
Race Group 2							
white	56/117 ( 47.9)	18/115 ( 15.7)		3.06 ( 1.92, 4.87)	<.0001		0.6582
non-white	3/ 4 ( 75.0)	0/ 3 ( 0.0)		5.60 ( 0.39, 79.70)	0.2035		
TLS risk category							
low	6/ 10 ( 60.0)	4/ 13 ( 30.8)		1.95 ( 0.75, 5.09)	0.1726		0.1456
medium	36/ 80 ( 45.0)	12/ 82 ( 14.6)		3.08 ( 1.73, 5.47)	0.0001		
high	23/ 40 ( 57.5)	2/ 33 ( 6.1)		9.49 ( 2.41, 37.31)	0.0013		
CIRS-Score							
<= 6	10/ 16 ( 62.5)	4/ 19 ( 21.1)		2.97 ( 1.15, 7.68)	0.0247		0.6688
> 6	55/114 ( 48.2)	14/109 ( 12.8)		3.76 ( 2.22, 6.35)	<.0001		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	34/ 73 ( 46.6)	13/ 67 ( 19.4)		2.40 ( 1.39, 4.15)	0.0017		0.0601
>= 70 mL/min	31/ 57 ( 54.4)	5/ 58 ( 8.6)		6.31 ( 2.64, 15.07)	<.0001		
IGHV mutational status							
mutated	1/ 5 ( 20.0)	0/ 5 ( 0.0)		3.00 ( 0.15, 59.89)	0.4720		0.9203
unmutated	62/121 ( 51.2)	18/123 ( 14.6)		3.50 ( 2.21, 5.55)	<.0001		
TP53 mutation status							
mutated	11/ 23 ( 47.8)	1/ 19 ( 5.3)		9.09 ( 1.29, 64.18)	0.0269		0.3095
unmutated	54/106 ( 50.9)	17/109 ( 15.6)		3.27 ( 2.03, 5.25)	<.0001		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRI.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRI) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order</b>							
Del (17p)	8/ 17 ( 47.1)		1/ 14 ( 7.1)		6.59 ( 0.93, 46.53)	0.0587	0.8288
Del (11q)	13/ 28 ( 46.4)		3/ 30 ( 10.0)		4.64 ( 1.48, 14.59)	0.0086	
Trisomy 12	16/ 27 ( 59.3)		5/ 27 ( 18.5)		3.20 ( 1.37, 7.49)	0.0074	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 34 ( 52.9)		5/ 24 ( 20.8)		2.54 ( 1.10, 5.90)	0.0299	
Del (13q)	8/ 21 ( 38.1)		2/ 26 ( 7.7)		4.95 ( 1.17, 20.88)	0.0293	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	20/ 35 ( 57.1)		5/ 43 ( 11.6)		4.91 ( 2.05, 11.76)	0.0003	0.3719
> 3.5 mg/L	42/ 85 ( 49.4)		13/ 81 ( 16.0)		3.08 ( 1.79, 5.30)	<.0001	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	36/ 54 ( 66.7)		10/ 58 ( 17.2)		3.87 ( 2.13, 7.01)	<.0001	0.9080
1	20/ 57 ( 35.1)		6/ 58 ( 10.3)		3.39 ( 1.47, 7.82)	0.0042	
>=2	9/ 19 ( 47.4)		2/ 12 ( 16.7)		2.84 ( 0.74, 10.97)	0.1297	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	18/ 27 ( 66.7)		4/ 23 ( 17.4)		3.83 ( 1.51, 9.71)	0.0046	0.8114
Stage B	23/ 52 ( 44.2)		8/ 53 ( 15.1)		2.93 ( 1.44, 5.95)	0.0029	
Stage C	24/ 51 ( 47.1)		6/ 52 ( 11.5)		4.08 ( 1.82, 9.14)	0.0006	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)		3/ 22 ( 13.6)		4.46 ( 1.48, 13.43)	0.0078	0.9077
Central and Eastern Europe	18/ 41 ( 43.9)		6/ 39 ( 15.4)		2.85 ( 1.27, 6.44)	0.0115	
Latin America	5/ 8 ( 62.5)		1/ 7 ( 14.3)		4.38 ( 0.66, 29.03)	0.1263	
US/Canada/Central America	4/ 12 ( 33.3)		0/ 12 ( 0.0)		9.00 ( 0.54, 150.8)	0.1266	
Western Europe	24/ 46 ( 52.2)		8/ 48 ( 16.7)		3.13 ( 1.57, 6.24)	0.0012	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	38/ 77 ( 49.4)		9/ 82 ( 11.0)		4.50 ( 2.33, 8.67)	<.0001	0.1427
>=3 and <6 years	19/ 38 ( 50.0)		7/ 26 ( 26.9)		1.86 ( 0.91, 3.77)	0.0869	
>= 6 years	8/ 15 ( 53.3)		2/ 20 ( 10.0)		5.33 ( 1.32, 21.57)	0.0189	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRI.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with Response, n (%)	102 ( 78.5)	35 ( 27.3)
Response, n (%)		
MRD Negative	102 ( 78.5)	35 ( 27.3)
MRD Assay Positive	11 ( 8.5)	73 ( 57.0)
MRD Sample Missing	17 ( 13.1)	20 ( 15.6)
Number of imputations, n (%)	17 ( 13.1)	20 ( 15.6)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	8.516	
95% CI	4.881, 14.859	
P-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	9.680	
95% CI	5.469, 17.131	
P-value	<.0001	
Relative Risk	2.869	
95% CI	2.133, 3.859	
P-value	<.0001	
Risk Difference	51.118	
95% CI	40.219, 62.016	
P-value	<.0001	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>. MRD Assay Positive is treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 MRD=Minimal Residual Disease; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	69/ 89 ( 77.5)	18/ 79 ( 22.8)		3.40 ( 2.23, 5.18)	<.0001		0.1926
>= 75 years	33/ 41 ( 80.5)	17/ 49 ( 34.7)		2.32 ( 1.54, 3.51)	<.0001		
Gender							
male	73/ 91 ( 80.2)	25/ 88 ( 28.4)		2.82 ( 2.00, 4.00)	<.0001		0.8783
female	29/ 39 ( 74.4)	10/ 40 ( 25.0)		2.97 ( 1.69, 5.25)	0.0002		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	2/ 10 ( 20.0)		3.75 ( 0.96, 14.65)	0.0573		0.6849
no	99/126 ( 78.6)	33/118 ( 28.0)		2.81 ( 2.07, 3.81)	<.0001		
B-Symptom Night Sweat							
yes	47/ 61 ( 77.0)	12/ 58 ( 20.7)		3.72 ( 2.21, 6.28)	<.0001		0.1766
no	55/ 69 ( 79.7)	23/ 70 ( 32.9)		2.43 ( 1.70, 3.46)	<.0001		
B-Symptom Weight Loss							
yes	16/ 21 ( 76.2)	7/ 28 ( 25.0)		3.05 ( 1.54, 6.04)	0.0014		0.8396
no	86/109 ( 78.9)	28/100 ( 28.0)		2.82 ( 2.03, 3.92)	<.0001		
Race Group 2							
white	92/117 ( 78.6)	33/115 ( 28.7)		2.74 ( 2.02, 3.71)	<.0001		0.8227
non-white	3/ 4 ( 75.0)	1/ 3 ( 33.3)		2.25 ( 0.41, 12.28)	0.3491		
TLS risk category							
low	7/ 10 ( 70.0)	2/ 13 ( 15.4)		4.55 ( 1.19, 17.34)	0.0264		0.7093
medium	65/ 80 ( 81.3)	25/ 82 ( 30.5)		2.67 ( 1.89, 3.76)	<.0001		
high	30/ 40 ( 75.0)	8/ 33 ( 24.2)		3.09 ( 1.65, 5.80)	0.0004		
CIRS-Score							
<= 6	13/ 16 ( 81.3)	9/ 19 ( 47.4)		1.72 ( 1.01, 2.91)	0.0457		0.0391
> 6	89/114 ( 78.1)	26/109 ( 23.9)		3.27 ( 2.31, 4.64)	<.0001		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	55/ 73 ( 75.3)	24/ 67 ( 35.8)		2.10 ( 1.49, 2.97)	<.0001		0.0241
>= 70 mL/min	47/ 57 ( 82.5)	11/ 58 ( 19.0)		4.35 ( 2.52, 7.50)	<.0001		
IGHV mutational status							
mutated	4/ 5 ( 80.0)	1/ 5 ( 20.0)		4.00 ( 0.66, 24.37)	0.1327		0.7222
unmutated	96/121 ( 79.3)	34/123 ( 27.6)		2.87 ( 2.13, 3.87)	<.0001		
TP53 mutation status							
mutated	15/ 23 ( 65.2)	4/ 19 ( 21.1)		3.10 ( 1.23, 7.78)	0.0161		0.8674
unmutated	86/106 ( 81.1)	31/109 ( 28.4)		2.85 ( 2.09, 3.90)	<.0001		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order</b>							
Del (17p)	12/ 17 ( 70.6)	1/ 14 ( 7.1)	9.88 ( 1.46, 66.97)	0.0190	0.1115		
Del (11q)	22/ 28 ( 78.6)	4/ 30 ( 13.3)	5.89 ( 2.32, 14.97)	0.0002			
Trisomy 12	22/ 27 ( 81.5)	7/ 27 ( 25.9)	3.14 ( 1.62, 6.10)	0.0007			
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	27/ 34 ( 79.4)	9/ 24 ( 37.5)	2.12 ( 1.23, 3.65)	0.0069			
Del (13q)	16/ 21 ( 76.2)	10/ 26 ( 38.5)	1.98 ( 1.15, 3.43)	0.0134			
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	28/ 35 ( 80.0)	10/ 43 ( 23.3)	3.44 ( 1.95, 6.07)	<.0001	0.4023		
> 3.5 mg/L	68/ 85 ( 80.0)	25/ 81 ( 30.9)	2.59 ( 1.84, 3.65)	<.0001			
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	48/ 54 ( 88.9)	17/ 58 ( 29.3)	3.03 ( 2.01, 4.57)	<.0001	0.8967		
1	39/ 57 ( 68.4)	15/ 58 ( 25.9)	2.65 ( 1.65, 4.23)	<.0001			
>=2	15/ 19 ( 78.9)	3/ 12 ( 25.0)	3.16 ( 1.15, 8.65)	0.0252			
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	24/ 27 ( 88.9)	4/ 23 ( 17.4)	5.11 ( 2.08, 12.58)	0.0004	0.2774		
Stage B	42/ 52 ( 80.8)	15/ 53 ( 28.3)	2.85 ( 1.82, 4.47)	<.0001			
Stage C	36/ 51 ( 70.6)	16/ 52 ( 30.8)	2.29 ( 1.47, 3.58)	0.0003			
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	19/ 23 ( 82.6)	7/ 22 ( 31.8)	2.60 ( 1.37, 4.92)	0.0035	0.5570		
Central and Eastern Europe	31/ 41 ( 75.6)	11/ 39 ( 28.2)	2.68 ( 1.58, 4.55)	0.0003			
Latin America	7/ 8 ( 87.5)	0/ 7 ( 0.0)	13.33 ( 0.90, 198.3)	0.0600			
US/Canada/Central America	9/ 12 ( 75.0)	5/ 12 ( 41.7)	1.80 ( 0.85, 3.79)	0.1220			
Western Europe	36/ 46 ( 78.3)	12/ 48 ( 25.0)	3.13 ( 1.87, 5.23)	<.0001			
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	61/ 77 ( 79.2)	20/ 82 ( 24.4)	3.25 ( 2.18, 4.84)	<.0001	0.5489		
>=3 and <6 years	30/ 38 ( 78.9)	9/ 26 ( 34.6)	2.28 ( 1.31, 3.97)	0.0035			
>= 6 years	11/ 15 ( 73.3)	6/ 20 ( 30.0)	2.44 ( 1.17, 5.10)	0.0173			

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with Response, n (%)	79 ( 60.8)	15 ( 11.7)
Response, n (%)		
MRD Negative	79 ( 60.8)	15 ( 11.7)
MRD Assay Positive	15 ( 11.5)	71 ( 55.5)
MRD Sample Missing	36 ( 27.7)	42 ( 32.8)
Number of imputations, n (%)	36 ( 27.7)	42 ( 32.8)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	11.728	
95% CI	6.016, 22.866	
P-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	11.669	
95% CI	6.132, 22.207	
P-value	<.0001	
Relative Risk	5.186	
95% CI	3.161, 8.508	
P-value	<.0001	
Risk Difference	49.050	
95% CI	38.546, 59.555	
P-value	<.0001	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>. MRD Assay Positive is treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 MRD=Minimal Residual Disease; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	57/ 89 ( 64.0)	9/ 79 ( 11.4)		5.62 ( 2.98, 10.60)	<.0001		0.6313
>= 75 years	22/ 41 ( 53.7)	6/ 49 ( 12.2)		4.38 ( 1.97, 9.77)	0.0003		
Gender							
male	55/ 91 ( 60.4)	11/ 88 ( 12.5)		4.84 ( 2.71, 8.61)	<.0001		0.6733
female	24/ 39 ( 61.5)	4/ 40 ( 10.0)		6.15 ( 2.35, 16.11)	0.0002		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	1/ 10 ( 10.0)		7.50 ( 1.07, 52.38)	0.0422		0.7037
no	76/126 ( 60.3)	14/118 ( 11.9)		5.08 ( 3.05, 8.48)	<.0001		
B-Symptom Night Sweat							
yes	35/ 61 ( 57.4)	6/ 58 ( 10.3)		5.55 ( 2.52, 12.20)	<.0001		0.8283
no	44/ 69 ( 63.8)	9/ 70 ( 12.9)		4.96 ( 2.63, 9.36)	<.0001		
B-Symptom Weight Loss							
yes	13/ 21 ( 61.9)	2/ 28 ( 7.1)		8.67 ( 2.19, 34.35)	0.0021		0.4085
no	66/109 ( 60.6)	13/100 ( 13.0)		4.66 ( 2.74, 7.91)	<.0001		
Race Group 2							
white	72/117 ( 61.5)	15/115 ( 13.0)		4.72 ( 2.88, 7.73)	<.0001		0.9008
non-white	3/ 4 ( 75.0)	0/ 3 ( 0.0)		5.60 ( 0.39, 79.70)	0.2035		
TLS risk category							
low	5/ 10 ( 50.0)	2/ 13 ( 15.4)		3.25 ( 0.79, 13.41)	0.1032		0.7914
medium	49/ 80 ( 61.3)	9/ 82 ( 11.0)		5.58 ( 2.94, 10.59)	<.0001		
high	25/ 40 ( 62.5)	4/ 33 ( 12.1)		5.16 ( 2.00, 13.33)	0.0007		
CIRS-Score							
<= 6	11/ 16 ( 68.8)	2/ 19 ( 10.5)		6.53 ( 1.69, 25.24)	0.0065		0.7188
> 6	68/114 ( 59.6)	13/109 ( 11.9)		5.00 ( 2.94, 8.51)	<.0001		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	42/ 73 ( 57.5)	12/ 67 ( 17.9)		3.21 ( 1.85, 5.56)	<.0001		0.0239
>= 70 mL/min	37/ 57 ( 64.9)	3/ 58 ( 5.2)		12.55 ( 4.10, 38.40)	<.0001		
IGHV mutational status							
mutated	2/ 5 ( 40.0)	0/ 5 ( 0.0)		5.00 ( 0.30, 83.69)	0.2629		0.9910
unmutated	75/121 ( 62.0)	15/123 ( 12.2)		5.08 ( 3.10, 8.33)	<.0001		
TP53 mutation status							
mutated	12/ 23 ( 52.2)	2/ 19 ( 10.5)		4.96 ( 1.26, 19.47)	0.0218		0.9287
unmutated	67/106 ( 63.2)	13/109 ( 11.9)		5.30 ( 3.12, 9.01)	<.0001		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD=Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order</b>							
Del (17p)	9/ 17 ( 52.9)		0/ 14 ( 0.0)		15.83 ( 1.00, 250.2)	0.0498	0.1793
Del (11q)	22/ 28 ( 78.6)		2/ 30 ( 6.7)		11.79 ( 3.05, 45.59)	0.0004	
Trisomy 12	19/ 27 ( 70.4)		4/ 27 ( 14.8)		4.75 ( 1.86, 12.12)	0.0011	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	16/ 34 ( 47.1)		2/ 24 ( 8.3)		5.65 ( 1.43, 22.31)	0.0135	
Del (13q)	11/ 21 ( 52.4)		6/ 26 ( 23.1)		2.27 ( 1.01, 5.11)	0.0478	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	25/ 35 ( 71.4)		4/ 43 ( 9.3)		7.68 ( 2.95, 19.98)	<.0001	0.2974
> 3.5 mg/L	49/ 85 ( 57.6)		11/ 81 ( 13.6)		4.24 ( 2.38, 7.57)	<.0001	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	39/ 54 ( 72.2)		9/ 58 ( 15.5)		4.65 ( 2.50, 8.68)	<.0001	0.6932
1	28/ 57 ( 49.1)		4/ 58 ( 6.9)		7.12 ( 2.67, 19.01)	<.0001	
>=2	12/ 19 ( 63.2)		2/ 12 ( 16.7)		3.79 ( 1.02, 14.06)	0.0464	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	20/ 27 ( 74.1)		2/ 23 ( 8.7)		8.52 ( 2.22, 32.63)	0.0018	0.3392
Stage B	32/ 52 ( 61.5)		5/ 53 ( 9.4)		6.52 ( 2.76, 15.44)	<.0001	
Stage C	27/ 51 ( 52.9)		8/ 52 ( 15.4)		3.44 ( 1.73, 6.85)	0.0004	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	17/ 23 ( 73.9)		5/ 22 ( 22.7)		3.25 ( 1.45, 7.29)	0.0042	0.3651
Central and Eastern Europe	24/ 41 ( 58.5)		7/ 39 ( 17.9)		3.26 ( 1.59, 6.69)	0.0013	
Latin America	7/ 8 ( 87.5)		0/ 7 ( 0.0)		13.33 ( 0.90, 198.3)	0.0600	
US/Canada/Central America	9/ 12 ( 75.0)		0/ 12 ( 0.0)		19.00 ( 1.23, 293.6)	0.0350	
Western Europe	22/ 46 ( 47.8)		3/ 48 ( 6.3)		7.65 ( 2.46, 23.84)	0.0004	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	42/ 77 ( 54.5)		9/ 82 ( 11.0)		4.97 ( 2.60, 9.51)	<.0001	0.4739
>=3 and <6 years	27/ 38 ( 71.1)		5/ 26 ( 19.2)		3.69 ( 1.64, 8.33)	0.0016	
>= 6 years	10/ 15 ( 66.7)		1/ 20 ( 5.0)		13.33 ( 1.91, 93.11)	0.0090	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=130)	GClb (N=128)
		n (%)	n (%)
BASELINE	Number of patients with assessment	130	128
	Any B-Symptom	69 ( 53.1)	71 ( 55.5)
	Weight Loss	21 ( 16.2)	28 ( 21.9)
	Night Sweats	61 ( 46.9)	58 ( 45.3)
	Fever	4 ( 3.1)	10 ( 7.8)
CYCLE 2 DAY 1	Number of patients with assessment	122	120
	Any B-Symptom	26 ( 21.3)	20 ( 16.7)
	Weight Loss	3 ( 2.5)	7 ( 5.8)
	Night Sweats	23 ( 18.9)	17 ( 14.2)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 0.8)
CYCLE 3 DAY 1	Number of patients with assessment	119	117
	Any B-Symptom	15 ( 12.6)	14 ( 12.0)
	Weight Loss	1 ( 0.8)	2 ( 1.7)
	Night Sweats	14 ( 11.8)	12 ( 10.3)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 4 DAY 1	Number of patients with assessment	118	115
	Any B-Symptom	10 ( 8.5)	12 ( 10.4)
	Weight Loss	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)
	Night Sweats	9 ( 7.6)	10 ( 8.7)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 5 DAY 1	Number of patients with assessment	115	114
	Any B-Symptom	10 ( 8.7)	10 ( 8.8)
	Weight Loss	3 ( 2.6)	2 ( 1.8)
	Night Sweats	8 ( 7.0)	8 ( 7.0)
	Fever	1 ( 0.9)	0 ( 0.0)
CYCLE 6 DAY 1	Number of patients with assessment	112	111
	Any B-Symptom	7 ( 6.3)	7 ( 6.3)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	7 ( 6.3)	7 ( 6.3)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 7 DAY 1	Number of patients with assessment	111	109
	Any B-Symptom	6 ( 5.4)	4 ( 3.7)
	Weight Loss	1 ( 0.9)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	5 ( 4.5)	4 ( 3.7)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 8 DAY 1	Number of patients with assessment	107	102
	Any B-Symptom	5 ( 4.7)	2 ( 2.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
	Night Sweats	5 ( 4.7)	1 ( 1.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 9 DAY 1	Number of patients with assessment	105	100
	Any B-Symptom	4 ( 3.8)	1 ( 1.0)
	Weight Loss	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	4 ( 3.8)	1 ( 1.0)
	Fever	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 10 DAY 1	Number of patients with assessment	104	96
	Any B-Symptom	2 ( 1.9)	1 ( 1.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 1.9)	1 ( 1.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=130)	GClb (N=128)
		n (%)	n (%)
CYCLE 11 DAY 1	Number of patients with assessment	103	93
	Any B-Symptom	1 ( 1.0)	4 ( 4.3)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
	Night Sweats	1 ( 1.0)	4 ( 4.3)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
CYCLE 12 DAY 1	Number of patients with assessment	104	91
	Any B-Symptom	1 ( 1.0)	3 ( 3.3)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.0)	3 ( 3.3)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 3	Number of patients with assessment	117	108
	Any B-Symptom	3 ( 2.6)	3 ( 2.8)
	Weight Loss	2 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	3 ( 2.6)	3 ( 2.8)
	Fever	1 ( 0.9)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 6	Number of patients with assessment	112	92
	Any B-Symptom	3 ( 2.7)	3 ( 3.3)
	Weight Loss	1 ( 0.9)	2 ( 2.2)
	Night Sweats	3 ( 2.7)	3 ( 3.3)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
FOLLOW-UP MONTH 9	Number of patients with assessment	109	83
	Any B-Symptom	3 ( 2.8)	1 ( 1.2)
	Weight Loss	2 ( 1.8)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 1.8)	1 ( 1.2)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 12	Number of patients with assessment	106	76
	Any B-Symptom	4 ( 3.8)	2 ( 2.6)
	Weight Loss	1 ( 0.9)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	3 ( 2.8)	2 ( 2.6)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 15	Number of patients with assessment	80	54
	Any B-Symptom	1 ( 1.3)	1 ( 1.9)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.3)	1 ( 1.9)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 18	Number of patients with assessment	57	33
	Any B-Symptom	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 24	Number of patients with assessment	14	7
	Any B-Symptom	1 ( 7.1)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 7.1)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=69)	GC1b (N=71)
Number of subjects with events, n (%)	65 ( 94.2)	63 ( 88.7)
Number of censored subjects, n (%)	4 ( 5.8)	8 ( 11.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.0 ( NE , NE )	1.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.9)	1.0 ( 1.0, 1.4)
75%-ile (95% CI)	2.4 ( 1.9, 3.3)	1.9 ( 1.4, 3.9)
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	6.154 (0.312, 12.00)	7.273 (0.874, 13.67)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	2.727 (0.000, 7.463)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	NE ( NE , NE )
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	NE ( NE , NE )
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	NE ( NE , NE )
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.973	
95% CI	0.658, 1.440	
p-value	0.8561	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.923	
95% CI	0.651, 1.309	
p-value	0.7574	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=69)		GC1b (N=71)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	49/ 51 ( 96.1)	1.1 ( 1.0, 1.9)	47/ 52 ( 90.4)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.97 (0.65, 1.45)	0.9583	0.6408
>= 75 years	16/ 18 ( 88.9)	1.2 ( 1.0, 2.4)	16/ 19 ( 84.2)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.79 (0.39, 1.60)	0.5697	
Gender							
male	47/ 48 ( 97.9)	1.1 ( 1.0, 1.9)	44/ 49 ( 89.8)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.89 (0.59, 1.34)	0.7037	0.7027
female	18/ 21 ( 85.7)	1.2 ( 1.0, 2.8)	19/ 22 ( 86.4)	1.0 ( 1.0, 1.9)	1.01 (0.52, 1.97)	0.9663	
B-Symptom Fever							
yes	4/ 4 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.4)	8/ 10 ( 80.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	2.16 (0.56, 8.33)	0.2026	0.3821
no	61/ 65 ( 93.8)	1.2 ( 1.0, 1.9)	55/ 61 ( 90.2)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.91 (0.63, 1.31)	0.7326	
B-Symptom Night Sweat							
yes	57/ 61 ( 93.4)	1.1 ( 1.0, 1.9)	52/ 58 ( 89.7)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.91 (0.62, 1.33)	0.6811	0.7903
no	8/ 8 (100.0)	1.2 ( 1.1, 1.9)	11/ 13 ( 84.6)	1.1 ( 1.0, 1.9)	0.96 (0.38, 2.41)	0.9184	
B-Symptom Weight Loss							
yes	19/ 21 ( 90.5)	1.0 ( 1.0, 1.1)	23/ 28 ( 82.1)	1.0 ( 1.0, 1.9)	1.44 (0.77, 2.71)	0.2206	0.0888
no	46/ 48 ( 95.8)	1.6 ( 1.0, 2.1)	40/ 43 ( 93.0)	1.1 ( 1.0, 1.4)	0.81 (0.52, 1.24)	0.3810	
Race Group 2							
white	61/ 64 ( 95.3)	1.2 ( 1.0, 1.9)	59/ 66 ( 89.4)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.93 (0.64, 1.33)	0.7733	0.7097
non-white	1/ 2 ( 50.0)	2.4 ( NE , NE )	1/ 2 ( 50.0)	1.2 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.3173	
TLS risk category							
low	5/ 5 (100.0)	1.1 ( 1.0, 3.0)	5/ 5 (100.0)	1.0 ( 1.0, 3.9)	0.85 (0.21, 3.38)	0.9423	0.5664
medium	40/ 43 ( 93.0)	1.1 ( 1.0, 1.9)	44/ 48 ( 91.7)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.84 (0.55, 1.30)	0.4661	
high	20/ 21 ( 95.2)	1.3 ( 1.0, 1.9)	14/ 18 ( 77.8)	1.1 ( 1.0, 1.9)	1.21 (0.60, 2.47)	0.4983	
CIRS-Score							
<= 6	5/ 5 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	7/ 8 ( 87.5)	1.1 ( 1.0, 1.4)	2.96 (0.71, 12.4)	0.1596	0.1150
> 6	60/ 64 ( 93.8)	1.2 ( 1.0, 1.9)	56/ 63 ( 88.9)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.88 (0.61, 1.27)	0.6163	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	31/ 34 ( 91.2)	1.2 ( 1.0, 1.9)	29/ 31 ( 93.5)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.79 (0.47, 1.33)	0.3643	0.5007
>= 70 mL/min	34/ 35 ( 97.1)	1.1 ( 1.0, 1.9)	32/ 38 ( 84.2)	1.0 ( 1.0, 1.4)	1.04 (0.64, 1.70)	0.7149	
IGHV mutational status							
mutated	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.2, 7.0)	1/ 1 (100.0)	1.1 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.0833	0.4301
unmutated	61/ 64 ( 95.3)	1.1 ( 1.0, 1.9)	62/ 70 ( 88.6)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.95 (0.66, 1.36)	0.8985	
TP53 mutation status							
mutated	12/ 14 ( 85.7)	1.1 ( 1.0, 1.4)	9/ 12 ( 75.0)	1.0 ( 1.0, 4.4)	0.97 (0.39, 2.38)	0.9655	0.6952
unmutated	53/ 55 ( 96.4)	1.1 ( 1.0, 1.9)	54/ 59 ( 91.5)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.89 (0.61, 1.30)	0.6067	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=69)		GClb (N=71)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	8/ 10 (80.0)	1.1 (1.0, 5.4)	7/ 11 (63.6)	1.0 (1.0, 4.4)	0.86 (0.30, 2.51)	0.8344	0.9504
Del (11q)	18/ 19 (94.7)	1.0 (1.0, 2.1)	15/ 18 (83.3)	1.0 (1.0, 1.9)	1.03 (0.51, 2.07)	0.8849	
Trisomy 12	8/ 9 (88.9)	1.3 (1.0, 3.0)	9/ 9 (100.0)	1.4 (1.0, 1.4)	0.63 (0.22, 1.81)	0.3811	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 18 (100.0)	1.2 (1.0, 1.9)	15/ 16 (93.8)	1.0 (1.0, 1.2)	0.81 (0.40, 1.64)	0.6298	
Del (13q)	11/ 11 (100.0)	1.9 (1.0, 3.3)	15/ 15 (100.0)	1.2 (1.0, 1.7)	0.90 (0.40, 2.03)	0.8778	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	22/ 23 (95.7)	1.0 (1.0, 1.1)	18/ 22 (81.8)	1.0 (1.0, 2.0)	1.22 (0.64, 2.31)	0.5812	0.1703
> 3.5 mg/L	40/ 42 (95.2)	1.6 (1.2, 2.0)	43/ 47 (91.5)	1.0 (1.0, 1.4)	0.75 (0.48, 1.17)	0.2582	
ECOG Performance Status							
0	18/ 18 (100.0)	1.1 (1.0, 1.9)	22/ 24 (91.7)	1.0 (1.0, 1.1)	0.87 (0.46, 1.64)	0.9173	0.9377
1	32/ 35 (91.4)	1.3 (1.0, 2.0)	33/ 37 (89.2)	1.2 (1.0, 1.9)	0.89 (0.54, 1.45)	0.6640	
>=2	15/ 16 (93.8)	1.0 (1.0, 1.9)	8/ 10 (80.0)	1.1 (1.0, 3.9)	1.13 (0.45, 2.85)	0.8298	
Binet Stage							
Stage A	15/ 16 (93.8)	1.4 (1.0, 1.9)	17/ 17 (100.0)	1.0 (1.0, 1.1)	0.50 (0.24, 1.06)	0.0465	0.1557
Stage B	29/ 29 (100.0)	1.0 (1.0, 1.9)	29/ 34 (85.3)	1.0 (1.0, 1.4)	1.04 (0.61, 1.76)	0.7860	
Stage C	21/ 24 (87.5)	1.4 (1.1, 2.8)	17/ 20 (85.0)	1.6 (1.2, 3.7)	1.26 (0.65, 2.43)	0.4469	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	9/ 9 (100.0)	1.4 (1.2, 2.0)	7/ 7 (100.0)	1.0 (1.0, 1.9)	0.82 (0.29, 2.35)	0.8186	0.7500
Central and Eastern Europe	27/ 28 (96.4)	1.4 (1.0, 3.0)	28/ 31 (90.3)	1.0 (1.0, 1.4)	0.85 (0.50, 1.45)	0.6466	
Latin America	2/ 2 (100.0)	3.2 (1.0, 5.4)	4/ 5 (80.0)	1.1 (1.0, 5.2)	0.41 (0.04, 3.86)	0.3722	
US/Canada/Central America	4/ 5 (80.0)	1.4 (0.8, 3.0)	3/ 6 (50.0)	1.7 (1.0, NE)	1.64 (0.36, 7.50)	0.4663	
Western Europe	23/ 25 (92.0)	1.0 (1.0, 1.1)	21/ 22 (95.5)	1.2 (1.0, 1.7)	1.10 (0.60, 2.02)	0.8811	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	42/ 45 (93.3)	1.2 (1.0, 1.9)	43/ 51 (84.3)	1.0 (1.0, 1.7)	0.91 (0.60, 1.40)	0.7872	0.3664
>=3 and <6 years	18/ 18 (100.0)	1.0 (1.0, 1.1)	10/ 10 (100.0)	1.0 (1.0, 1.9)	1.35 (0.57, 3.18)	0.4088	
>= 6 years	5/ 6 (83.3)	1.9 (1.4, 4.1)	10/ 10 (100.0)	1.1 (1.0, 1.2)	0.27 (0.08, 0.91)	0.0304	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=61)	GC1b (N=57)
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 9.8)	5 ( 8.8)
Number of censored subjects, n (%)	55 ( 90.2)	52 ( 91.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	96.43 (91.57, 100.0)	96.15 (90.93, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.61 (88.67, 100.0)	92.23 (84.91, 99.54)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	90.75 (83.01, 98.49)	92.23 (84.91, 99.54)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	88.82 (80.37, 97.26)	89.80 (81.27, 98.33)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	88.82 (80.37, 97.26)	89.80 (81.27, 98.33)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.042	
95% CI	0.291, 3.730	
p-value	0.9490	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.037	
95% CI	0.316, 3.402	
p-value	0.9519	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=61)		GC1b (N=57)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	4/ 38 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	2/ 27 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.24, 7.16)	0.7573	0.7131
>= 75 years	2/ 23 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	3/ 30 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.14, 4.99)	0.8423	
Gender							
male	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	3/ 39 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	1.33 (0.32, 5.57)	0.6958	0.4786
female	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.54 (0.05, 6.01)	0.6148	
B-Symptom Fever							
no	6/ 61 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	5/ 57 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.32, 3.40)	0.9519	NE
B-Symptom Night Sweat							
no	6/ 61 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	5/ 57 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.32, 3.40)	0.9519	NE
B-Symptom Weight Loss							
no	6/ 61 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	5/ 57 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.32, 3.40)	0.9519	NE
Race Group 2							
white	6/ 53 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	4/ 49 ( 8.2)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.39, 4.89)	0.6170	0.9999
non-white	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9800
medium	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	3/ 34 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.18, 4.52)	0.9091	
high	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	2/ 15 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	1.10 (0.18, 6.62)	0.9141	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
> 6	6/ 50 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	5/ 46 ( 10.9)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.30, 3.22)	0.9749	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	5/ 39 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	1/ 36 ( 2.8)	NE ( NE , NE )	4.54 (0.53, 38.9)	0.1294	0.0424
>= 70 mL/min	1/ 22 ( 4.5)	NE ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.19 (0.02, 1.70)	0.0962	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.1, NE)	NE	NE	0.9944
unmutated	6/ 57 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	4/ 53 ( 7.5)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.36, 4.49)	0.7140	
TP53 mutation status							
mutated	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.07, 17.3)	0.9566	0.9467
unmutated	5/ 51 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	4/ 50 ( 8.0)	NE ( NE , NE )	1.10 (0.30, 4.12)	0.8827	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=61)		GC1b (N=57)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE (18.1, NE )	0.55 (0.03, 8.78)	0.6660	0.9606
Del (11q)	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.09, 22.6)	0.8055	
Trisomy 12	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.46 (0.04, 5.07)	0.5156	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Del (13q)	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.08, 20.0)	0.8773	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9928
> 3.5 mg/L	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	3/ 34 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.30, 5.33)	0.7401	
ECOG Performance Status							
0	4/ 36 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1/ 34 ( 2.9)	NE ( NE , NE )	3.44 (0.38, 30.8)	0.2397	0.4959
1	2/ 22 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.59 (0.10, 3.56)	0.5633	
>=2	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE (18.1, NE )	NE	NE	
Binet Stage							
Stage A	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.6412
Stage B	1/ 23 ( 4.3)	NE ( NE , NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	0.30 (0.03, 3.35)	0.2990	
Stage C	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 32 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	1.25 (0.25, 6.18)	0.7863	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	0/ 15 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
Central and Eastern Europe	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE (18.1, NE )	1.44 (0.13, 15.9)	0.7636	
Latin America	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 6 ( 33.3)	NE (10.4, NE )	NE	NE	
Western Europe	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	1.62 (0.27, 9.74)	0.5916	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	5/ 32 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	3/ 31 ( 9.7)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.33, 5.77)	0.6601	0.9339
>=3 and <6 years	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	0.86 (0.05, 13.7)	0.9134	
>= 6 years	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=69)	GC1b (N=71)
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.4)	13 ( 18.3)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 82.6)	58 ( 81.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (13.2, NE )	22.6 (13.9, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	85.75 (77.12, 94.38)	91.76 (84.84, 98.69)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	84.13 (75.10, 93.16)	86.36 (77.56, 95.17)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	82.51 (73.12, 91.91)	80.35 (69.85, 90.86)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	80.72 (70.89, 90.55)	74.28 (61.64, 86.93)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	80.72 (70.89, 90.55)	NE ( NE , NE )
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.787	
95% CI	0.347, 1.785	
p-value	0.5661	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.853	
95% CI	0.388, 1.871	
p-value	0.6879	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0. Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. Stratification factors: Binet and Geographic region. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=69)		GC1b (N=71)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	8/ 51 ( 15.7)	NE ( NE , NE )	9/ 52 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.32, 2.18)	0.7164	0.9764
>= 75 years	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	4/ 19 ( 21.1)	NE (17.7, NE )	0.92 (0.23, 3.67)	0.9004	
Gender							
male	6/ 48 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	8/ 49 ( 16.3)	NE ( NE , NE )	0.67 (0.23, 1.93)	0.4490	0.4783
female	6/ 21 ( 28.6)	NE ( 6.4, NE )	5/ 22 ( 22.7)	NE (17.7, NE )	1.16 (0.35, 3.82)	0.8053	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 10 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9999
no	12/ 65 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	13/ 61 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.35, 1.68)	0.5004	
B-Symptom Night Sweat							
yes	10/ 61 ( 16.4)	NE ( NE , NE )	11/ 58 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	0.76 (0.32, 1.80)	0.5313	0.5182
no	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.56 (0.22, 11.1)	0.6538	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.21, 4.19)	0.9325	0.8955
no	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	9/ 43 ( 20.9)	NE ( NE , NE )	0.79 (0.31, 2.00)	0.6237	
Race Group 2							
white	12/ 64 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	13/ 66 ( 19.7)	NE ( NE , NE )	0.85 (0.39, 1.86)	0.6798	1.0000
non-white	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.0, NE )	NE	NE	0.7933
medium	8/ 43 ( 18.6)	NE ( NE , NE )	8/ 48 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.43, 3.02)	0.8079	
high	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE (17.7, NE )	0.59 (0.15, 2.37)	0.4489	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE (17.7, NE )	NE	NE	0.9906
> 6	12/ 64 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	12/ 63 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.40, 1.97)	0.7577	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	6/ 31 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	1.06 (0.35, 3.15)	0.9227	0.5725
>= 70 mL/min	5/ 35 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.20, 1.96)	0.4057	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
unmutated	12/ 64 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	13/ 70 ( 18.6)	NE ( NE , NE )	0.90 (0.41, 1.98)	0.7915	
TP53 mutation status							
mutated	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	0.15 (0.02, 1.31)	0.0459	0.0604
unmutated	11/ 55 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	9/ 59 ( 15.3)	NE ( NE , NE )	1.25 (0.52, 3.02)	0.6212	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=69)		GC1b (N=71)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order</b>							
Del (17p)	1/ 10 (10.0)	NE ( NE , NE )	3/ 11 (27.3)	13.9 (13.2, NE)	0.17 (0.02, 1.69)	0.0899	0.3013
Del (11q)	1/ 19 (5.3)	NE ( NE , NE )	1/ 18 (5.6)	NE ( NE , NE )	0.72 (0.04, 11.5)	0.8141	
Trisomy 12	1/ 9 (11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 9 (33.3)	NE (11.3, NE)	0.38 (0.04, 3.68)	0.3876	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	4/ 18 (22.2)	NE ( NE , NE )	1/ 16 (6.3)	NE ( NE , NE )	3.85 (0.43, 34.4)	0.1946	
Del (13q)	5/ 11 (45.5)	NE ( 4.6, NE )	5/ 15 (33.3)	NE (22.4, NE)	1.54 (0.44, 5.32)	0.4935	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	3/ 23 (13.0)	NE ( NE , NE )	2/ 22 (9.1)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.22, 7.74)	0.7778	0.6723
> 3.5 mg/L	9/ 42 (21.4)	NE ( NE , NE )	11/ 47 (23.4)	NE ( NE , NE )	0.82 (0.34, 1.97)	0.6512	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	2/ 18 (11.1)	NE ( NE , NE )	4/ 24 (16.7)	NE ( NE , NE )	0.56 (0.10, 3.05)	0.4916	0.5084
1	6/ 35 (17.1)	NE ( NE , NE )	8/ 37 (21.6)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.22, 1.86)	0.4083	
>=2	4/ 16 (25.0)	NE ( 6.4, NE )	1/ 10 (10.0)	NE ( NE , NE )	2.60 (0.29, 23.3)	0.3759	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	2/ 16 (12.5)	NE ( NE , NE )	4/ 17 (23.5)	NE ( NE , NE )	0.55 (0.10, 3.03)	0.4886	0.7413
Stage B	3/ 29 (10.3)	NE ( NE , NE )	4/ 34 (11.8)	NE ( NE , NE )	0.73 (0.16, 3.28)	0.6826	
Stage C	7/ 24 (29.2)	NE (21.7, NE)	5/ 20 (25.0)	NE (22.4, NE)	1.09 (0.34, 3.43)	0.8864	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 9 (22.2)	NE ( NE , NE )	3/ 7 (42.9)	NE ( 8.3, NE )	0.53 (0.09, 3.21)	0.4861	0.7948
Central and Eastern Europe	3/ 28 (10.7)	NE ( NE , NE )	5/ 31 (16.1)	NE ( NE , NE )	0.61 (0.15, 2.56)	0.4924	
Latin America	1/ 2 (50.0)	NE ( 1.4, NE )	0/ 5 (0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	3/ 5 (60.0)	12.2 ( 1.9, NE )	1/ 6 (16.7)	NE (11.3, NE)	2.40 (0.25, 23.4)	0.4385	
Western Europe	3/ 25 (12.0)	NE ( NE , NE )	4/ 22 (18.2)	NE ( NE , NE )	0.61 (0.14, 2.75)	0.5129	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	7/ 45 (15.6)	NE ( NE , NE )	9/ 51 (17.6)	NE ( NE , NE )	0.71 (0.26, 1.90)	0.4867	0.5871
>=3 and <6 years	3/ 18 (16.7)	NE ( NE , NE )	2/ 10 (20.0)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.14, 5.05)	0.8563	
>= 6 years	2/ 6 (33.3)	NE ( 4.6, NE )	2/ 10 (20.0)	NE (22.4, NE)	2.27 (0.32, 16.2)	0.3998	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Compliance by Visit - EORTC-QLQ-C30  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	130	125 ( 96.2)	128	121 ( 94.5)
CYCLE 2 DAY 1	122	118 ( 96.7)	120	114 ( 95.0)
CYCLE 3 DAY 1	120	114 ( 95.0)	118	115 ( 97.5)
CYCLE 4 DAY 1	118	115 ( 97.5)	115	113 ( 98.3)
CYCLE 5 DAY 1	115	110 ( 95.7)	114	109 ( 95.6)
CYCLE 6 DAY 1	112	107 ( 95.5)	111	108 ( 97.3)
CYCLE 7 DAY 1	111	108 ( 97.3)	109	106 ( 97.2)
CYCLE 8 DAY 1	107	104 ( 97.2)	102	98 ( 96.1)
CYCLE 9 DAY 1	105	103 ( 98.1)	101	95 ( 94.1)
CYCLE 10 DAY 1	104	100 ( 96.2)	96	92 ( 95.8)
CYCLE 11 DAY 1	103	100 ( 97.1)	93	83 ( 89.2)
CYCLE 12 DAY 1	105	100 ( 95.2)	91	86 ( 94.5)
FOLLOW UP DAY 28	116	106 ( 91.4)	120	106 ( 88.3)
FOLLOW-UP MONTH 3	117	108 ( 92.3)	109	105 ( 96.3)
FOLLOW-UP MONTH 6	114	103 ( 90.4)	93	88 ( 94.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	109	106 ( 97.2)	84	81 ( 96.4)
FOLLOW-UP MONTH 12	107	99 ( 92.5)	77	74 ( 96.1)
FOLLOW-UP MONTH 15	80	76 ( 95.0)	54	52 ( 96.3)
FOLLOW-UP MONTH 18	58	54 ( 93.1)	33	30 ( 90.9)
FOLLOW-UP MONTH 24	14	12 ( 85.7)	7	7 (100.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 30JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Global Health Status/QoL	BASELINE	118	59.25 (20.02)			115	61.09 (21.17)		
	CYCLE 2 DAY 1	116	65.52 (21.48)	115	6.45 (20.38)	108	67.28 (18.54)	108	6.40 (19.88)
	CYCLE 3 DAY 1	111	70.72 (19.33)	110	12.27 (18.05)	109	67.58 (18.26)	109	6.96 (16.02)
	CYCLE 4 DAY 1	113	70.65 (19.83)	112	11.31 (20.80)	107	69.70 (20.20)	107	8.96 (21.77)
	CYCLE 5 DAY 1	109	72.25 (18.29)	108	12.35 (21.60)	102	69.12 (19.78)	102	8.58 (19.99)
	CYCLE 6 DAY 1	105	73.81 (19.14)	104	13.70 (20.90)	102	69.44 (19.10)	102	7.92 (23.67)
	CYCLE 7 DAY 1	105	71.83 (20.56)	104	11.86 (22.81)	100	70.83 (17.43)	100	9.33 (19.33)
	CYCLE 8 DAY 1	102	72.14 (20.29)	101	11.96 (21.16)	92	69.11 (18.22)	92	7.52 (20.82)
	CYCLE 9 DAY 1	99	73.91 (17.80)	98	12.93 (19.56)	90	73.24 (17.99)	90	10.65 (19.59)
	CYCLE 10 DAY 1	100	75.67 (17.27)	99	15.57 (20.33)	87	71.07 (18.10)	87	9.58 (24.00)
	CYCLE 11 DAY 1	99	74.58 (19.90)	98	14.63 (20.27)	78	70.73 (18.93)	78	9.94 (22.35)
	CYCLE 12 DAY 1	98	72.19 (20.06)	97	11.77 (21.00)	82	70.63 (17.87)	82	8.64 (19.44)
	FOLLOW UP DAY 28	103	73.38 (19.77)	102	14.54 (24.42)	99	71.38 (19.28)	99	8.50 (21.89)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	72.78 (20.39)	104	14.02 (23.32)	99	70.20 (21.46)	99	7.74 (21.93)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	74.42 (20.22)	100	15.00 (24.93)	85	71.18 (19.69)	85	8.33 (21.01)
	FOLLOW-UP MONTH 9	100	72.67 (20.17)	99	13.80 (22.50)	78	70.73 (18.89)	78	8.12 (22.11)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	71.58 (21.90)	94	12.41 (22.22)	70	76.07 (16.66)	70	12.26 (21.78)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	71.44 (20.00)	75	12.33 (23.98)	50	73.33 (17.58)	50	10.83 (22.03)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	71.86 (20.62)	53	11.95 (23.43)	30	75.83 (16.86)	30	8.06 (20.23)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	63.64 (23.35)	11	11.36 (24.52)	7	59.52 (18.90)	7	-2.38 (10.45)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Physical Functioning	BASELINE	118	75.95 (17.92)			115	75.66 (18.83)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	77.26 (17.94)	116	1.42 (15.09)	108	77.35 (17.65)	108	1.40 (15.22)
	CYCLE 3 DAY 1	112	81.95 (14.71)	111	6.46 (14.15)	109	78.09 (19.57)	109	2.30 (17.69)
	CYCLE 4 DAY 1	114	82.63 (16.89)	113	6.06 (15.37)	107	80.00 (17.25)	107	3.86 (15.25)
	CYCLE 5 DAY 1	108	82.28 (16.51)	107	5.93 (14.76)	103	80.55 (17.83)	103	4.69 (14.61)
	CYCLE 6 DAY 1	105	83.98 (14.71)	104	7.79 (14.22)	102	81.83 (17.10)	102	5.09 (15.29)
	CYCLE 7 DAY 1	105	83.87 (16.01)	104	7.61 (17.38)	100	83.12 (16.18)	100	6.58 (15.93)
	CYCLE 8 DAY 1	102	83.66 (15.55)	101	6.85 (14.96)	93	82.72 (19.69)	93	6.14 (17.90)
	CYCLE 9 DAY 1	100	84.27 (16.34)	100	7.82 (15.67)	90	82.85 (18.04)	90	5.71 (16.33)
	CYCLE 10 DAY 1	100	84.33 (16.80)	100	7.32 (16.69)	87	82.93 (18.20)	87	5.20 (16.33)
	CYCLE 11 DAY 1	99	84.26 (16.23)	99	8.08 (16.49)	78	83.48 (18.76)	78	6.45 (18.17)
	CYCLE 12 DAY 1	99	83.60 (15.87)	99	6.65 (15.14)	82	84.35 (18.27)	82	6.76 (15.46)
	FOLLOW UP DAY 28	104	82.95 (18.48)	103	7.36 (18.67)	100	80.90 (21.46)	100	4.56 (18.86)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	83.16 (18.32)	104	7.34 (19.92)	100	82.20 (18.15)	100	4.59 (15.70)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	82.77 (16.39)	100	6.12 (18.42)	85	81.02 (19.34)	85	3.92 (16.95)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	81.55 (19.91)	101	6.04 (19.82)	77	82.08 (20.78)	77	4.58 (17.19)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	82.37 (18.22)	94	7.06 (18.71)	70	82.95 (19.61)	70	4.79 (16.67)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	80.18 (20.39)	75	5.56 (21.14)	49	80.54 (21.64)	49	2.59 (21.07)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	83.08 (17.08)	52	8.27 (17.17)	30	78.89 (23.10)	30	1.11 (18.94)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	75.30 (11.94)	10	10.50 (18.92)	7	61.90 (13.17)	7	-12.38 (12.43)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Role Functioning	BASELINE	118	71.89 (26.75)			115	72.03 (27.71)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	75.50 (26.04)	116	3.45 (26.51)	108	75.93 (26.31)	108	3.40 (26.84)
	CYCLE 3 DAY 1	112	80.36 (21.37)	111	9.16 (22.44)	109	77.22 (25.83)	109	5.05 (29.35)
	CYCLE 4 DAY 1	114	82.75 (23.98)	113	10.47 (25.51)	107	77.88 (24.84)	107	6.07 (27.32)
	CYCLE 5 DAY 1	108	81.17 (21.26)	107	8.57 (23.94)	103	78.64 (26.34)	103	7.12 (29.11)
	CYCLE 6 DAY 1	105	83.97 (19.33)	104	10.90 (24.22)	102	80.72 (24.23)	102	8.82 (28.12)
	CYCLE 7 DAY 1	105	81.59 (20.92)	104	9.94 (24.96)	100	83.67 (21.05)	100	11.17 (28.03)
	CYCLE 8 DAY 1	102	82.84 (19.69)	101	10.73 (23.76)	93	80.11 (23.86)	93	6.63 (32.05)
	CYCLE 9 DAY 1	100	82.83 (19.60)	100	10.17 (23.44)	90	84.26 (22.67)	90	11.11 (30.39)
	CYCLE 10 DAY 1	100	83.00 (20.65)	100	9.50 (24.53)	87	83.14 (21.79)	87	7.28 (31.10)
	CYCLE 11 DAY 1	99	83.50 (20.55)	99	10.77 (23.97)	78	81.20 (24.96)	78	6.84 (32.62)
	CYCLE 12 DAY 1	99	83.67 (21.16)	99	10.44 (25.82)	82	84.76 (21.31)	82	9.55 (28.69)
	FOLLOW UP DAY 28	104	79.33 (24.74)	103	8.25 (27.90)	100	79.50 (25.50)	100	8.17 (28.87)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	81.90 (24.36)	104	9.78 (32.40)	100	81.50 (25.39)	100	7.00 (29.32)
	FOLLOW-UP MONTH 6	100	81.17 (23.41)	99	9.26 (28.99)	85	81.96 (23.18)	85	10.20 (29.45)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	82.03 (23.88)	101	10.40 (31.70)	77	83.55 (22.05)	77	10.61 (27.56)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	81.21 (24.35)	93	10.04 (27.71)	77	83.33 (23.91)	70	10.00 (31.14)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	80.22 (25.07)	75	8.00 (30.80)	49	77.89 (28.74)	49	8.84 (34.21)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	85.58 (20.35)	52	12.18 (25.16)	30	76.67 (28.90)	30	0.56 (27.85)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	81.82 (15.73)	10	11.67 (31.48)	7	54.76 (15.85)	7	-21.43 (20.89)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Emotional Functioning	BASELINE	119	75.54 (23.32)			115	78.65 (19.41)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	83.19 (18.44)	117	7.93 (17.56)	108	84.49 (20.90)	108	5.53 (17.67)
	CYCLE 3 DAY 1	112	85.57 (19.28)	112	10.37 (20.20)	109	82.11 (19.73)	109	2.57 (16.23)
	CYCLE 4 DAY 1	114	83.53 (19.61)	114	8.04 (21.39)	107	83.72 (19.61)	107	4.65 (18.54)
	CYCLE 5 DAY 1	109	85.04 (17.91)	109	9.30 (20.45)	102	84.80 (18.59)	102	5.12 (18.52)
	CYCLE 6 DAY 1	105	83.23 (19.58)	105	6.90 (19.12)	102	85.29 (19.06)	102	6.18 (15.99)
	CYCLE 7 DAY 1	105	82.54 (22.03)	105	6.38 (22.16)	100	85.25 (17.28)	100	6.14 (14.34)
	CYCLE 8 DAY 1	102	83.74 (19.71)	102	8.28 (20.98)	92	85.96 (17.20)	92	5.86 (18.71)
	CYCLE 9 DAY 1	100	85.00 (19.61)	100	9.86 (21.49)	90	88.43 (15.49)	90	8.49 (15.43)
	CYCLE 10 DAY 1	100	85.94 (17.05)	100	10.72 (19.03)	87	86.97 (16.80)	87	6.77 (17.89)
	CYCLE 11 DAY 1	99	84.34 (19.02)	99	9.12 (20.01)	78	87.82 (16.65)	78	7.87 (19.22)
	CYCLE 12 DAY 1	98	85.97 (18.13)	98	10.57 (19.53)	82	87.97 (16.30)	82	7.86 (18.83)
	FOLLOW UP DAY 28	103	84.71 (20.35)	103	9.30 (19.57)	100	86.67 (19.10)	100	6.89 (20.09)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	84.37 (19.26)	105	8.97 (20.37)	99	86.95 (17.54)	99	5.95 (18.84)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	84.65 (20.03)	101	8.20 (23.45)	85	86.99 (18.20)	85	5.98 (19.68)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	82.67 (22.01)	101	8.11 (23.11)	78	86.86 (18.00)	78	6.80 (18.71)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	82.33 (20.65)	94	7.80 (22.55)	70	87.26 (18.81)	70	7.70 (19.45)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	87.00 (17.50)	75	8.78 (19.75)	50	85.33 (18.33)	50	7.11 (19.09)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	87.84 (16.22)	53	10.64 (18.72)	30	86.67 (18.39)	30	5.00 (17.73)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	87.88 (13.10)	11	14.39 (24.46)	7	58.33 (29.66)	7	-10.71 (30.70)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Cognitive Functioning	BASELINE	119	83.75 (19.22)			115	83.33 (19.12)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	85.75 (18.34)	117	1.99 (17.12)	108	83.64 (19.33)	108	-0.15 (15.03)
	CYCLE 3 DAY 1	112	85.42 (19.65)	112	1.79 (17.81)	109	83.49 (21.69)	109	-0.15 (17.05)
	CYCLE 4 DAY 1	114	83.63 (20.80)	114	0.00 (19.33)	107	82.55 (20.27)	107	-0.93 (18.29)
	CYCLE 5 DAY 1	109	85.78 (18.12)	109	2.14 (16.05)	102	82.52 (21.67)	102	-0.49 (16.66)
	CYCLE 6 DAY 1	105	86.03 (18.65)	105	2.06 (16.78)	102	85.46 (17.81)	102	1.31 (16.53)
	CYCLE 7 DAY 1	105	83.97 (21.17)	105	0.16 (17.98)	100	85.67 (18.81)	100	1.33 (16.53)
	CYCLE 8 DAY 1	102	84.15 (19.11)	102	0.49 (17.62)	92	85.33 (17.27)	92	1.27 (15.48)
	CYCLE 9 DAY 1	100	83.50 (20.45)	100	-0.17 (18.12)	90	84.81 (19.77)	90	0.00 (18.19)
	CYCLE 10 DAY 1	100	85.67 (18.50)	100	2.00 (16.80)	87	84.87 (19.46)	87	0.57 (17.51)
	CYCLE 11 DAY 1	99	83.33 (19.92)	99	-0.34 (19.34)	78	86.11 (19.26)	78	1.92 (16.33)
	CYCLE 12 DAY 1	98	84.01 (18.83)	98	0.51 (17.66)	82	84.96 (19.00)	82	0.00 (17.57)
	FOLLOW UP DAY 28	103	84.63 (19.48)	103	0.49 (18.44)	100	84.33 (20.76)	100	0.00 (17.41)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	83.81 (21.11)	105	0.16 (20.74)	99	86.36 (18.19)	99	0.51 (16.23)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	83.00 (20.14)	101	-0.99 (19.98)	85	85.29 (17.89)	85	-0.00 (18.00)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	81.35 (22.64)	101	-2.48 (21.52)	78	85.68 (16.50)	78	1.28 (15.38)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	82.27 (19.98)	94	-1.06 (18.74)	70	85.71 (17.09)	70	0.71 (16.16)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	82.22 (21.28)	75	-2.00 (18.58)	50	84.33 (17.30)	50	0.33 (17.33)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	85.22 (17.80)	53	0.31 (21.05)	30	86.11 (19.61)	30	1.67 (15.99)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	83.33 (23.57)	11	6.06 (17.12)	7	76.19 (23.29)	7	0.00 (13.61)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Social Functioning	BASELINE	119	79.27 (24.55)			115	83.33 (22.51)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	80.91 (23.50)	117	1.57 (22.95)	108	83.33 (21.74)	108	-0.31 (21.61)
	CYCLE 3 DAY 1	112	83.63 (21.69)	112	5.06 (24.18)	109	80.89 (23.44)	109	-2.45 (25.34)
	CYCLE 4 DAY 1	114	86.26 (21.18)	114	6.73 (23.23)	107	83.80 (23.84)	107	0.78 (24.91)
	CYCLE 5 DAY 1	109	86.39 (20.31)	109	6.73 (25.27)	102	84.64 (23.53)	102	1.63 (20.24)
	CYCLE 6 DAY 1	105	87.30 (19.55)	105	7.46 (22.76)	101	87.29 (21.49)	101	2.97 (21.78)
	CYCLE 7 DAY 1	105	84.13 (22.21)	105	4.44 (26.98)	100	87.00 (20.04)	100	2.33 (22.97)
	CYCLE 8 DAY 1	102	85.78 (19.25)	102	6.70 (22.40)	92	88.95 (18.54)	92	3.44 (21.19)
	CYCLE 9 DAY 1	100	87.67 (19.19)	100	8.83 (21.25)	90	86.67 (19.70)	90	1.30 (24.25)
	CYCLE 10 DAY 1	100	86.17 (18.96)	100	7.17 (23.84)	87	87.16 (22.55)	87	0.96 (27.06)
	CYCLE 11 DAY 1	99	87.04 (18.06)	99	7.74 (22.12)	78	87.61 (20.36)	78	1.28 (22.60)
	CYCLE 12 DAY 1	98	86.39 (19.35)	98	6.46 (24.94)	82	89.02 (20.82)	82	3.66 (22.23)
	FOLLOW UP DAY 28	103	87.86 (19.41)	103	9.87 (24.19)	100	85.67 (23.09)	100	1.50 (25.63)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	88.10 (19.02)	105	9.37 (24.99)	99	88.22 (19.38)	99	2.36 (23.93)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	89.93 (15.47)	101	10.40 (26.44)	85	89.22 (17.95)	85	3.33 (23.96)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	88.94 (19.19)	101	10.40 (26.76)	78	88.68 (21.40)	78	3.21 (29.68)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	87.89 (20.83)	95	8.25 (27.71)	70	92.62 (14.08)	70	7.86 (25.65)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	88.22 (20.28)	75	8.67 (25.90)	50	85.33 (23.48)	50	3.00 (32.42)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	89.62 (16.42)	53	8.49 (24.81)	30	87.78 (21.41)	30	0.00 (17.51)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	89.39 (13.48)	11	9.09 (20.23)	7	69.05 (17.82)	7	-16.67 (13.61)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Appetite Loss	BASELINE	117	15.95 (25.37)			115	16.81 (24.33)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	12.25 (22.57)	115	-3.77 (26.40)	108	12.96 (23.16)	108	-4.94 (22.70)
	CYCLE 3 DAY 1	112	9.23 (19.09)	110	-6.36 (23.68)	109	8.56 (18.92)	109	-8.56 (23.75)
	CYCLE 4 DAY 1	114	7.02 (17.44)	112	-9.23 (26.92)	107	8.41 (18.93)	107	-9.35 (26.62)
	CYCLE 5 DAY 1	108	8.02 (20.31)	106	-7.23 (27.99)	103	8.74 (19.22)	103	-9.06 (26.89)
	CYCLE 6 DAY 1	105	8.25 (18.36)	103	-7.44 (24.22)	102	6.21 (13.86)	102	-10.46 (25.25)
	CYCLE 7 DAY 1	104	8.97 (18.71)	102	-7.19 (24.20)	100	6.67 (15.71)	100	-9.00 (23.62)
	CYCLE 8 DAY 1	102	8.82 (19.30)	100	-7.67 (22.65)	93	8.96 (20.93)	93	-6.09 (28.21)
	CYCLE 9 DAY 1	100	8.33 (18.58)	99	-7.07 (20.91)	88	5.30 (14.19)	88	-7.95 (22.60)
	CYCLE 10 DAY 1	100	9.33 (19.58)	99	-6.40 (22.17)	87	4.98 (13.95)	87	-9.96 (23.36)
	CYCLE 11 DAY 1	99	11.78 (20.93)	98	-4.76 (26.22)	78	5.13 (17.88)	78	-11.11 (26.13)
	CYCLE 12 DAY 1	99	10.44 (19.43)	98	-5.44 (22.80)	82	4.07 (13.24)	82	-13.01 (25.53)
	FOLLOW UP DAY 28	104	8.97 (22.39)	102	-7.84 (30.82)	100	5.33 (15.51)	100	-9.67 (24.29)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	9.52 (21.04)	103	-7.12 (30.84)	100	4.67 (12.55)	100	-10.67 (23.15)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	8.91 (21.02)	99	-7.07 (32.39)	84	3.17 (12.27)	84	-10.71 (22.65)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	9.80 (23.26)	100	-7.00 (30.45)	77	5.63 (14.71)	77	-9.09 (25.73)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	9.47 (21.56)	93	-7.17 (28.17)	70	5.24 (16.68)	70	-8.10 (24.37)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	9.78 (21.06)	74	-5.41 (26.48)	49	5.44 (18.44)	49	-9.52 (29.66)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	4.49 (13.25)	52	-10.90 (21.61)	30	6.67 (18.36)	30	-7.78 (24.26)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	9.09 (21.56)	10	-40.00 (37.84)	7	28.57 (35.63)	7	14.29 (17.82)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Constipation	BASELINE	119	11.48 (22.73)			115	10.72 (20.01)		
	CYCLE 2 DAY 1	116	12.93 (24.38)	116	1.15 (22.81)	107	12.46 (22.21)	107	1.87 (25.01)
	CYCLE 3 DAY 1	110	12.42 (22.96)	110	-0.00 (23.46)	109	11.62 (21.93)	109	0.61 (20.28)
	CYCLE 4 DAY 1	114	9.06 (17.90)	114	-2.92 (20.11)	107	8.72 (20.13)	107	-2.18 (23.47)
	CYCLE 5 DAY 1	108	11.11 (19.86)	108	-0.93 (24.73)	102	11.44 (22.25)	102	0.33 (23.22)
	CYCLE 6 DAY 1	104	10.26 (18.62)	104	-2.24 (23.80)	102	8.82 (17.50)	102	-1.63 (21.17)
	CYCLE 7 DAY 1	105	11.75 (22.16)	105	-1.27 (22.61)	100	9.67 (18.53)	100	-0.67 (21.70)
	CYCLE 8 DAY 1	102	8.50 (16.71)	102	-3.92 (21.65)	93	10.75 (20.36)	93	-0.36 (20.56)
	CYCLE 9 DAY 1	100	9.00 (18.26)	100	-2.67 (22.06)	90	12.96 (21.02)	90	2.59 (21.33)
	CYCLE 10 DAY 1	99	7.74 (17.06)	99	-4.71 (20.21)	87	14.18 (23.64)	87	3.45 (22.75)
	CYCLE 11 DAY 1	98	10.54 (19.50)	98	-2.04 (22.86)	78	11.11 (19.86)	78	-0.85 (21.47)
	CYCLE 12 DAY 1	99	10.10 (18.72)	99	-1.68 (20.41)	80	12.08 (21.38)	80	-0.00 (21.87)
	FOLLOW UP DAY 28	104	11.22 (21.09)	104	-0.96 (25.21)	99	9.76 (19.78)	99	-0.00 (21.30)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	8.57 (18.51)	105	-2.86 (17.97)	100	7.67 (15.61)	100	-2.33 (18.50)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	10.56 (19.96)	101	-1.98 (19.90)	85	6.27 (15.85)	85	-2.75 (17.97)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	9.24 (18.33)	101	-3.96 (24.62)	78	10.68 (21.15)	78	1.28 (21.78)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	9.57 (18.69)	94	-2.48 (25.04)	70	10.00 (17.35)	70	2.38 (23.62)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	11.11 (20.75)	75	-1.33 (26.53)	49	8.16 (16.00)	49	-0.00 (16.67)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	6.92 (15.13)	53	-4.40 (21.72)	30	5.56 (12.63)	30	1.11 (16.34)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	12.12 (16.82)	11	-9.09 (30.15)	7	14.29 (26.23)	7	0.00 (19.25)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Diarrhoea	BASELINE	119	7.00 (17.83)			115	9.28 (17.96)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	4.56 (12.31)	117	-2.56 (19.16)	107	5.92 (15.74)	107	-3.43 (16.47)
	CYCLE 3 DAY 1	111	7.21 (15.83)	111	-0.30 (19.85)	109	7.95 (20.74)	109	-1.83 (21.20)
	CYCLE 4 DAY 1	114	9.94 (16.55)	114	2.63 (19.90)	107	6.85 (18.73)	107	-2.49 (23.21)
	CYCLE 5 DAY 1	109	10.70 (19.18)	109	3.06 (21.54)	102	7.84 (17.66)	102	-1.31 (20.40)
	CYCLE 6 DAY 1	105	10.16 (19.13)	105	2.54 (21.53)	102	4.90 (12.76)	102	-4.25 (19.15)
	CYCLE 7 DAY 1	105	9.52 (18.90)	105	2.22 (21.81)	100	7.00 (15.92)	100	-1.67 (22.91)
	CYCLE 8 DAY 1	102	9.48 (17.79)	102	2.29 (22.13)	92	5.43 (14.22)	92	-2.17 (19.01)
	CYCLE 9 DAY 1	100	9.67 (19.70)	100	2.33 (21.84)	90	6.67 (17.45)	90	0.00 (22.35)
	CYCLE 10 DAY 1	99	12.46 (20.53)	99	5.05 (24.91)	87	4.98 (12.99)	87	-3.07 (21.35)
	CYCLE 11 DAY 1	98	10.88 (17.76)	98	3.40 (23.69)	78	6.41 (17.04)	78	-1.71 (22.08)
	CYCLE 12 DAY 1	98	9.86 (20.42)	98	3.06 (24.91)	81	6.17 (15.91)	81	-1.23 (21.37)
	FOLLOW UP DAY 28	103	6.47 (14.80)	103	-0.65 (20.34)	99	6.73 (16.48)	99	-2.36 (22.46)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	7.30 (16.00)	105	0.32 (21.43)	98	5.78 (13.56)	98	-2.72 (23.29)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	4.95 (12.81)	101	-1.65 (19.08)	85	5.49 (13.46)	85	-3.14 (20.97)
	FOLLOW-UP MONTH 9	100	5.67 (14.26)	100	-1.67 (21.90)	78	3.42 (11.51)	78	-5.56 (20.40)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	7.80 (19.81)	94	0.71 (27.64)	70	5.24 (13.47)	70	-4.29 (21.92)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	5.78 (12.70)	75	-0.44 (20.86)	50	6.00 (12.94)	50	-2.67 (16.27)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	3.85 (12.62)	52	-1.92 (20.25)	30	3.33 (13.42)	30	-4.44 (19.04)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	3.03 (10.05)	11	0.00 (14.91)	7	9.52 (16.27)	7	0.00 (19.25)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Dyspnoea	BASELINE	118	27.12 (27.20)			114	23.68 (26.87)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	17.95 (22.55)	116	-9.20 (26.22)	108	19.14 (25.05)	107	-3.74 (23.49)
	CYCLE 3 DAY 1	112	13.69 (19.27)	111	-13.21 (23.90)	108	16.05 (21.61)	108	-8.02 (24.91)
	CYCLE 4 DAY 1	114	13.74 (19.74)	113	-12.39 (27.53)	106	16.35 (24.45)	105	-7.94 (25.54)
	CYCLE 5 DAY 1	108	12.65 (19.72)	107	-14.33 (29.00)	103	15.86 (21.82)	103	-8.74 (26.39)
	CYCLE 6 DAY 1	104	14.10 (20.61)	103	-12.30 (30.25)	102	15.69 (21.85)	101	-7.59 (26.20)
	CYCLE 7 DAY 1	105	13.02 (20.41)	104	-14.42 (31.76)	100	16.33 (22.96)	99	-7.41 (26.32)
	CYCLE 8 DAY 1	102	13.07 (19.43)	101	-13.53 (30.98)	93	14.70 (21.68)	92	-8.33 (28.66)
	CYCLE 9 DAY 1	100	13.33 (20.10)	100	-13.67 (31.82)	90	12.96 (21.61)	89	-10.86 (30.47)
	CYCLE 10 DAY 1	100	14.67 (21.36)	100	-11.00 (29.23)	86	13.95 (21.37)	86	-7.36 (23.65)
	CYCLE 11 DAY 1	99	12.79 (20.04)	99	-13.47 (31.20)	78	15.38 (21.95)	78	-6.41 (28.96)
	CYCLE 12 DAY 1	99	13.80 (21.30)	99	-12.79 (31.84)	82	13.01 (20.12)	82	-8.54 (22.11)
	FOLLOW UP DAY 28	104	14.74 (21.20)	103	-11.33 (32.52)	100	14.67 (22.38)	99	-9.09 (27.28)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	14.92 (21.17)	104	-12.18 (30.83)	100	16.33 (20.38)	99	-5.39 (25.07)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	15.51 (20.31)	100	-11.33 (32.90)	85	13.33 (21.94)	84	-9.92 (26.27)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	19.28 (25.45)	101	-7.92 (34.69)	77	14.29 (23.83)	76	-8.77 (25.74)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	16.49 (20.56)	94	-8.51 (31.66)	70	12.38 (20.60)	69	-9.18 (24.84)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	19.11 (25.22)	75	-7.11 (33.01)	49	13.61 (22.48)	48	-7.64 (31.69)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	12.18 (17.50)	52	-13.46 (28.21)	30	17.78 (29.99)	29	-2.30 (34.42)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	18.18 (22.92)	10	-20.00 (45.00)	7	23.81 (31.71)	7	9.52 (31.71)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Fatigue	BASELINE	118	39.83 (23.12)			115	38.84 (22.64)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	33.24 (21.07)	116	-6.03 (21.50)	108	32.30 (21.67)	108	-6.07 (20.27)
	CYCLE 3 DAY 1	112	28.08 (18.80)	111	-12.11 (19.34)	109	31.70 (22.47)	109	-7.24 (24.53)
	CYCLE 4 DAY 1	114	25.39 (19.61)	113	-13.91 (21.42)	107	30.32 (24.78)	107	-9.03 (22.86)
	CYCLE 5 DAY 1	108	26.03 (20.56)	107	-13.19 (21.32)	103	29.13 (24.70)	103	-10.57 (21.73)
	CYCLE 6 DAY 1	105	25.77 (19.73)	104	-13.19 (20.65)	102	24.84 (21.28)	102	-14.05 (22.56)
	CYCLE 7 DAY 1	105	25.40 (20.13)	104	-14.10 (22.77)	100	26.89 (21.37)	100	-11.89 (23.98)
	CYCLE 8 DAY 1	102	23.53 (19.67)	101	-15.29 (21.59)	93	24.01 (23.59)	93	-14.70 (26.44)
	CYCLE 9 DAY 1	100	24.56 (19.62)	100	-14.33 (20.85)	90	23.09 (20.95)	90	-15.43 (24.65)
	CYCLE 10 DAY 1	100	21.89 (18.98)	100	-17.00 (20.92)	87	22.61 (20.85)	87	-14.94 (23.42)
	CYCLE 11 DAY 1	99	22.62 (19.25)	99	-16.33 (21.75)	78	22.93 (20.21)	78	-15.95 (22.64)
	CYCLE 12 DAY 1	99	24.24 (21.33)	99	-14.48 (23.29)	82	22.36 (20.25)	82	-15.11 (21.76)
	FOLLOW UP DAY 28	104	27.24 (21.78)	103	-12.19 (22.47)	100	25.33 (23.59)	100	-13.50 (25.53)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	25.40 (21.00)	104	-14.10 (24.00)	100	24.33 (19.96)	100	-13.11 (23.00)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	25.30 (22.50)	100	-13.33 (24.47)	85	26.41 (23.32)	85	-11.90 (22.46)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	24.56 (23.91)	101	-14.58 (22.65)	77	22.94 (21.50)	77	-16.38 (26.27)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	25.44 (21.87)	94	-14.01 (21.05)	70	23.57 (21.16)	70	-14.84 (26.76)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	28.44 (22.69)	75	-11.11 (23.75)	48	26.16 (24.52)	48	-12.85 (28.03)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	24.57 (21.03)	52	-15.81 (19.97)	30	26.30 (24.67)	30	-12.22 (26.16)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	22.22 (11.11)	10	-26.67 (13.04)	7	58.73 (23.76)	7	19.05 (17.82)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Financial Difficulties	BASELINE	118	13.84 (25.53)			113	10.32 (21.40)		
	CYCLE 2 DAY 1	116	12.36 (23.89)	115	-1.74 (19.67)	106	11.01 (21.44)	104	1.60 (20.45)
	CYCLE 3 DAY 1	112	12.50 (23.73)	111	-2.10 (22.15)	108	10.80 (21.29)	106	1.89 (21.00)
	CYCLE 4 DAY 1	114	10.23 (20.86)	113	-3.54 (20.59)	106	8.49 (17.85)	104	-0.64 (16.08)
	CYCLE 5 DAY 1	109	10.40 (21.13)	109	-2.75 (19.84)	100	8.00 (17.80)	98	-1.70 (17.50)
	CYCLE 6 DAY 1	102	12.42 (19.86)	101	-1.32 (18.81)	102	6.54 (16.28)	100	-3.00 (15.05)
	CYCLE 7 DAY 1	105	10.16 (21.25)	104	-3.53 (22.72)	100	9.33 (19.58)	98	1.02 (16.89)
	CYCLE 8 DAY 1	102	9.15 (19.43)	101	-3.96 (23.23)	92	10.14 (20.22)	90	1.48 (19.30)
	CYCLE 9 DAY 1	100	11.00 (21.74)	100	-2.33 (21.84)	90	8.15 (18.23)	88	-0.76 (16.74)
	CYCLE 10 DAY 1	99	11.45 (22.92)	98	-1.70 (24.11)	86	11.63 (24.40)	84	3.17 (21.09)
	CYCLE 11 DAY 1	99	11.45 (21.91)	98	-2.04 (23.36)	78	10.26 (21.02)	76	1.32 (19.20)
	CYCLE 12 DAY 1	98	9.86 (21.52)	98	-3.74 (21.87)	82	8.13 (19.29)	80	-0.42 (15.46)
	FOLLOW UP DAY 28	103	8.41 (20.19)	102	-5.23 (23.80)	100	9.00 (18.87)	98	1.70 (15.42)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	10.48 (19.78)	104	-3.21 (23.00)	99	7.07 (16.68)	97	0.34 (13.17)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	8.25 (17.26)	100	-5.33 (21.57)	85	8.24 (19.86)	83	0.40 (18.40)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	12.21 (22.47)	100	-2.33 (26.06)	78	6.84 (18.11)	76	-0.88 (18.84)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	9.82 (17.45)	94	-5.67 (22.74)	70	4.29 (12.59)	68	-1.47 (14.61)
	FOLLOW-UP MONTH 15	74	8.11 (16.38)	73	-5.48 (22.23)	50	7.33 (20.53)	48	2.08 (22.18)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	4.40 (11.39)	52	-7.69 (21.51)	30	8.89 (19.44)	29	5.75 (15.61)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	9.09 (15.57)	10	-13.33 (23.31)	7	4.76 (12.60)	7	4.76 (12.60)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Insomnia	BASELINE	118	32.20 (29.54)			115	27.54 (29.04)		
	CYCLE 2 DAY 1	116	22.70 (26.23)	115	-9.86 (28.26)	108	25.00 (27.77)	108	-2.47 (28.72)
	CYCLE 3 DAY 1	112	20.54 (23.78)	111	-12.61 (29.49)	109	19.57 (28.04)	109	-6.73 (29.67)
	CYCLE 4 DAY 1	114	20.76 (24.85)	113	-10.91 (30.68)	107	18.69 (25.15)	107	-8.41 (28.63)
	CYCLE 5 DAY 1	107	20.56 (25.76)	106	-11.95 (30.58)	103	22.33 (26.56)	103	-5.50 (31.00)
	CYCLE 6 DAY 1	105	23.81 (27.24)	104	-8.33 (32.76)	102	16.34 (22.86)	102	-10.46 (26.94)
	CYCLE 7 DAY 1	104	20.51 (25.99)	103	-12.30 (27.21)	100	18.00 (22.43)	100	-8.67 (28.28)
	CYCLE 8 DAY 1	102	18.30 (24.65)	101	-14.52 (31.42)	93	19.35 (22.69)	93	-7.53 (29.95)
	CYCLE 9 DAY 1	100	19.33 (23.77)	100	-14.33 (31.87)	89	16.85 (23.64)	89	-8.61 (29.10)
	CYCLE 10 DAY 1	100	20.33 (23.64)	100	-13.00 (28.39)	87	17.62 (24.29)	87	-6.51 (30.85)
	CYCLE 11 DAY 1	99	20.88 (27.18)	99	-12.12 (33.15)	78	15.81 (22.62)	78	-8.97 (26.14)
	CYCLE 12 DAY 1	99	22.56 (30.43)	99	-10.77 (34.28)	82	14.63 (21.66)	82	-9.76 (29.39)
	FOLLOW UP DAY 28	104	18.59 (25.79)	103	-13.27 (31.08)	100	15.67 (20.90)	100	-10.67 (30.29)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	17.14 (23.17)	104	-14.10 (29.99)	100	17.00 (22.96)	100	-7.67 (27.57)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	21.45 (26.91)	100	-10.67 (31.74)	85	14.90 (20.25)	85	-9.41 (29.37)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	21.90 (25.90)	101	-10.89 (29.48)	76	16.67 (20.73)	76	-8.77 (27.95)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	22.11 (25.08)	94	-12.77 (29.37)	70	18.10 (23.18)	70	-7.62 (27.90)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	19.56 (26.90)	75	-16.00 (33.94)	48	18.06 (22.76)	48	-9.03 (28.13)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	19.23 (24.11)	52	-12.82 (28.13)	30	15.56 (20.96)	30	-11.11 (23.71)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	21.21 (22.47)	10	-16.67 (28.33)	7	38.10 (35.63)	7	9.52 (16.27)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Nausea And Vomiting	BASELINE	118	5.08 (13.35)			115	4.64 (13.71)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	2.28 ( 6.53)	116	-2.87 (12.68)	108	3.24 (10.31)	108	-1.70 (16.42)
	CYCLE 3 DAY 1	112	3.13 ( 8.82)	111	-2.25 (15.65)	109	3.82 (10.55)	109	-1.07 (14.75)
	CYCLE 4 DAY 1	114	4.09 (10.05)	113	-1.03 (14.99)	107	4.21 (14.13)	107	-0.78 (17.49)
	CYCLE 5 DAY 1	108	4.17 ( 9.43)	107	-0.31 (14.11)	103	3.72 (10.42)	103	-0.49 (13.09)
	CYCLE 6 DAY 1	105	5.56 (11.00)	104	0.96 (14.28)	102	3.27 ( 8.14)	102	-1.14 (16.12)
	CYCLE 7 DAY 1	105	4.44 ( 9.88)	104	-0.48 (15.31)	100	2.17 ( 6.11)	100	-2.33 (14.22)
	CYCLE 8 DAY 1	102	4.74 ( 9.78)	101	-0.33 (14.90)	93	3.23 ( 8.95)	93	-0.36 (12.76)
	CYCLE 9 DAY 1	100	4.67 (12.33)	100	0.33 (15.71)	90	2.96 ( 8.86)	90	-0.19 (12.62)
	CYCLE 10 DAY 1	100	4.50 ( 9.73)	100	-0.33 (16.06)	87	3.26 ( 9.11)	87	-1.53 (17.54)
	CYCLE 11 DAY 1	99	4.88 (10.17)	99	-0.17 (15.88)	78	1.92 ( 5.99)	78	-3.21 (17.00)
	CYCLE 12 DAY 1	99	3.20 ( 8.48)	99	-1.18 (12.88)	82	4.27 ( 8.61)	82	-0.81 (17.35)
	FOLLOW UP DAY 28	104	2.40 ( 7.13)	103	-2.43 (13.89)	100	3.83 (12.05)	100	-0.17 (17.00)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	2.86 ( 9.09)	104	-1.92 (15.11)	100	2.33 ( 6.28)	100	-2.33 (15.17)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	5.12 (14.67)	100	0.17 (16.15)	85	2.75 ( 7.20)	85	-1.76 (13.37)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	2.61 ( 6.94)	101	-2.64 (14.48)	77	0.87 ( 3.72)	77	-3.68 (15.44)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	3.51 ( 9.99)	94	-1.60 (15.47)	70	1.19 ( 4.32)	70	-2.86 (15.01)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	2.00 (12.24)	75	-2.44 (15.43)	49	2.72 ( 9.22)	49	-0.34 (10.48)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	1.28 ( 4.48)	52	-3.21 (14.02)	30	2.22 ( 7.24)	30	1.11 ( 9.72)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	0.00 ( 0.00)	10	-15.00 (27.72)	7	4.76 ( 8.13)	7	2.38 ( 6.30)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Pain	BASELINE	119	18.49 (24.91)			115	15.80 (21.61)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	10.68 (20.47)	117	-7.69 (20.82)	108	13.73 (20.99)	108	-2.78 (20.19)
	CYCLE 3 DAY 1	112	15.33 (24.52)	112	-3.57 (20.19)	109	13.61 (22.24)	109	-2.75 (21.93)
	CYCLE 4 DAY 1	114	14.62 (21.97)	114	-3.07 (21.56)	107	16.82 (23.06)	107	0.00 (23.35)
	CYCLE 5 DAY 1	109	14.83 (23.50)	109	-3.36 (20.26)	103	14.40 (22.99)	103	-2.43 (23.62)
	CYCLE 6 DAY 1	105	14.76 (21.84)	105	-3.02 (19.99)	102	16.34 (23.33)	102	0.00 (23.69)
	CYCLE 7 DAY 1	106	15.25 (23.36)	106	-2.83 (22.59)	100	15.00 (21.90)	100	-1.17 (24.30)
	CYCLE 8 DAY 1	102	12.42 (19.72)	102	-4.74 (24.19)	93	14.52 (22.69)	93	-0.54 (22.85)
	CYCLE 9 DAY 1	100	12.67 (20.26)	100	-5.17 (20.88)	90	10.37 (18.96)	90	-4.26 (19.44)
	CYCLE 10 DAY 1	100	13.17 (21.62)	100	-4.67 (21.46)	87	12.26 (20.56)	87	-2.11 (21.54)
	CYCLE 11 DAY 1	99	12.46 (20.39)	99	-5.56 (20.89)	78	13.03 (22.42)	78	-0.85 (22.30)
	CYCLE 12 DAY 1	99	16.84 (24.22)	99	-1.01 (24.72)	82	12.20 (22.38)	82	-3.05 (23.30)
	FOLLOW UP DAY 28	104	14.42 (22.52)	104	-3.69 (23.57)	100	14.17 (20.84)	100	-0.50 (25.01)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	15.40 (23.19)	105	-3.33 (23.84)	100	15.00 (23.15)	100	0.50 (24.09)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	15.84 (24.08)	101	-1.82 (25.59)	85	15.10 (20.99)	85	0.59 (23.63)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	15.20 (23.35)	102	-4.74 (24.53)	78	12.82 (19.91)	78	0.43 (23.41)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	15.96 (24.54)	95	-3.86 (25.32)	70	14.52 (24.06)	70	1.19 (23.11)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	16.89 (25.19)	75	-3.11 (25.07)	50	14.67 (21.20)	50	-1.67 (25.92)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	14.47 (23.80)	53	-4.40 (23.60)	30	17.78 (29.34)	30	2.22 (29.60)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	16.67 (18.26)	11	-6.06 (22.70)	7	57.14 (26.97)	7	40.48 (33.13)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)				
Global Health Status/QoL	CYCLE 2 DAY 1			6.14 ( 1.70)			7.15 ( 1.77)	-1.01 (-5.56, 3.54)	0.662	-0.06 (-0.32, 0.21)	
	CYCLE 3 DAY 1			11.30 ( 1.52)			7.58 ( 1.57)	3.72 (-0.27, 7.72)	0.068	0.23 (-0.04, 0.50)	
	CYCLE 4 DAY 1			10.99 ( 1.77)			9.52 ( 1.84)	1.47 (-3.30, 6.23)	0.545	0.08 (-0.19, 0.34)	
	CYCLE 5 DAY 1			12.28 ( 1.72)			8.51 ( 1.79)	3.77 (-0.84, 8.39)	0.108	0.21 (-0.06, 0.48)	
	CYCLE 6 DAY 1			13.06 ( 1.80)			8.29 ( 1.85)	4.78 (-0.06, 9.61)	0.053	0.26 (-0.02, 0.53)	
	CYCLE 7 DAY 1			11.65 ( 1.73)			9.52 ( 1.79)	2.13 (-2.51, 6.77)	0.367	0.12 (-0.16, 0.39)	
	CYCLE 8 DAY 1			11.78 ( 1.80)			7.70 ( 1.87)	4.08 (-0.78, 8.94)	0.100	0.23 (-0.06, 0.51)	
	CYCLE 9 DAY 1			13.62 ( 1.69)			11.13 ( 1.75)	2.49 (-2.03, 7.02)	0.279	0.15 (-0.14, 0.44)	
	CYCLE 10 DAY 1			15.02 ( 1.74)			9.12 ( 1.84)	5.90 ( 1.17,10.63)	0.015	0.34 ( 0.05, 0.63)	
	CYCLE 11 DAY 1			14.53 ( 1.82)			8.80 ( 1.96)	5.73 ( 0.71,10.75)	0.025	0.32 ( 0.02, 0.62)	
	CYCLE 12 DAY 1			11.63 ( 1.77)			7.79 ( 1.87)	3.84 (-0.98, 8.66)	0.118	0.22 (-0.07, 0.52)	
	FOLLOW UP DAY 28			13.38 ( 1.90)			10.02 ( 1.94)	3.36 (-1.75, 8.47)	0.197	0.17 (-0.10, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			12.14 ( 1.93)			7.82 ( 1.99)	4.32 (-0.91, 9.55)	0.105	0.22 (-0.06, 0.49)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			13.78 ( 1.92)			8.67 ( 2.04)	5.11 (-0.17,10.38)	0.058	0.27 (-0.02, 0.56)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			12.91 ( 1.83)			8.73 ( 1.99)	4.18 (-0.89, 9.25)	0.106	0.23 (-0.07, 0.53)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			11.65 ( 1.86)			12.73 ( 2.08)	-1.08 (-6.33, 4.17)	0.685	-0.06 (-0.37, 0.25)	
	OVERALL		118	1	12.24 ( 1.30)	115	0	8.94 ( 1.36)	3.30 (-0.06, 6.66)	0.054	0.23 (-0.03, 0.49)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Physical Functioning	CYCLE 2 DAY 1			1.62 ( 1.38)		1.40 ( 1.44)	0.22 (-3.38, 3.82)	0.905	0.01 (-0.25, 0.28)	
	CYCLE 3 DAY 1			5.92 ( 1.41)		2.41 ( 1.45)	3.51 (-0.16, 7.17)	0.061	0.23 (-0.03, 0.50)	
	CYCLE 4 DAY 1			6.01 ( 1.40)		3.91 ( 1.45)	2.10 (-1.56, 5.75)	0.259	0.14 (-0.12, 0.40)	
	CYCLE 5 DAY 1			5.74 ( 1.37)		4.31 ( 1.42)	1.43 (-2.15, 5.01)	0.432	0.10 (-0.17, 0.37)	
	CYCLE 6 DAY 1			7.38 ( 1.32)		4.85 ( 1.37)	2.53 (-0.88, 5.95)	0.145	0.19 (-0.09, 0.46)	
	CYCLE 7 DAY 1			6.95 ( 1.48)		5.97 ( 1.52)	0.97 (-2.91, 4.86)	0.622	0.06 (-0.21, 0.34)	
	CYCLE 8 DAY 1			6.71 ( 1.54)		5.18 ( 1.60)	1.53 (-2.56, 5.62)	0.461	0.10 (-0.18, 0.38)	
	CYCLE 9 DAY 1			7.95 ( 1.48)		4.63 ( 1.54)	3.32 (-0.59, 7.24)	0.096	0.23 (-0.06, 0.51)	
	CYCLE 10 DAY 1			7.59 ( 1.57)		4.45 ( 1.63)	3.14 (-1.05, 7.32)	0.141	0.20 (-0.09, 0.49)	
	CYCLE 11 DAY 1			7.86 ( 1.60)		5.45 ( 1.69)	2.41 (-1.91, 6.73)	0.273	0.15 (-0.14, 0.45)	
	CYCLE 12 DAY 1			6.50 ( 1.52)		4.95 ( 1.60)	1.54 (-2.53, 5.62)	0.456	0.10 (-0.19, 0.40)	
	FOLLOW UP DAY 28			5.94 ( 1.80)		3.37 ( 1.84)	2.58 (-2.26, 7.41)	0.295	0.14 (-0.14, 0.42)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			6.25 ( 1.65)		4.30 ( 1.70)	1.95 (-2.45, 6.35)	0.384	0.11 (-0.16, 0.39)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			5.31 ( 1.64)		4.16 ( 1.73)	1.14 (-3.30, 5.58)	0.612	0.07 (-0.22, 0.36)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			4.77 ( 1.79)		4.80 ( 1.89)	-0.03 (-4.92, 4.86)	0.991	-0.00 (-0.30, 0.29)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			5.12 ( 1.76)		5.29 ( 1.89)	-0.17 (-5.02, 4.67)	0.944	-0.01 (-0.32, 0.30)	
	OVERALL		118	1	6.10 ( 1.27)	115	0	4.34 ( 1.32)	1.76 (-1.51, 5.03)	0.290

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Role Functioning	CYCLE 2 DAY 1			3.60 ( 2.29)		3.97 ( 2.38)	-0.37 (-6.44, 5.69)	0.903	-0.02 (-0.28, 0.25)	
	CYCLE 3 DAY 1			7.78 ( 2.13)		5.35 ( 2.20)	2.43 (-3.13, 7.99)	0.390	0.11 (-0.16, 0.37)	
	CYCLE 4 DAY 1			10.10 ( 2.18)		5.51 ( 2.27)	4.60 (-1.16, 10.35)	0.117	0.20 (-0.07, 0.46)	
	CYCLE 5 DAY 1			7.69 ( 2.19)		6.14 ( 2.26)	1.55 (-4.20, 7.31)	0.595	0.07 (-0.20, 0.34)	
	CYCLE 6 DAY 1			10.17 ( 2.07)		7.41 ( 2.14)	2.76 (-2.64, 8.16)	0.315	0.13 (-0.14, 0.40)	
	CYCLE 7 DAY 1			8.38 ( 2.05)		10.20 ( 2.13)	-1.82 (-7.17, 3.53)	0.504	-0.09 (-0.36, 0.19)	
	CYCLE 8 DAY 1			9.55 ( 2.18)		5.98 ( 2.26)	3.57 (-2.17, 9.30)	0.221	0.16 (-0.12, 0.44)	
	CYCLE 9 DAY 1			10.25 ( 2.08)		9.62 ( 2.18)	0.63 (-4.84, 6.10)	0.821	0.03 (-0.25, 0.31)	
	CYCLE 10 DAY 1			9.29 ( 2.15)		7.60 ( 2.25)	1.69 (-3.99, 7.36)	0.559	0.08 (-0.21, 0.37)	
	CYCLE 11 DAY 1			10.25 ( 2.22)		6.29 ( 2.35)	3.96 (-1.96, 9.89)	0.189	0.18 (-0.11, 0.48)	
	CYCLE 12 DAY 1			9.92 ( 2.23)		7.78 ( 2.35)	2.14 (-3.82, 8.10)	0.480	0.10 (-0.19, 0.39)	
	FOLLOW UP DAY 28			5.41 ( 2.44)		6.37 ( 2.50)	-0.96 (-7.46, 5.54)	0.771	-0.04 (-0.31, 0.24)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			8.94 ( 2.47)		6.17 ( 2.53)	2.77 (-3.80, 9.35)	0.407	0.11 (-0.17, 0.38)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			7.00 ( 2.36)		7.50 ( 2.51)	-0.50 (-6.88, 5.88)	0.877	-0.02 (-0.31, 0.27)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			8.35 ( 2.33)		9.53 ( 2.51)	-1.18 (-7.51, 5.16)	0.714	-0.05 (-0.35, 0.25)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			7.54 ( 2.46)		8.69 ( 2.64)	-1.15 (-7.89, 5.59)	0.736	-0.05 (-0.36, 0.26)	
	OVERALL		118	1	8.39 ( 1.77)	115	0	7.13 ( 1.84)	1.26 (-3.21, 5.73)	0.580

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Emotional Functioning	CYCLE 2 DAY 1			5.83 ( 1.51)		5.37 ( 1.59)	0.46 (-3.53, 4.45)	0.821	0.03 (-0.23, 0.29)	
	CYCLE 3 DAY 1			8.11 ( 1.55)		3.11 ( 1.60)	5.00 ( 0.93, 9.07)	0.016	0.30 ( 0.04, 0.57)	
	CYCLE 4 DAY 1			5.82 ( 1.65)		4.99 ( 1.72)	0.83 (-3.56, 5.21)	0.711	0.05 (-0.22, 0.31)	
	CYCLE 5 DAY 1			7.43 ( 1.56)		5.81 ( 1.62)	1.61 (-2.51, 5.73)	0.442	0.10 (-0.17, 0.37)	
	CYCLE 6 DAY 1			5.61 ( 1.52)		5.74 ( 1.58)	-0.13 (-4.12, 3.87)	0.951	-0.01 (-0.28, 0.26)	
	CYCLE 7 DAY 1			5.03 ( 1.65)		5.57 ( 1.71)	-0.54 (-4.93, 3.85)	0.808	-0.03 (-0.31, 0.24)	
	CYCLE 8 DAY 1			6.28 ( 1.65)		5.22 ( 1.72)	1.05 (-3.35, 5.46)	0.638	0.06 (-0.22, 0.34)	
	CYCLE 9 DAY 1			7.62 ( 1.55)		7.32 ( 1.62)	0.30 (-3.80, 4.41)	0.884	0.02 (-0.27, 0.30)	
	CYCLE 10 DAY 1			8.66 ( 1.50)		6.15 ( 1.58)	2.51 (-1.45, 6.47)	0.213	0.17 (-0.12, 0.46)	
	CYCLE 11 DAY 1			7.10 ( 1.61)		6.80 ( 1.71)	0.30 (-4.03, 4.62)	0.893	0.02 (-0.28, 0.32)	
	CYCLE 12 DAY 1			8.00 ( 1.62)		6.02 ( 1.70)	1.97 (-2.36, 6.31)	0.371	0.12 (-0.17, 0.42)	
	FOLLOW UP DAY 28			7.17 ( 1.69)		6.17 ( 1.73)	1.01 (-3.48, 5.49)	0.658	0.06 (-0.22, 0.33)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			6.35 ( 1.64)		5.25 ( 1.69)	1.10 (-3.24, 5.44)	0.619	0.07 (-0.21, 0.34)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			5.16 ( 1.88)		5.00 ( 2.02)	0.16 (-5.02, 5.34)	0.952	0.01 (-0.28, 0.30)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			5.39 ( 1.79)		5.86 ( 1.91)	-0.47 (-5.37, 4.43)	0.851	-0.03 (-0.32, 0.27)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			4.38 ( 1.81)		6.24 ( 1.99)	-1.86 (-6.91, 3.18)	0.468	-0.11 (-0.42, 0.20)	
	OVERALL		119	0	6.50 ( 1.29)	115	0	5.66 ( 1.35)	0.83 (-2.47, 4.13)	0.620

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)			
Cognitive Functioning	CYCLE 2 DAY 1			0.43 ( 1.45)			-2.08 ( 1.52)	2.52 (-1.30, 6.33)	0.195	0.16 (-0.10, 0.42)
	CYCLE 3 DAY 1			0.30 ( 1.59)			-1.88 ( 1.64)	2.18 (-2.03, 6.38)	0.308	0.13 (-0.14, 0.39)
	CYCLE 4 DAY 1			-1.70 ( 1.69)			-2.63 ( 1.75)	0.93 (-3.59, 5.46)	0.685	0.05 (-0.21, 0.32)
	CYCLE 5 DAY 1			0.36 ( 1.51)			-2.39 ( 1.57)	2.75 (-1.24, 6.74)	0.175	0.17 (-0.10, 0.44)
	CYCLE 6 DAY 1			0.50 ( 1.48)			-0.29 ( 1.53)	0.79 (-3.09, 4.66)	0.689	0.05 (-0.22, 0.32)
	CYCLE 7 DAY 1			-1.50 ( 1.60)			-0.16 ( 1.66)	-1.34 (-5.59, 2.91)	0.535	-0.08 (-0.35, 0.19)
	CYCLE 8 DAY 1			-1.48 ( 1.50)			-0.26 ( 1.56)	-1.23 (-5.19, 2.74)	0.543	-0.08 (-0.36, 0.20)
	CYCLE 9 DAY 1			-1.89 ( 1.65)			-1.25 ( 1.72)	-0.64 (-5.06, 3.78)	0.777	-0.04 (-0.32, 0.25)
	CYCLE 10 DAY 1			0.48 ( 1.55)			-0.54 ( 1.62)	1.02 (-3.11, 5.15)	0.628	0.07 (-0.22, 0.35)
	CYCLE 11 DAY 1			-2.00 ( 1.63)			0.53 ( 1.75)	-2.53 (-6.97, 1.91)	0.263	-0.16 (-0.46, 0.14)
	CYCLE 12 DAY 1			-2.05 ( 1.62)			-1.41 ( 1.72)	-0.64 (-5.01, 3.73)	0.773	-0.04 (-0.33, 0.25)
	FOLLOW UP DAY 28			-0.82 ( 1.65)			-2.11 ( 1.69)	1.29 (-3.08, 5.66)	0.562	0.08 (-0.20, 0.35)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.56 ( 1.71)			-1.21 ( 1.77)	-0.35 (-4.92, 4.23)	0.882	-0.02 (-0.29, 0.25)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-3.03 ( 1.69)			-1.28 ( 1.81)	-1.76 (-6.38, 2.87)	0.455	-0.10 (-0.39, 0.19)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-4.12 ( 1.75)			-1.16 ( 1.90)	-2.95 (-7.78, 1.87)	0.229	-0.17 (-0.47, 0.13)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-3.39 ( 1.67)			-2.08 ( 1.85)	-1.32 (-5.97, 3.33)	0.577	-0.08 (-0.39, 0.23)
	OVERALL		119	0	-1.34 ( 1.22)	115	0	-1.26 ( 1.27)	-0.08 (-3.17, 3.01)	0.960

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Social Functioning	CYCLE 2 DAY 1			-0.54 ( 1.92)		0.03 ( 2.01)	-0.57 (-5.70, 4.57)	0.828	-0.03 (-0.29, 0.23)	
	CYCLE 3 DAY 1			2.08 ( 2.01)		-2.28 ( 2.07)	4.35 (-1.00, 9.71)	0.111	0.20 (-0.06, 0.47)	
	CYCLE 4 DAY 1			4.08 ( 1.99)		0.70 ( 2.06)	3.38 (-1.94, 8.70)	0.212	0.16 (-0.11, 0.42)	
	CYCLE 5 DAY 1			4.33 ( 1.91)		1.75 ( 1.99)	2.58 (-2.53, 7.69)	0.321	0.13 (-0.14, 0.40)	
	CYCLE 6 DAY 1			4.37 ( 1.87)		2.89 ( 1.94)	1.48 (-3.49, 6.44)	0.558	0.08 (-0.20, 0.35)	
	CYCLE 7 DAY 1			1.89 ( 2.02)		2.71 ( 2.10)	-0.82 (-6.24, 4.61)	0.767	-0.04 (-0.31, 0.23)	
	CYCLE 8 DAY 1			3.67 ( 1.80)		4.14 ( 1.89)	-0.47 (-5.26, 4.32)	0.845	-0.03 (-0.31, 0.26)	
	CYCLE 9 DAY 1			6.05 ( 1.80)		1.55 ( 1.89)	4.50 (-0.30, 9.30)	0.066	0.25 (-0.04, 0.53)	
	CYCLE 10 DAY 1			4.36 ( 2.04)		1.43 ( 2.14)	2.93 (-2.58, 8.45)	0.296	0.14 (-0.14, 0.43)	
	CYCLE 11 DAY 1			4.98 ( 1.84)		2.09 ( 1.96)	2.89 (-2.08, 7.86)	0.253	0.16 (-0.14, 0.46)	
	CYCLE 12 DAY 1			4.06 ( 2.00)		1.88 ( 2.11)	2.18 (-3.23, 7.59)	0.428	0.11 (-0.18, 0.41)	
	FOLLOW UP DAY 28			5.56 ( 2.08)		0.88 ( 2.14)	4.69 (-0.90, 10.27)	0.099	0.22 (-0.06, 0.50)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			5.97 ( 1.92)		2.09 ( 2.00)	3.88 (-1.26, 9.01)	0.138	0.20 (-0.08, 0.47)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			6.65 ( 1.85)		3.63 ( 1.97)	3.02 (-1.97, 8.01)	0.234	0.16 (-0.13, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			6.96 ( 2.09)		3.49 ( 2.25)	3.48 (-2.28, 9.23)	0.236	0.17 (-0.13, 0.46)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			5.56 ( 2.01)		6.73 ( 2.24)	-1.17 (-6.79, 4.45)	0.682	-0.06 (-0.37, 0.25)	
	OVERALL		119	0	4.38 ( 1.50)	115	0	2.11 ( 1.57)	2.27 (-1.57, 6.11)	0.246

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Appetite Loss	CYCLE 2 DAY 1			-2.69 ( 2.01)		-2.52 ( 2.08)	-0.17 (-5.65, 5.31)	0.951	-0.01 (-0.27, 0.25)	
	CYCLE 3 DAY 1			-5.71 ( 1.72)		-6.81 ( 1.76)	1.10 (-3.50, 5.70)	0.639	0.06 (-0.20, 0.33)	
	CYCLE 4 DAY 1			-7.59 ( 1.76)		-6.73 ( 1.82)	-0.86 (-5.60, 3.89)	0.722	-0.05 (-0.31, 0.22)	
	CYCLE 5 DAY 1			-7.25 ( 1.88)		-6.66 ( 1.93)	-0.59 (-5.69, 4.51)	0.821	-0.03 (-0.30, 0.24)	
	CYCLE 6 DAY 1			-7.03 ( 1.58)		-8.36 ( 1.62)	1.33 (-2.86, 5.53)	0.532	0.08 (-0.19, 0.36)	
	CYCLE 7 DAY 1			-5.84 ( 1.66)		-7.54 ( 1.70)	1.70 (-2.73, 6.13)	0.451	0.10 (-0.18, 0.38)	
	CYCLE 8 DAY 1			-5.27 ( 2.06)		-3.74 ( 2.13)	-1.53 (-7.16, 4.10)	0.593	-0.07 (-0.36, 0.21)	
	CYCLE 9 DAY 1			-6.65 ( 1.61)		-7.70 ( 1.68)	1.05 (-3.28, 5.38)	0.634	0.07 (-0.22, 0.35)	
	CYCLE 10 DAY 1			-5.94 ( 1.62)		-8.76 ( 1.70)	2.81 (-1.57, 7.20)	0.208	0.17 (-0.11, 0.46)	
	CYCLE 11 DAY 1			-3.66 ( 1.89)		-8.72 ( 2.04)	5.06 (-0.21, 10.34)	0.060	0.27 (-0.03, 0.57)	
	CYCLE 12 DAY 1			-4.99 ( 1.63)		-9.61 ( 1.74)	4.62 ( 0.16, 9.08)	0.043	0.29 (-0.01, 0.58)	
	FOLLOW UP DAY 28			-5.93 ( 1.90)		-9.33 ( 1.93)	3.40 (-1.71, 8.52)	0.191	0.18 (-0.10, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-5.32 ( 1.76)		-9.27 ( 1.80)	3.95 (-0.78, 8.68)	0.101	0.22 (-0.06, 0.50)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-5.86 ( 1.85)		-10.73 ( 1.98)	4.87 (-0.26, 9.99)	0.063	0.26 (-0.03, 0.56)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-5.39 ( 2.00)		-8.03 ( 2.16)	2.65 (-2.96, 8.25)	0.353	0.13 (-0.16, 0.43)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-4.45 ( 2.01)		-9.34 ( 2.18)	4.89 (-0.75, 10.54)	0.089	0.26 (-0.05, 0.57)	
	OVERALL		117	2	-5.60 ( 1.19)	115	0	-7.74 ( 1.25)	2.14 (-0.91, 5.19)	0.167

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)			
Constipation	CYCLE 2 DAY 1			1.57 ( 2.01)			2.00 ( 2.09)	-0.43 (-5.91, 5.05)	0.878	-0.02 (-0.28, 0.24)
	CYCLE 3 DAY 1			0.51 ( 1.90)			1.20 ( 1.94)	-0.68 (-5.80, 4.43)	0.793	-0.03 (-0.30, 0.23)
	CYCLE 4 DAY 1			-2.23 ( 1.70)			-1.59 ( 1.77)	-0.64 (-5.20, 3.92)	0.783	-0.03 (-0.30, 0.23)
	CYCLE 5 DAY 1			-0.41 ( 1.99)			1.82 ( 2.05)	-2.23 (-7.62, 3.17)	0.417	-0.11 (-0.38, 0.16)
	CYCLE 6 DAY 1			-1.53 ( 1.71)			-0.95 ( 1.75)	-0.58 (-5.14, 3.99)	0.804	-0.03 (-0.31, 0.24)
	CYCLE 7 DAY 1			0.01 ( 1.84)			0.44 ( 1.89)	-0.43 (-5.38, 4.51)	0.863	-0.02 (-0.30, 0.25)
	CYCLE 8 DAY 1			-2.59 ( 1.72)			1.30 ( 1.78)	-3.89 (-8.51, 0.73)	0.098	-0.22 (-0.51, 0.06)
	CYCLE 9 DAY 1			-2.25 ( 1.85)			3.32 ( 1.93)	-5.57 (-10.6, -0.53)	0.030	-0.30 (-0.59, -0.01)
	CYCLE 10 DAY 1			-3.53 ( 1.84)			3.37 ( 1.94)	-6.91 (-11.9, -1.88)	0.007	-0.38 (-0.67, -0.09)
	CYCLE 11 DAY 1			-0.66 ( 1.84)			-0.42 ( 1.97)	-0.25 (-5.33, 4.83)	0.924	-0.01 (-0.31, 0.28)
	CYCLE 12 DAY 1			-1.09 ( 1.80)			1.45 ( 1.94)	-2.54 (-7.52, 2.44)	0.316	-0.14 (-0.44, 0.15)
	FOLLOW UP DAY 28			-0.39 ( 1.90)			0.36 ( 1.94)	-0.75 (-5.87, 4.37)	0.773	-0.04 (-0.31, 0.24)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-2.90 ( 1.50)			-1.59 ( 1.55)	-1.30 (-5.25, 2.65)	0.517	-0.08 (-0.36, 0.19)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.40 ( 1.59)			-3.15 ( 1.71)	2.75 (-1.57, 7.07)	0.211	0.17 (-0.12, 0.46)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-2.83 ( 1.85)			1.16 ( 2.05)	-3.99 (-9.19, 1.21)	0.132	-0.22 (-0.51, 0.08)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-1.69 ( 1.97)			1.67 ( 2.21)	-3.36 (-8.98, 2.25)	0.239	-0.18 (-0.49, 0.13)
	OVERALL		119	0	-1.27 ( 1.23)	115	0	0.65 ( 1.28)	-1.92 (-5.05, 1.20)	0.226

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS
Diarrhoea	CYCLE 2 DAY 1			-2.41 ( 1.25)		-1.33 ( 1.31)	-1.08 (-4.47, 2.31)	0.532	-0.08 (-0.34, 0.18)
	CYCLE 3 DAY 1			0.51 ( 1.69)		0.87 ( 1.72)	-0.36 (-4.97, 4.25)	0.878	-0.02 (-0.28, 0.24)
	CYCLE 4 DAY 1			2.89 ( 1.66)		-0.10 ( 1.72)	2.99 (-1.60, 7.57)	0.201	0.17 (-0.10, 0.43)
	CYCLE 5 DAY 1			4.00 ( 1.72)		0.79 ( 1.77)	3.21 (-1.53, 7.94)	0.183	0.18 (-0.09, 0.45)
	CYCLE 6 DAY 1			3.12 ( 1.55)		-2.39 ( 1.59)	5.51 ( 1.28, 9.74)	0.011	0.34 ( 0.07, 0.62)
	CYCLE 7 DAY 1			3.11 ( 1.73)		0.18 ( 1.78)	2.93 (-1.82, 7.68)	0.225	0.16 (-0.11, 0.44)
	CYCLE 8 DAY 1			3.38 ( 1.62)		-1.19 ( 1.68)	4.56 ( 0.10, 9.03)	0.045	0.28 (-0.00, 0.56)
	CYCLE 9 DAY 1			3.01 ( 1.84)		-0.07 ( 1.93)	3.08 (-2.06, 8.22)	0.239	0.17 (-0.12, 0.45)
	CYCLE 10 DAY 1			5.69 ( 1.79)		-1.33 ( 1.89)	7.02 ( 2.01, 12.03)	0.006	0.39 ( 0.10, 0.68)
	CYCLE 11 DAY 1			4.21 ( 1.75)		0.24 ( 1.91)	3.97 (-1.02, 8.96)	0.118	0.23 (-0.07, 0.53)
	CYCLE 12 DAY 1			2.82 ( 1.86)		-0.11 ( 2.01)	2.94 (-2.35, 8.23)	0.275	0.16 (-0.13, 0.46)
	FOLLOW UP DAY 28			0.17 ( 1.55)		-0.08 ( 1.58)	0.25 (-3.96, 4.47)	0.907	0.02 (-0.26, 0.29)
	FOLLOW-UP MONTH 3			0.47 ( 1.50)		-1.15 ( 1.55)	1.62 (-2.49, 5.73)	0.437	0.11 (-0.17, 0.38)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-1.53 ( 1.33)		-1.19 ( 1.43)	-0.34 (-4.03, 3.34)	0.856	-0.03 (-0.31, 0.26)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.21 ( 1.39)		-2.75 ( 1.56)	1.54 (-2.41, 5.50)	0.442	0.11 (-0.19, 0.41)
	FOLLOW-UP MONTH 12			0.59 ( 1.83)		-1.34 ( 2.09)	1.93 (-3.43, 7.29)	0.478	0.11 (-0.20, 0.42)
	OVERALL		119	0	1.80 ( 0.91)	115	0	-0.68 ( 0.96)	0.039

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)			
Dyspnoea	CYCLE 2 DAY 1			-7.66 ( 2.05)			-5.01 ( 2.14)	-2.65 (-8.14, 2.85)	0.344	-0.12 (-0.38, 0.14)
	CYCLE 3 DAY 1			-11.23 ( 1.83)			-7.86 ( 1.89)	-3.37 (-8.16, 1.43)	0.168	-0.17 (-0.44, 0.09)
	CYCLE 4 DAY 1			-10.57 ( 1.96)			-8.22 ( 2.05)	-2.35 (-7.57, 2.87)	0.376	-0.11 (-0.38, 0.15)
	CYCLE 5 DAY 1			-11.71 ( 1.95)			-8.60 ( 2.01)	-3.11 (-8.27, 2.05)	0.236	-0.15 (-0.42, 0.12)
	CYCLE 6 DAY 1			-10.05 ( 2.04)			-7.96 ( 2.10)	-2.09 (-7.51, 3.33)	0.448	-0.10 (-0.37, 0.17)
	CYCLE 7 DAY 1			-11.51 ( 2.10)			-7.55 ( 2.17)	-3.96 (-9.57, 1.66)	0.166	-0.18 (-0.46, 0.09)
	CYCLE 8 DAY 1			-11.21 ( 2.03)			-8.61 ( 2.12)	-2.61 (-8.04, 2.83)	0.346	-0.13 (-0.41, 0.16)
	CYCLE 9 DAY 1			-11.65 ( 2.11)			-11.01 ( 2.20)	-0.64 (-6.31, 5.03)	0.824	-0.03 (-0.32, 0.26)
	CYCLE 10 DAY 1			-9.48 ( 2.05)			-8.39 ( 2.17)	-1.10 (-6.64, 4.45)	0.697	-0.05 (-0.34, 0.23)
	CYCLE 11 DAY 1			-11.59 ( 2.13)			-7.13 ( 2.26)	-4.47 (-10.3, 1.34)	0.131	-0.22 (-0.51, 0.08)
	CYCLE 12 DAY 1			-10.04 ( 2.12)			-7.97 ( 2.22)	-2.07 (-7.78, 3.64)	0.476	-0.10 (-0.39, 0.19)
	FOLLOW UP DAY 28			-9.20 ( 2.26)			-7.67 ( 2.32)	-1.53 (-7.62, 4.55)	0.620	-0.07 (-0.34, 0.21)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-9.92 ( 2.02)			-6.21 ( 2.09)	-3.71 (-9.11, 1.68)	0.177	-0.18 (-0.45, 0.10)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-8.47 ( 2.12)			-9.67 ( 2.26)	1.20 (-4.59, 6.99)	0.684	0.06 (-0.23, 0.35)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-5.89 ( 2.39)			-7.80 ( 2.62)	1.91 (-4.80, 8.62)	0.575	0.08 (-0.22, 0.38)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-7.39 ( 2.19)			-10.22 ( 2.43)	2.84 (-3.29, 8.96)	0.362	0.14 (-0.18, 0.45)
	OVERALL		118	1	-9.85 ( 1.57)	114	1	-8.12 ( 1.64)	-1.73 (-5.76, 2.30)	0.398

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)			
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)	
Fatigue	CYCLE 2 DAY 1			-5.50 ( 1.79)		-5.64 ( 1.87)	0.14 (-4.58, 4.87)	0.952	0.01 (-0.25, 0.27)		
	CYCLE 3 DAY 1			-10.45 ( 1.83)		-6.33 ( 1.89)	-4.12 (-8.93, 0.68)	0.092	-0.21 (-0.48, 0.05)		
	CYCLE 4 DAY 1			-12.56 ( 1.92)		-7.60 ( 1.99)	-4.96 (-10.0, 0.13)	0.056	-0.24 (-0.51, 0.02)		
	CYCLE 5 DAY 1			-12.01 ( 1.91)		-8.83 ( 1.97)	-3.18 (-8.22, 1.86)	0.214	-0.16 (-0.43, 0.11)		
	CYCLE 6 DAY 1			-12.29 ( 1.76)		-12.41 ( 1.82)	0.12 (-4.49, 4.73)	0.960	0.01 (-0.27, 0.28)		
	CYCLE 7 DAY 1			-12.55 ( 1.91)		-10.11 ( 1.97)	-2.43 (-7.48, 2.62)	0.344	-0.12 (-0.40, 0.15)		
	CYCLE 8 DAY 1			-14.17 ( 2.00)		-11.90 ( 2.07)	-2.27 (-7.59, 3.05)	0.402	-0.11 (-0.39, 0.17)		
	CYCLE 9 DAY 1			-13.87 ( 1.84)		-12.48 ( 1.92)	-1.39 (-6.27, 3.49)	0.575	-0.08 (-0.36, 0.21)		
	CYCLE 10 DAY 1			-16.39 ( 1.83)		-13.32 ( 1.92)	-3.07 (-7.93, 1.80)	0.215	-0.17 (-0.46, 0.12)		
	CYCLE 11 DAY 1			-15.58 ( 1.84)		-13.51 ( 1.96)	-2.07 (-7.01, 2.87)	0.410	-0.12 (-0.41, 0.18)		
	CYCLE 12 DAY 1			-13.74 ( 1.92)		-12.72 ( 2.02)	-1.01 (-6.15, 4.13)	0.698	-0.05 (-0.35, 0.24)		
	FOLLOW UP DAY 28			-10.51 ( 2.05)		-11.71 ( 2.10)	1.20 (-4.25, 6.64)	0.665	0.06 (-0.22, 0.33)		
	FOLLOW-UP MONTH 3			-12.37 ( 1.91)		-11.48 ( 1.96)	-0.88 (-5.93, 4.16)	0.730	-0.05 (-0.32, 0.23)		
	FOLLOW-UP MONTH 6			-11.98 ( 2.10)		-9.78 ( 2.23)	-2.21 (-7.93, 3.52)	0.448	-0.11 (-0.39, 0.18)		
	FOLLOW-UP MONTH 9			-13.69 ( 2.09)		-14.31 ( 2.27)	0.61 (-5.16, 6.38)	0.835	0.03 (-0.27, 0.33)		
	FOLLOW-UP MONTH 12			-12.60 ( 2.02)		-12.93 ( 2.16)	0.34 (-5.18, 5.85)	0.904	0.02 (-0.29, 0.33)		
	OVERALL		118	1	-12.52 ( 1.51)	115	0	-10.94 ( 1.57)	-1.57 (-5.41, 2.26)	0.419	-0.09 (-0.35, 0.16)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)			
Financial Difficulties	CYCLE 2 DAY 1			1.02 ( 1.73)			2.17 ( 1.80)	-1.15 (-5.84, 3.54)	0.628	-0.06 (-0.33, 0.20)
	CYCLE 3 DAY 1			0.56 ( 1.84)			2.36 ( 1.89)	-1.80 (-6.79, 3.18)	0.477	-0.09 (-0.36, 0.17)
	CYCLE 4 DAY 1			-1.30 ( 1.52)			-0.19 ( 1.58)	-1.12 (-5.18, 2.94)	0.588	-0.07 (-0.34, 0.20)
	CYCLE 5 DAY 1			-0.94 ( 1.53)			-0.97 ( 1.60)	0.04 (-4.08, 4.15)	0.987	0.00 (-0.27, 0.28)
	CYCLE 6 DAY 1			0.82 ( 1.40)			-2.42 ( 1.43)	3.24 (-0.43, 6.91)	0.083	0.23 (-0.05, 0.51)
	CYCLE 7 DAY 1			-1.67 ( 1.71)			0.97 ( 1.76)	-2.64 (-7.24, 1.96)	0.260	-0.15 (-0.43, 0.13)
	CYCLE 8 DAY 1			-2.44 ( 1.74)			1.60 ( 1.80)	-4.04 (-8.75, 0.67)	0.092	-0.23 (-0.52, 0.05)
	CYCLE 9 DAY 1			-1.02 ( 1.63)			-0.88 ( 1.70)	-0.14 (-4.55, 4.26)	0.948	-0.01 (-0.30, 0.28)
	CYCLE 10 DAY 1			-0.63 ( 2.01)			3.01 ( 2.09)	-3.64 (-9.16, 1.89)	0.196	-0.18 (-0.48, 0.11)
	CYCLE 11 DAY 1			-0.70 ( 1.80)			0.68 ( 1.89)	-1.38 (-6.30, 3.54)	0.581	-0.08 (-0.38, 0.22)
	CYCLE 12 DAY 1			-1.99 ( 1.68)			0.06 ( 1.75)	-2.04 (-6.60, 2.52)	0.378	-0.13 (-0.42, 0.17)
	FOLLOW UP DAY 28			-3.09 ( 1.73)			1.66 ( 1.76)	-4.75 (-9.38, -0.11)	0.045	-0.27 (-0.55, 0.01)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.92 ( 1.57)			-0.45 ( 1.61)	-0.48 (-4.66, 3.71)	0.823	-0.03 (-0.31, 0.25)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-2.10 ( 1.70)			0.71 ( 1.79)	-2.81 (-7.45, 1.82)	0.233	-0.17 (-0.46, 0.12)
	FOLLOW-UP MONTH 9			0.44 ( 1.85)			-1.11 ( 2.00)	1.55 (-3.61, 6.72)	0.554	0.09 (-0.21, 0.38)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-2.04 ( 1.44)			-2.64 ( 1.58)	0.60 (-3.35, 4.54)	0.766	0.04 (-0.27, 0.36)
	OVERALL		118	1	-1.00 ( 1.31)	113	2	0.29 ( 1.34)	-1.29 (-4.68, 2.11)	0.456

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)			
Insomnia	CYCLE 2 DAY 1			-7.43 ( 2.35)			-3.49 ( 2.45)	-3.94 (-10.2, 2.30)	0.215	-0.16 (-0.42, 0.11)
	CYCLE 3 DAY 1			-9.84 ( 2.35)			-8.58 ( 2.42)	-1.26 (-7.47, 4.95)	0.690	-0.05 (-0.31, 0.21)
	CYCLE 4 DAY 1			-8.81 ( 2.31)			-9.49 ( 2.40)	0.68 (-5.44, 6.81)	0.826	0.03 (-0.24, 0.29)
	CYCLE 5 DAY 1			-9.36 ( 2.43)			-6.09 ( 2.50)	-3.27 (-9.71, 3.17)	0.318	-0.13 (-0.40, 0.14)
	CYCLE 6 DAY 1			-6.30 ( 2.36)			-11.10 ( 2.43)	4.81 (-1.43, 11.05)	0.130	0.20 (-0.08, 0.47)
	CYCLE 7 DAY 1			-9.56 ( 2.22)			-9.13 ( 2.29)	-0.43 (-6.27, 5.40)	0.884	-0.02 (-0.29, 0.26)
	CYCLE 8 DAY 1			-11.39 ( 2.40)			-6.29 ( 2.49)	-5.10 (-11.5, 1.30)	0.118	-0.21 (-0.49, 0.07)
	CYCLE 9 DAY 1			-11.55 ( 2.36)			-8.15 ( 2.47)	-3.40 (-9.71, 2.91)	0.290	-0.14 (-0.43, 0.14)
	CYCLE 10 DAY 1			-9.90 ( 2.35)			-6.97 ( 2.47)	-2.93 (-9.22, 3.36)	0.360	-0.13 (-0.41, 0.16)
	CYCLE 11 DAY 1			-9.40 ( 2.48)			-9.14 ( 2.67)	-0.27 (-7.04, 6.51)	0.938	-0.01 (-0.31, 0.29)
	CYCLE 12 DAY 1			-6.82 ( 2.71)			-8.83 ( 2.87)	2.01 (-5.40, 9.41)	0.593	0.08 (-0.22, 0.37)
	FOLLOW UP DAY 28			-10.59 ( 2.38)			-10.95 ( 2.44)	0.36 (-5.94, 6.66)	0.911	0.01 (-0.26, 0.29)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-12.85 ( 2.27)			-8.92 ( 2.35)	-3.93 (-9.93, 2.07)	0.198	-0.17 (-0.44, 0.11)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-7.12 ( 2.48)			-11.13 ( 2.64)	4.00 (-2.73, 10.74)	0.243	0.16 (-0.13, 0.45)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-8.39 ( 2.31)			-9.34 ( 2.54)	0.95 (-5.39, 7.28)	0.769	0.04 (-0.26, 0.34)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-8.06 ( 2.37)			-8.16 ( 2.59)	0.10 (-6.39, 6.59)	0.976	0.00 (-0.30, 0.31)
	OVERALL		118	1	-9.21 ( 1.81)	115	0	-8.48 ( 1.90)	-0.73 (-5.32, 3.87)	0.756

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Nausea And Vomiting	CYCLE 2 DAY 1			-2.06 ( 0.81)		-1.10 ( 0.84)	-0.96 (-3.17, 1.24)	0.389	-0.11 (-0.37, 0.15)	
	CYCLE 3 DAY 1			-1.25 ( 0.92)		-0.50 ( 0.95)	-0.76 (-3.27, 1.76)	0.555	-0.08 (-0.34, 0.19)	
	CYCLE 4 DAY 1			-0.09 ( 1.16)		-0.04 ( 1.19)	-0.05 (-3.24, 3.14)	0.975	-0.00 (-0.27, 0.26)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.24 ( 0.95)		-0.31 ( 0.97)	0.08 (-2.51, 2.66)	0.953	0.01 (-0.26, 0.28)	
	CYCLE 6 DAY 1			1.10 ( 0.97)		-0.62 ( 0.99)	1.72 (-0.93, 4.38)	0.203	0.17 (-0.10, 0.45)	
	CYCLE 7 DAY 1			0.19 ( 0.84)		-1.76 ( 0.86)	1.95 (-0.33, 4.23)	0.094	0.23 (-0.05, 0.50)	
	CYCLE 8 DAY 1			0.64 ( 1.00)		-0.47 ( 1.03)	1.10 (-1.64, 3.85)	0.429	0.11 (-0.17, 0.39)	
	CYCLE 9 DAY 1			0.10 ( 1.10)		-0.93 ( 1.14)	1.03 (-2.01, 4.06)	0.505	0.09 (-0.19, 0.38)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.14 ( 0.96)		-0.84 ( 1.01)	0.69 (-1.97, 3.36)	0.608	0.07 (-0.21, 0.36)	
	CYCLE 11 DAY 1			0.34 ( 0.87)		-1.85 ( 0.94)	2.20 (-0.23, 4.62)	0.076	0.26 (-0.04, 0.56)	
	CYCLE 12 DAY 1			-1.37 ( 0.86)		0.54 ( 0.91)	-1.91 (-4.27, 0.45)	0.113	-0.23 (-0.52, 0.07)	
	FOLLOW UP DAY 28			-2.01 ( 1.00)		-0.07 ( 1.01)	-1.94 (-4.65, 0.78)	0.162	-0.19 (-0.47, 0.09)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.52 ( 0.79)		-1.57 ( 0.82)	0.06 (-2.09, 2.20)	0.958	0.01 (-0.27, 0.28)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			0.89 ( 1.16)		-1.15 ( 1.25)	2.04 (-1.25, 5.33)	0.222	0.18 (-0.11, 0.47)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.86 ( 0.62)		-2.90 ( 0.69)	1.04 (-0.65, 2.73)	0.226	0.17 (-0.13, 0.47)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.89 ( 0.80)		-2.43 ( 0.88)	1.55 (-0.69, 3.78)	0.174	0.20 (-0.11, 0.51)	
	OVERALL		118	1	-0.51 ( 0.62)	115	0	-1.00 ( 0.64)	0.49 (-1.13, 2.11)	0.552

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Pain	CYCLE 2 DAY 1			-5.73 ( 1.70)		-1.48 ( 1.78)	-4.24 (-8.71, 0.23)	0.063	-0.23 (-0.49, 0.03)	
	CYCLE 3 DAY 1			-1.44 ( 1.86)		-1.60 ( 1.92)	0.16 (-4.77, 5.09)	0.949	0.01 (-0.26, 0.27)	
	CYCLE 4 DAY 1			-1.27 ( 1.91)		1.47 ( 1.98)	-2.74 (-7.83, 2.35)	0.290	-0.13 (-0.40, 0.13)	
	CYCLE 5 DAY 1			-1.66 ( 1.90)		-0.77 ( 1.97)	-0.90 (-5.96, 4.17)	0.728	-0.04 (-0.31, 0.22)	
	CYCLE 6 DAY 1			-1.28 ( 1.92)		1.89 ( 1.98)	-3.18 (-8.30, 1.94)	0.223	-0.16 (-0.43, 0.11)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.80 ( 2.00)		0.92 ( 2.07)	-1.72 (-7.09, 3.64)	0.528	-0.08 (-0.36, 0.19)	
	CYCLE 8 DAY 1			-3.23 ( 1.93)		0.36 ( 2.01)	-3.59 (-8.77, 1.58)	0.172	-0.18 (-0.47, 0.10)	
	CYCLE 9 DAY 1			-3.87 ( 1.68)		-2.92 ( 1.76)	-0.95 (-5.38, 3.49)	0.674	-0.06 (-0.34, 0.23)	
	CYCLE 10 DAY 1			-3.17 ( 1.87)		-0.18 ( 1.95)	-2.99 (-7.99, 2.01)	0.240	-0.16 (-0.45, 0.13)	
	CYCLE 11 DAY 1			-4.28 ( 1.88)		0.47 ( 2.00)	-4.76 (-9.85, 0.33)	0.067	-0.26 (-0.56, 0.04)	
	CYCLE 12 DAY 1			0.42 ( 2.12)		0.01 ( 2.25)	0.41 (-5.39, 6.22)	0.889	0.02 (-0.27, 0.31)	
	FOLLOW UP DAY 28			-1.37 ( 2.03)		0.33 ( 2.08)	-1.70 (-7.14, 3.74)	0.539	-0.08 (-0.36, 0.19)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.66 ( 2.08)		1.79 ( 2.14)	-2.45 (-8.03, 3.13)	0.387	-0.11 (-0.39, 0.16)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			1.44 ( 2.12)		2.28 ( 2.25)	-0.84 (-6.66, 4.97)	0.775	-0.04 (-0.33, 0.25)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.02 ( 2.00)		-0.64 ( 2.16)	-0.38 (-5.87, 5.11)	0.892	-0.02 (-0.31, 0.28)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			0.97 ( 2.25)		1.19 ( 2.46)	-0.23 (-6.52, 6.07)	0.944	-0.01 (-0.32, 0.30)	
	OVERALL		119	0	-1.68 ( 1.49)	115	0	0.20 ( 1.55)	-1.88 (-5.69, 1.93)	0.331

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Global Health Status/QoL	Age								0.935
	< 75 years	74	12.87 ( 2.20)	63	9.20 ( 2.39)	3.68 (-2.55, 9.91)	0.245	0.19 (-0.14, 0.53)	
	>= 75 years	28	8.09 ( 3.95)	36	4.88 ( 3.57)	3.21 (-6.49,12.90)	0.512	0.15 (-0.35, 0.64)	
	Gender								0.929
	male	74	11.74 ( 2.15)	69	8.74 ( 2.22)	3.00 (-2.77, 8.78)	0.306	0.16 (-0.17, 0.49)	
	female	28	13.58 ( 3.90)	30	11.13 ( 3.92)	2.46 (-8.27,13.18)	0.648	0.12 (-0.40, 0.63)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	99	13.69 ( 1.96)	91	9.87 ( 2.07)	3.82 (-1.55, 9.19)	0.162	0.19 (-0.09, 0.48)	
	B-Symptom Night Sweat								0.764
	yes	48	14.81 ( 2.78)	45	10.84 ( 2.84)	3.97 (-2.99,10.94)	0.260	0.21 (-0.20, 0.61)	
	no	54	10.42 ( 2.85)	54	8.02 ( 2.91)	2.39 (-5.39,10.18)	0.544	0.11 (-0.27, 0.49)	
	B-Symptom Weight Loss								0.962
	yes	15	20.21 ( 3.82)	21	17.18 ( 3.27)	3.03 (-7.03,13.10)	0.544	0.20 (-0.47, 0.86)	
	no	87	11.11 ( 2.16)	78	8.35 ( 2.30)	2.76 (-3.16, 8.68)	0.359	0.14 (-0.17, 0.44)	
	Race Group 2								NE
	white	93	14.15 ( 1.96)	93	9.82 ( 1.99)	4.33 (-0.93, 9.59)	0.106	0.23 (-0.06, 0.52)	
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
	TLS risk category								NE
low	6	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	15.32 ( 2.53)	63	10.73 ( 2.58)	4.59 (-2.25,11.43)	0.187	0.23 (-0.13, 0.58)		
high	33	12.20 ( 3.20)	27	4.92 ( 3.52)	7.28 (-2.00,16.56)	0.122	0.39 (-0.12, 0.91)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	90	14.78 ( 2.07)	83	9.16 ( 2.15)	5.62 (-0.01,11.25)	0.050	0.29 (-0.01, 0.59)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.012	
< 70 mL/min	55	12.89 ( 2.58)	54	15.84 ( 2.71)	-2.95 (-9.71, 3.80)	0.389	-0.15 (-0.53, 0.23)		
>= 70 mL/min	47	14.79 ( 2.75)	43	4.85 ( 2.83)	9.95 ( 2.27,17.62)	0.012	0.53 ( 0.11, 0.95)		
IGHV mutational status								NE	
mutated	4	NE	2	NE	NE		NE		
unmutated	95	13.62 ( 1.96)	97	9.56 ( 1.96)	4.06 (-1.15, 9.28)	0.126	0.21 (-0.07, 0.49)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	13	NE	NE		NE		
unmutated	84	13.97 ( 2.12)	86	9.49 ( 2.12)	4.48 (-1.18,10.13)	0.120	0.23 (-0.07, 0.53)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
	Del (17p)	13	NE	9	NE	NE		NE		
	Del (11q)	24	20.16 ( 4.36)	21	5.54 ( 4.51)	14.61 ( 2.16,27.07)	0.023	0.68 ( 0.08, 1.29)		
	Trisomy 12	20	11.88 ( 3.40)	23	9.10 ( 3.29)	2.78 (-6.59,12.14)	0.552	0.18 (-0.43, 0.78)		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	24	NE	18	NE	NE		NE		
	Del (13q)	18	20.38 ( 5.13)	23	17.27 ( 4.18)	3.11 (-9.31,15.53)	0.615	0.15 (-0.47, 0.76)		
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	29	12.19 ( 3.90)	28	9.20 ( 3.68)	2.99 (-7.41,13.39)	0.567	0.15 (-0.37, 0.67)	0.822	
	> 3.5 mg/L	67	14.56 ( 2.33)	69	10.20 ( 2.36)	4.36 (-1.81,10.52)	0.165	0.22 (-0.11, 0.56)		
	ECOG Performance Status									
	0	46	11.79 ( 2.95)	45	6.63 ( 2.95)	5.16 (-2.97,13.30)	0.211	0.26 (-0.16, 0.67)	NE	
	1	41	17.91 ( 2.97)	44	14.53 ( 2.84)	3.37 (-3.95,10.70)	0.362	0.18 (-0.25, 0.60)		
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
	Stage A	25	16.63 ( 3.98)	19	10.22 ( 4.48)	6.41 (-5.43,18.25)	0.280	0.32 (-0.28, 0.92)	0.822	
	Stage B	38	12.90 ( 3.22)	37	10.56 ( 3.22)	2.34 (-6.06,10.74)	0.582	0.12 (-0.34, 0.57)		
	Stage C	39	12.02 ( 3.19)	43	9.79 ( 3.05)	2.23 (-6.37,10.83)	0.607	0.11 (-0.32, 0.54)		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	22	10.47 ( 4.23)	20	2.91 ( 4.51)	7.56 (-4.91,20.03)	0.227	0.37 (-0.24, 0.98)	NE	
	Central and Eastern Europe	29	15.29 ( 3.07)	32	13.64 ( 2.93)	1.64 (-6.80,10.09)	0.699	0.10 (-0.40, 0.60)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE			
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE			
Western Europe	33	11.44 ( 3.50)	31	9.64 ( 3.57)	1.80 (-8.07,11.67)	0.717	0.09 (-0.40, 0.58)			
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	58	13.70 ( 2.49)	64	10.38 ( 2.42)	3.33 (-3.23, 9.88)	0.317	0.17 (-0.18, 0.53)	NE		
>=3 and <6 years	32	10.51 ( 3.73)	18	15.76 ( 4.75)	-5.25 (-16.9, 6.42)	0.371	-0.25 (-0.83, 0.33)			
>= 6 years	12	NE	17	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Physical Functioning	Age								0.155
	< 75 years	75	5.67 ( 1.88)	63	6.15 ( 2.03)	-0.48 (-5.79, 4.83)	0.858	-0.03 (-0.36, 0.31)	
	>= 75 years	28	5.14 ( 4.48)	37	-2.58 ( 4.19)	7.72 (-2.47,17.91)	0.135	0.31 (-0.19, 0.80)	
	Gender								0.753
	male	75	4.60 ( 1.93)	70	2.39 ( 1.98)	2.21 (-2.95, 7.36)	0.399	0.13 (-0.19, 0.46)	
	female	28	5.40 ( 4.52)	30	1.06 ( 4.57)	4.34 (-8.15,16.83)	0.490	0.17 (-0.34, 0.69)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	6.03 ( 1.86)	92	3.05 ( 1.96)	2.99 (-2.09, 8.06)	0.247	0.16 (-0.12, 0.44)	
	B-Symptom Night Sweat								0.790
	yes	48	6.90 ( 2.87)	45	4.47 ( 2.92)	2.44 (-4.80, 9.68)	0.506	0.12 (-0.28, 0.53)	
	no	55	5.10 ( 2.40)	55	1.35 ( 2.46)	3.75 (-2.81,10.31)	0.260	0.21 (-0.17, 0.58)	
	B-Symptom Weight Loss								0.105
	yes	15	17.59 ( 4.02)	21	6.91 ( 3.43)	10.68 ( 0.04,21.33)	0.049	0.67 (-0.02, 1.35)	
no	88	3.91 ( 2.00)	79	2.84 ( 2.12)	1.07 (-4.39, 6.53)	0.700	0.06 (-0.25, 0.36)		
Race Group 2								NE	
white	94	5.98 ( 1.95)	94	3.84 ( 1.97)	2.14 (-3.08, 7.36)	0.419	0.11 (-0.17, 0.40)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	7.58 ( 2.24)	64	1.92 ( 2.29)	5.66 (-0.37,11.68)	0.065	0.31 (-0.04, 0.66)		
high	33	3.39 ( 3.20)	27	2.57 ( 3.52)	0.82 (-8.41,10.05)	0.860	0.04 (-0.46, 0.55)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	90	6.14 ( 1.93)	84	3.71 ( 1.99)	2.43 (-2.83, 7.69)	0.363	0.13 (-0.16, 0.43)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.561	
< 70 mL/min	55	8.86 ( 2.42)	55	4.74 ( 2.55)	4.12 (-2.07,10.31)	0.190	0.22 (-0.15, 0.60)		
>= 70 mL/min	48	5.52 ( 2.73)	43	4.30 ( 2.84)	1.23 (-6.46, 8.91)	0.752	0.06 (-0.35, 0.48)		
IGVH mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	96	5.80 ( 1.86)	97	3.62 ( 1.87)	2.18 (-2.78, 7.13)	0.387	0.12 (-0.16, 0.40)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	85	6.45 ( 1.93)	86	3.44 ( 1.92)	3.01 (-2.10, 8.12)	0.247	0.17 (-0.13, 0.47)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE	
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE		
	Del (11q)	24	NE	21	NE	NE		NE		
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-4.49 ( 3.94)	18	3.78 ( 4.90)	-8.27 (-20.5, 3.95)	0.179	-0.40 (-1.02, 0.21)		
	Del (13q)	17	7.28 ( 4.74)	23	1.68 ( 3.84)	5.60 (-6.51,17.71)	0.354	0.29 (-0.34, 0.92)		
	Serum beta2-microglobulin									0.507
	<= 3.5 mg/L	29	6.20 ( 3.56)	29	6.80 ( 3.33)	-0.59 (-10.0, 8.83)	0.900	-0.03 (-0.55, 0.48)		
	> 3.5 mg/L	68	5.81 ( 2.13)	69	2.74 ( 2.15)	3.07 (-2.60, 8.74)	0.286	0.17 (-0.16, 0.51)		
	ECOG Performance Status									NE
	0	46	4.56 ( 2.32)	45	1.82 ( 2.29)	2.74 (-3.59, 9.07)	0.393	0.17 (-0.24, 0.59)		
	1	42	7.00 ( 3.26)	45	4.43 ( 3.13)	2.56 (-5.70,10.82)	0.539	0.12 (-0.30, 0.54)		
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE		
	Binet Stage									0.968
	Stage A	25	5.43 ( 3.53)	19	1.53 ( 3.97)	3.90 (-6.69,14.49)	0.461	0.22 (-0.38, 0.82)		
	Stage B	39	7.67 ( 2.96)	37	5.30 ( 2.96)	2.36 (-5.32,10.05)	0.542	0.13 (-0.32, 0.58)		
	Stage C	39	5.01 ( 2.93)	44	2.60 ( 2.78)	2.40 (-5.45,10.25)	0.544	0.13 (-0.30, 0.56)		
	Region									NE
	Australia/New Zealand/Asia	22	9.94 ( 3.02)	20	3.01 ( 3.23)	6.93 (-1.94,15.81)	0.122	0.48 (-0.14, 1.09)		
	Central and Eastern Europe	31	7.48 ( 2.96)	32	8.26 ( 2.87)	-0.78 (-8.99, 7.44)	0.850	-0.05 (-0.54, 0.45)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE			
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE			
Western Europe	32	4.46 ( 3.22)	32	-1.43 ( 3.20)	5.89 (-3.04,14.82)	0.193	0.32 (-0.17, 0.81)			
Time from first diagnosis to randomisation									NE	
< 3 years	60	3.20 ( 2.35)	64	4.17 ( 2.29)	-0.97 (-7.16, 5.21)	0.757	-0.05 (-0.41, 0.30)			
>=3 and <6 years	31	NE	18	NE	NE		NE			
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Role Functioning	Age								
	< 75 years	75	7.92 ( 2.60)	63	11.18 ( 2.81)	-3.26 (-10.6, 4.08)	0.382	-0.14 (-0.48, 0.19)	0.431
>= 75 years	28	3.76 ( 5.98)	37	1.29 ( 5.72)	2.47 (-10.0,14.94)	0.694	0.07 (-0.42, 0.56)		
	Gender								
	male	75	5.21 ( 2.73)	70	7.54 ( 2.80)	-2.33 (-9.49, 4.82)	0.520	-0.10 (-0.42, 0.23)	0.866
female	28	0.82 ( 5.56)	30	1.73 ( 5.63)	-0.91 (-16.1,14.30)	0.905	-0.03 (-0.54, 0.49)		
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
no	100	5.66 ( 2.52)	92	7.16 ( 2.66)	-1.50 (-8.31, 5.31)	0.665	-0.06 (-0.34, 0.22)		
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	5.82 ( 3.55)	45	8.13 ( 3.61)	-2.31 (-11.0, 6.34)	0.597	-0.09 (-0.50, 0.31)	0.691
no	55	2.75 ( 3.51)	55	2.48 ( 3.64)	0.27 (-9.26, 9.79)	0.956	0.01 (-0.36, 0.38)		
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	NE
no	88	3.60 ( 2.73)	79	5.68 ( 2.90)	-2.08 (-9.42, 5.27)	0.578	-0.08 (-0.38, 0.22)		
	Race Group 2								
	white	94	5.44 ( 2.62)	94	6.88 ( 2.65)	-1.44 (-8.42, 5.54)	0.684	-0.06 (-0.34, 0.23)	NE
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
	TLS risk category								
	low	7	NE	9	NE	NE		NE	NE
	medium	63	5.40 ( 2.89)	64	3.45 ( 2.97)	1.95 (-5.76, 9.67)	0.618	0.08 (-0.26, 0.43)	
high	33	9.21 ( 4.89)	27	9.76 ( 5.35)	-0.54 (-14.5,13.42)	0.938	-0.02 (-0.53, 0.49)		
	CIRS-Score								
	<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE	NE
> 6	90	5.71 ( 2.63)	84	7.56 ( 2.71)	-1.85 (-8.97, 5.26)	0.608	-0.07 (-0.37, 0.22)		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
	< 70 mL/min	55	5.69 ( 3.49)	55	6.57 ( 3.70)	-0.88 (-9.57, 7.80)	0.841	-0.03 (-0.41, 0.34)	0.950
>= 70 mL/min	48	7.02 ( 3.38)	43	7.50 ( 3.52)	-0.47 (-10.0, 9.05)	0.922	-0.02 (-0.43, 0.39)		
	IGVH mutational status								
	mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
unmutated	96	5.25 ( 2.54)	97	6.51 ( 2.55)	-1.26 (-7.95, 5.43)	0.711	-0.05 (-0.33, 0.23)		
	TP53 mutation status								
	mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
unmutated	85	8.14 ( 2.64)	86	7.21 ( 2.64)	0.93 (-5.99, 7.85)	0.791	0.04 (-0.26, 0.34)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	6.63 ( 4.98)	21	1.95 ( 5.22)	4.68 (-9.17,18.53)	0.499	0.19 (-0.40, 0.78)	
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-3.59 ( 5.90)	18	1.15 ( 7.26)	-4.74 (-23.5,13.97)	0.612	-0.15 (-0.76, 0.45)	
	Del (13q)	17	23.37 ( 6.61)	23	20.90 ( 5.36)	2.46 (-14.1,19.07)	0.765	0.09 (-0.54, 0.72)	
	Serum beta2-microglobulin								0.836
	<= 3.5 mg/L	29	4.61 ( 5.02)	29	7.50 ( 4.63)	-2.88 (-15.9,10.11)	0.659	-0.11 (-0.62, 0.41)	
	> 3.5 mg/L	68	6.12 ( 2.91)	69	7.43 ( 2.96)	-1.31 (-9.01, 6.38)	0.736	-0.05 (-0.39, 0.28)	
	ECOG Performance Status								NE
0	46	8.34 ( 3.53)	45	5.46 ( 3.48)	2.88 (-6.71,12.47)	0.552	0.12 (-0.29, 0.53)		
1	42	3.31 ( 4.13)	45	4.11 ( 3.97)	-0.80 (-11.0, 9.40)	0.877	-0.03 (-0.45, 0.39)		
>=2	15	NE	10	NE	NE		NE		
Binet Stage	Stage A	25	1.72 ( 4.97)	19	6.41 ( 5.59)	-4.69 (-19.7,10.29)	0.531	-0.19 (-0.78, 0.41)	0.695
	Stage B	39	8.01 ( 4.32)	37	10.71 ( 4.30)	-2.70 (-13.5, 8.07)	0.619	-0.10 (-0.55, 0.35)	
	Stage C	39	6.93 ( 3.87)	44	4.69 ( 3.67)	2.23 (-8.17,12.64)	0.670	0.09 (-0.34, 0.52)	
	Region								NE
Australia/New Zealand/Asia	22	11.26 ( 4.17)	20	14.49 ( 4.42)	-3.23 (-15.4, 8.90)	0.593	-0.16 (-0.77, 0.45)		
Central and Eastern Europe	31	3.22 ( 4.14)	32	12.39 ( 4.03)	-9.17 (-20.7, 2.35)	0.117	-0.40 (-0.89, 0.10)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE		
Western Europe	32	NE	32	NE	NE		NE		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	0.17 ( 3.22)	64	6.70 ( 3.15)	-6.54 (-15.0, 1.94)	0.129	-0.26 (-0.61, 0.09)	NE
	>=3 and <6 years	31	9.28 ( 4.11)	18	-1.09 ( 5.15)	10.37 (-2.73,23.46)	0.118	0.45 (-0.14, 1.04)	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Emotional Functioning	Age								
	< 75 years	74	7.72 ( 1.93)	63	7.96 ( 2.09)	-0.24 (-5.66, 5.17)	0.929	-0.01 (-0.35, 0.32)	0.481
	>= 75 years	29	6.55 ( 3.95)	37	3.21 ( 3.76)	3.34 (-5.21,11.89)	0.438	0.15 (-0.34, 0.64)	
	Gender								0.310
	male	75	4.99 ( 1.98)	70	4.99 ( 2.05)	0.00 (-5.26, 5.27)	0.999	0.00 (-0.33, 0.33)	
	female	28	8.60 ( 3.23)	30	3.37 ( 3.28)	5.23 (-3.60,14.07)	0.241	0.29 (-0.22, 0.81)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	7.23 ( 1.72)	92	5.87 ( 1.82)	1.36 (-3.28, 6.01)	0.564	0.08 (-0.20, 0.36)	
	B-Symptom Night Sweat								0.926
	yes	48	7.88 ( 2.77)	45	6.05 ( 2.84)	1.84 (-4.97, 8.65)	0.594	0.10 (-0.31, 0.50)	
	no	55	6.56 ( 2.29)	55	5.16 ( 2.39)	1.40 (-4.80, 7.61)	0.655	0.08 (-0.29, 0.45)	
	B-Symptom Weight Loss								0.444
	yes	15	8.91 ( 5.08)	21	3.25 ( 4.39)	5.66 (-7.81,19.14)	0.399	0.28 (-0.39, 0.94)	
	no	88	6.58 ( 1.81)	79	6.33 ( 1.94)	0.25 (-4.63, 5.13)	0.920	0.01 (-0.29, 0.32)	
	Race Group 2								NE
	white	94	6.94 ( 1.76)	94	6.49 ( 1.79)	0.45 (-4.22, 5.12)	0.850	0.03 (-0.26, 0.31)	
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
	TLS risk category								NE
low	6	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	8.63 ( 2.11)	64	6.52 ( 2.17)	2.12 (-3.51, 7.75)	0.458	0.12 (-0.22, 0.47)		
high	34	7.64 ( 2.74)	27	7.54 ( 3.09)	0.10 (-8.08, 8.29)	0.980	0.01 (-0.50, 0.51)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	91	7.69 ( 1.75)	84	6.85 ( 1.82)	0.84 (-3.85, 5.54)	0.724	0.05 (-0.25, 0.35)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.603	
< 70 mL/min	55	7.19 ( 2.46)	55	7.16 ( 2.58)	0.03 (-6.26, 6.33)	0.992	0.00 (-0.37, 0.38)		
>= 70 mL/min	48	7.75 ( 2.41)	43	5.30 ( 2.50)	2.45 (-4.27, 9.16)	0.471	0.15 (-0.27, 0.56)		
IGVH mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	96	7.02 ( 1.71)	97	6.09 ( 1.73)	0.93 (-3.57, 5.43)	0.683	0.05 (-0.23, 0.34)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	85	7.76 ( 1.80)	86	6.53 ( 1.80)	1.23 (-3.48, 5.94)	0.607	0.07 (-0.23, 0.37)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	9.16 ( 2.77)	21	2.36 ( 2.94)	6.80 (-1.09,14.70)	0.090	0.49 (-0.10, 1.09)	
	Trisomy 12	20	8.46 ( 3.79)	23	5.48 ( 3.75)	2.98 (-7.48,13.44)	0.568	0.17 (-0.43, 0.77)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	18	NE	23	NE	NE		NE	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	29	11.60 ( 3.16)	29	5.74 ( 2.97)	5.85 (-2.57,14.27)	0.170	0.35 (-0.17, 0.87)	0.313
	> 3.5 mg/L	68	7.94 ( 2.03)	69	7.12 ( 2.07)	0.82 (-4.44, 6.08)	0.758	0.05 (-0.29, 0.38)	
	ECOG Performance Status								
	0	46	4.73 ( 2.07)	45	7.86 ( 2.06)	-3.13 (-8.78, 2.52)	0.274	-0.22 (-0.64, 0.19)	NE
	1	42	6.03 ( 2.92)	45	0.24 ( 2.82)	5.79 (-1.31,12.90)	0.109	0.30 (-0.12, 0.73)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
	Binet Stage								
	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	NE
Stage B	38	9.62 ( 2.92)	37	5.79 ( 2.90)	3.83 (-3.44,11.10)	0.298	0.21 (-0.24, 0.67)		
Stage C	40	7.69 ( 2.85)	44	9.34 ( 2.73)	-1.65 (-9.36, 6.06)	0.671	-0.09 (-0.52, 0.34)		
Region									
Australia/New Zealand/Asia	22	9.78 ( 1.98)	20	9.27 ( 2.09)	0.51 (-5.29, 6.31)	0.860	0.05 (-0.55, 0.66)	NE	
Central and Eastern Europe	30	11.23 ( 3.47)	32	7.54 ( 3.38)	3.69 (-5.98,13.36)	0.449	0.19 (-0.31, 0.69)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE		
Western Europe	33	6.57 ( 2.97)	32	4.49 ( 3.00)	2.08 (-6.20,10.36)	0.619	0.12 (-0.37, 0.61)		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	59	8.45 ( 2.31)	64	5.78 ( 2.27)	2.67 (-3.32, 8.66)	0.380	0.15 (-0.21, 0.50)	NE	
>=3 and <6 years	32	NE	18	NE	NE		NE		
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Cognitive Functioning	Age								0.229
	< 75 years	74	-0.25 ( 1.73)	63	-0.03 ( 1.87)	-0.22 (-5.03, 4.58)	0.927	-0.01 (-0.35, 0.32)	
	>= 75 years	29	-0.15 ( 4.28)	37	-6.75 ( 3.96)	6.60 (-3.61,16.81)	0.201	0.28 (-0.21, 0.76)	
	Gender								0.595
	male	75	-1.63 ( 2.05)	70	-2.06 ( 2.11)	0.44 (-4.97, 5.84)	0.873	0.02 (-0.30, 0.35)	
	female	28	0.59 ( 2.81)	30	-2.35 ( 2.85)	2.94 (-4.71,10.59)	0.445	0.19 (-0.33, 0.71)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	-1.12 ( 1.65)	92	-2.28 ( 1.75)	1.16 (-3.29, 5.62)	0.607	0.07 (-0.21, 0.35)	
	B-Symptom Night Sweat								0.998
	yes	48	0.24 ( 2.49)	45	-1.70 ( 2.53)	1.94 (-4.06, 7.93)	0.524	0.11 (-0.29, 0.52)	
	no	55	0.32 ( 2.44)	55	-1.61 ( 2.53)	1.92 (-4.70, 8.55)	0.566	0.10 (-0.27, 0.48)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
	no	88	-2.02 ( 1.83)	79	-1.84 ( 1.96)	-0.18 (-5.12, 4.75)	0.941	-0.01 (-0.31, 0.29)	
	Race Group 2								NE
	white	94	-2.01 ( 1.72)	94	-3.32 ( 1.75)	1.31 (-3.24, 5.86)	0.571	0.08 (-0.21, 0.36)	
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
	TLS risk category								NE
low	6	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	2.29 ( 1.93)	64	-0.03 ( 1.97)	2.32 (-2.86, 7.50)	0.377	0.15 (-0.20, 0.50)		
high	34	-2.33 ( 3.66)	27	-7.08 ( 4.00)	4.75 (-5.67,15.16)	0.365	0.22 (-0.28, 0.73)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	91	0.15 ( 1.78)	84	-1.34 ( 1.85)	1.49 (-3.30, 6.28)	0.540	0.09 (-0.21, 0.38)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.597	
< 70 mL/min	55	-2.68 ( 2.19)	55	-2.77 ( 2.33)	0.09 (-5.40, 5.59)	0.974	0.01 (-0.37, 0.38)		
>= 70 mL/min	48	-0.67 ( 2.56)	43	-3.17 ( 2.67)	2.50 (-4.70, 9.70)	0.492	0.14 (-0.27, 0.55)		
IGVH mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	96	-0.63 ( 1.71)	97	-2.26 ( 1.72)	1.62 (-2.86, 6.11)	0.476	0.10 (-0.19, 0.38)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	85	-0.70 ( 1.86)	86	-2.94 ( 1.85)	2.23 (-2.65, 7.12)	0.368	0.13 (-0.17, 0.43)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	-3.22 ( 3.21)	21	-5.58 ( 3.34)	2.36 (-6.78,11.49)	0.606	0.15 (-0.44, 0.74)	
	Trisomy 12	20	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-7.66 ( 3.91)	18	-7.00 ( 4.71)	-0.66 (-12.6,11.30)	0.912	-0.03 (-0.64, 0.57)	
	Del (13q)	18	3.29 ( 4.03)	23	4.75 ( 3.26)	-1.46 (-11.5, 8.54)	0.769	-0.09 (-0.70, 0.53)	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	29	3.21 ( 2.81)	29	0.12 ( 2.64)	3.09 (-4.43,10.61)	0.415	0.21 (-0.31, 0.72)	0.694
	> 3.5 mg/L	68	-0.80 ( 2.08)	69	-2.05 ( 2.11)	1.25 (-4.23, 6.73)	0.653	0.07 (-0.26, 0.41)	
	ECOG Performance Status								
	0	46	-2.66 ( 2.07)	45	-0.01 ( 2.06)	-2.65 (-8.27, 2.97)	0.351	-0.19 (-0.60, 0.22)	NE
	1	42	0.29 ( 2.95)	45	-3.67 ( 2.83)	3.95 (-3.58,11.48)	0.300	0.21 (-0.22, 0.63)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
	Binet Stage								
	Stage A	25	0.12 ( 3.32)	19	-5.00 ( 3.72)	5.13 (-4.94,15.19)	0.309	0.31 (-0.29, 0.91)	0.666
Stage B	38	2.16 ( 2.79)	37	-0.73 ( 2.77)	2.88 (-4.12, 9.89)	0.416	0.17 (-0.29, 0.62)		
Stage C	40	-0.65 ( 2.84)	44	-0.32 ( 2.72)	-0.33 (-8.00, 7.34)	0.932	-0.02 (-0.45, 0.41)		
Region									
Australia/New Zealand/Asia	22	7.98 ( 3.49)	20	-5.91 ( 3.72)	13.89 ( 3.62,24.15)	0.009	0.83 ( 0.19, 1.46)	NE	
Central and Eastern Europe	30	-1.23 ( 3.16)	32	3.10 ( 3.07)	-4.33 (-13.1, 4.44)	0.328	-0.25 (-0.75, 0.25)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE		
Western Europe	33	3.21 ( 2.86)	32	-1.40 ( 2.88)	4.61 (-3.39,12.61)	0.255	0.28 (-0.21, 0.77)		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	59	-0.63 ( 2.28)	64	-1.76 ( 2.22)	1.13 (-4.84, 7.09)	0.709	0.06 (-0.29, 0.42)	NE	
>=3 and <6 years	32	-1.74 ( 2.26)	18	1.29 ( 2.90)	-3.04 (-10.4, 4.33)	0.412	-0.24 (-0.82, 0.34)		
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Social Functioning	Age								0.384
	< 75 years	74	7.46 ( 2.18)	63	5.06 ( 2.36)	2.40 (-3.75, 8.55)	0.441	0.13 (-0.21, 0.46)	
	>= 75 years	29	-0.75 ( 4.43)	37	-8.73 ( 4.06)	7.98 (-3.19,19.15)	0.159	0.32 (-0.17, 0.81)	
	Gender								0.654
	male	75	4.09 ( 2.42)	70	-0.24 ( 2.50)	4.33 (-2.14,10.79)	0.188	0.21 (-0.12, 0.53)	
	female	28	5.12 ( 4.52)	30	-2.36 ( 4.51)	7.48 (-4.97,19.92)	0.234	0.30 (-0.21, 0.82)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	5.89 ( 2.12)	92	1.40 ( 2.25)	4.49 (-1.30,10.27)	0.128	0.21 (-0.07, 0.49)	
	B-Symptom Night Sweat								0.827
yes	48	7.55 ( 3.35)	45	3.45 ( 3.38)	4.10 (-4.22,12.42)	0.330	0.18 (-0.23, 0.58)		
no	55	4.57 ( 2.86)	55	-0.79 ( 2.96)	5.36 (-2.45,13.18)	0.177	0.25 (-0.13, 0.62)		
B-Symptom Weight Loss								NE	
yes	15	NE	21	NE	NE		NE		
no	88	4.79 ( 2.28)	79	-0.21 ( 2.45)	5.00 (-1.20,11.20)	0.113	0.23 (-0.07, 0.54)		
Race Group 2								NE	
white	94	5.40 ( 2.23)	94	0.48 ( 2.27)	4.92 (-1.07,10.92)	0.107	0.22 (-0.06, 0.51)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	6	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	5.78 ( 2.52)	64	-0.01 ( 2.58)	5.79 (-1.04,12.61)	0.096	0.28 (-0.07, 0.63)		
high	34	NE	27	NE	NE		NE		
CIRS-Score								NE	
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	91	5.05 ( 2.25)	84	1.15 ( 2.34)	3.90 (-2.18, 9.99)	0.207	0.18 (-0.12, 0.48)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.679	
< 70 mL/min	55	6.16 ( 2.85)	55	3.43 ( 3.03)	2.72 (-4.66,10.10)	0.467	0.12 (-0.25, 0.50)		
>= 70 mL/min	48	5.74 ( 3.16)	43	0.61 ( 3.29)	5.13 (-3.75,14.01)	0.254	0.23 (-0.18, 0.65)		
IGVH mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	96	5.28 ( 2.10)	97	0.59 ( 2.12)	4.70 (-0.88,10.27)	0.098	0.23 (-0.06, 0.51)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	85	5.99 ( 2.23)	86	0.41 ( 2.23)	5.58 (-0.32,11.47)	0.063	0.27 (-0.03, 0.57)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	7.76 ( 4.37)	21	-2.80 ( 4.50)	10.56 (-1.98,23.10)	0.097	0.49 (-0.10, 1.09)	
	Trisomy 12	20	4.92 ( 3.77)	23	3.08 ( 3.62)	1.84 (-8.21,11.89)	0.714	0.11 (-0.49, 0.70)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	18	NE	23	NE	NE		NE	
	Serum beta2-microglobulin								0.442
	<= 3.5 mg/L	29	4.84 ( 4.04)	29	-2.07 ( 3.73)	6.90 (-3.79,17.60)	0.202	0.33 (-0.19, 0.84)	
	> 3.5 mg/L	68	6.30 ( 2.53)	69	4.27 ( 2.59)	2.04 (-4.64, 8.72)	0.547	0.10 (-0.24, 0.43)	
	ECOG Performance Status								NE
	0	46	6.01 ( 2.65)	45	2.05 ( 2.65)	3.97 (-3.32,11.25)	0.282	0.22 (-0.19, 0.63)	
	1	42	4.43 ( 3.78)	45	-0.90 ( 3.63)	5.33 (-4.04,14.71)	0.262	0.22 (-0.21, 0.64)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
	Binet Stage								0.870
	Stage A	25	-0.02 ( 3.56)	19	-1.49 ( 4.03)	1.47 (-9.30,12.24)	0.784	0.08 (-0.52, 0.68)	
Stage B	38	6.51 ( 3.92)	37	1.25 ( 3.93)	5.26 (-4.90,15.42)	0.307	0.22 (-0.24, 0.67)		
Stage C	40	6.18 ( 3.32)	44	3.47 ( 3.20)	2.71 (-6.27,11.70)	0.550	0.13 (-0.30, 0.56)		
Region								NE	
Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE		
Central and Eastern Europe	30	4.38 ( 3.55)	32	7.54 ( 3.46)	-3.16 (-13.1, 6.76)	0.527	-0.16 (-0.66, 0.34)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE		
Western Europe	33	2.71 ( 3.25)	32	-4.20 ( 3.28)	6.91 (-2.21,16.03)	0.136	0.37 (-0.12, 0.86)		
Time from first diagnosis to randomisation								NE	
< 3 years	59	3.49 ( 2.97)	64	1.62 ( 2.90)	1.87 (-5.89, 9.63)	0.634	0.08 (-0.27, 0.43)		
>=3 and <6 years	32	6.91 ( 2.70)	18	5.35 ( 3.45)	1.56 (-6.89,10.00)	0.713	0.10 (-0.48, 0.68)		
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Appetite Loss	Age								0.790
	< 75 years	74	-5.80 ( 2.15)	63	-8.72 ( 2.32)	2.92 (-3.19, 9.03)	0.347	0.16 (-0.18, 0.49)	
	>= 75 years	28	-2.76 ( 4.47)	37	-7.31 ( 4.11)	4.55 (-5.98,15.08)	0.391	0.18 (-0.31, 0.68)	
	Gender								NE
	male	74	-3.84 ( 2.05)	70	-7.33 ( 2.11)	3.49 (-2.06, 9.03)	0.216	0.20 (-0.13, 0.52)	
	female	28	NE	30	NE	NE	NE	NE	
B-Symptom Fever	yes	3	NE	8	NE	NE	NE	NE	NE
	no	99	-5.40 ( 1.96)	92	-8.08 ( 2.05)	2.68 (-2.70, 8.05)	0.327	0.14 (-0.15, 0.42)	
B-Symptom Night Sweat	yes	47	-11.03 ( 2.54)	45	-13.89 ( 2.59)	2.87 (-3.42, 9.15)	0.368	0.16 (-0.25, 0.57)	0.840
	no	55	-2.70 ( 2.86)	55	-6.59 ( 2.91)	3.89 (-3.99,11.77)	0.330	0.18 (-0.19, 0.56)	
B-Symptom Weight Loss	yes	15	-16.10 ( 3.84)	21	-20.89 ( 3.26)	4.79 (-5.36,14.94)	0.344	0.31 (-0.35, 0.98)	0.881
	no	87	-3.77 ( 2.13)	79	-7.69 ( 2.23)	3.92 (-1.97, 9.81)	0.191	0.20 (-0.11, 0.50)	
Race Group 2	white	93	-5.40 ( 1.99)	94	-9.86 ( 2.00)	4.47 (-0.90, 9.84)	0.103	0.23 (-0.06, 0.52)	NE
	non-white	3	NE	2	NE	NE	NE	NE	
TLS risk category	low	7	NE	9	NE	NE	NE	NE	NE
	medium	62	-8.44 ( 2.34)	64	-8.55 ( 2.34)	0.11 (-6.21, 6.43)	0.972	0.01 (-0.34, 0.36)	
	high	33	NE	27	NE	NE	NE	NE	
CIRS-Score	<= 6	13	NE	16	NE	NE	NE	NE	NE
	> 6	89	-6.48 ( 2.05)	84	-10.50 ( 2.11)	4.01 (-1.56, 9.59)	0.157	0.21 (-0.09, 0.51)	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	55	-10.12 ( 2.48)	55	-13.64 ( 2.58)	3.52 (-2.90, 9.94)	0.279	0.19 (-0.19, 0.56)	0.743
	>= 70 mL/min	47	-3.21 ( 3.06)	43	-4.95 ( 3.17)	1.73 (-6.95,10.42)	0.693	0.08 (-0.33, 0.50)	
IGVH mutational status	mutated	4	NE	3	NE	NE	NE	NE	NE
	unmutated	95	-6.23 ( 1.90)	97	-9.51 ( 1.89)	3.28 (-1.80, 8.36)	0.205	0.18 (-0.11, 0.46)	
TP53 mutation status	mutated	18	NE	14	NE	NE	NE	NE	NE
	unmutated	84	-8.03 ( 1.85)	86	-9.61 ( 1.84)	1.57 (-3.41, 6.55)	0.534	0.09 (-0.21, 0.39)	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	NE	21	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	
Del (13q)	16	NE	23	NE	NE		NE		
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-4.06 ( 3.28)	29	-6.48 ( 3.18)	2.42 (-6.71,11.56)	0.597	0.14 (-0.38, 0.65)	0.913
	> 3.5 mg/L	67	-7.93 ( 2.24)	69	-10.95 ( 2.27)	3.02 (-2.94, 8.98)	0.318	0.16 (-0.18, 0.50)	
ECOG Performance Status	0	46	-2.77 ( 2.67)	45	-5.99 ( 2.66)	3.22 (-4.18,10.63)	0.390	0.18 (-0.23, 0.59)	NE
	1	41	-8.24 ( 3.06)	45	-12.13 ( 2.91)	3.89 (-3.84,11.62)	0.320	0.20 (-0.23, 0.62)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	NE
	Stage B	39	-8.23 ( 2.71)	37	-8.97 ( 2.69)	0.74 (-6.29, 7.77)	0.835	0.04 (-0.41, 0.49)	
	Stage C	38	-9.62 ( 3.32)	44	-10.41 ( 3.10)	0.79 (-8.14, 9.72)	0.861	0.04 (-0.40, 0.47)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	30	-9.21 ( 2.92)	32	-17.13 ( 2.79)	7.92 (-0.12,15.96)	0.053	0.49 (-0.01, 1.00)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
	Western Europe	32	-3.82 ( 4.29)	32	-2.39 ( 4.19)	-1.43 (-13.4,10.50)	0.812	-0.06 (-0.55, 0.43)	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	-5.87 ( 2.65)	64	-11.66 ( 2.58)	5.79 (-1.22,12.79)	0.105	0.28 (-0.07, 0.63)	NE
	>=3 and <6 years	30	NE	18	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Constipation	Age								0.862
	< 75 years	75	2.06 ( 2.07)	62	2.07 ( 2.24)	-0.01 (-5.87, 5.85)	0.997	-0.00 (-0.34, 0.34)	
	>= 75 years	29	3.89 ( 4.12)	37	4.89 ( 3.83)	-1.00 (-10.6, 8.63)	0.837	-0.04 (-0.53, 0.44)	
	Gender								0.720
	male	76	-0.02 ( 2.00)	69	0.19 ( 2.07)	-0.21 (-5.63, 5.22)	0.939	-0.01 (-0.34, 0.31)	
	female	28	-5.04 ( 4.22)	30	-2.53 ( 4.18)	-2.50 (-14.1, 9.09)	0.667	-0.11 (-0.62, 0.41)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	101	-0.71 ( 1.88)	91	-0.82 ( 1.99)	0.11 (-5.03, 5.25)	0.966	0.01 (-0.28, 0.29)	
	B-Symptom Night Sweat								0.730
	yes	48	1.54 ( 2.52)	45	1.46 ( 2.58)	0.09 (-6.30, 6.47)	0.978	0.00 (-0.40, 0.41)	
	no	56	-1.17 ( 2.91)	54	0.53 ( 3.00)	-1.69 (-9.68, 6.30)	0.676	-0.08 (-0.45, 0.30)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
	no	89	-0.40 ( 2.03)	78	-2.17 ( 2.17)	1.77 (-3.80, 7.35)	0.531	0.09 (-0.21, 0.40)	
	Race Group 2								NE
white	95	1.44 ( 1.99)	94	0.96 ( 2.01)	0.48 (-4.87, 5.82)	0.861	0.02 (-0.26, 0.31)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	0.24 ( 2.55)	63	4.70 ( 2.55)	-4.46 (-11.4, 2.47)	0.205	-0.22 (-0.57, 0.13)		
high	34	-5.26 ( 3.02)	27	-8.04 ( 3.41)	2.78 (-6.26, 11.83)	0.540	0.16 (-0.35, 0.66)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	15	NE	NE		NE		
> 6	91	-0.85 ( 2.12)	84	0.19 ( 2.20)	-1.04 (-6.81, 4.74)	0.724	-0.05 (-0.35, 0.25)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.585	
< 70 mL/min	56	-1.14 ( 2.67)	54	-2.13 ( 2.78)	0.99 (-6.10, 8.08)	0.783	0.05 (-0.33, 0.42)		
>= 70 mL/min	48	0.47 ( 2.67)	43	2.33 ( 2.77)	-1.85 (-9.35, 5.64)	0.624	-0.10 (-0.51, 0.31)		
IGVH mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	97	-0.78 ( 1.92)	96	-0.86 ( 1.93)	0.07 (-5.05, 5.20)	0.978	0.00 (-0.28, 0.29)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	86	-2.43 ( 1.95)	85	-2.76 ( 1.95)	0.33 (-4.85, 5.51)	0.901	0.02 (-0.28, 0.32)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Constipation	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
		Del (17p)	13	NE	10	NE	NE	NE	
		Del (11q)	24	NE	21	NE	NE	NE	
		Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE	NE	
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE	NE	
		Del (13q)	18	NE	22	NE	NE	NE	
		Serum beta2-microglobulin							0.714
		<= 3.5 mg/L	29	-3.06 ( 3.86)	29	-3.16 ( 3.70)	0.11 (-10.4,10.66)	0.984	0.01 (-0.51, 0.52)
		> 3.5 mg/L	69	-0.89 ( 2.20)	68	1.21 ( 2.24)	-2.10 (-7.86, 3.66)	0.473	-0.11 (-0.45, 0.22)
		ECOG Performance Status							NE
		0	47	-1.80 ( 2.18)	45	0.60 ( 2.17)	-2.40 (-8.32, 3.51)	0.422	-0.16 (-0.57, 0.25)
		1	42	1.63 ( 3.36)	44	-0.29 ( 3.22)	1.92 (-6.73,10.56)	0.661	0.09 (-0.33, 0.51)
		>=2	15	NE	10	NE	NE	NE	
		Binet Stage							NE
		Stage A	25	NE	19	NE	NE	NE	
		Stage B	39	-3.58 ( 2.93)	37	1.34 ( 2.94)	-4.92 (-12.5, 2.66)	0.200	-0.27 (-0.72, 0.18)
		Stage C	40	2.22 ( 3.09)	43	4.85 ( 2.97)	-2.63 (-11.1, 5.81)	0.538	-0.13 (-0.56, 0.30)
		Region							NE
		Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE	NE	
	Central and Eastern Europe	31	2.12 ( 3.83)	32	-1.86 ( 3.70)	3.98 (-6.63,14.59)	0.457	0.19 (-0.31, 0.68)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE	NE		
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE	NE		
	Western Europe	33	-1.37 ( 2.96)	31	4.95 ( 2.98)	-6.32 (-14.6, 1.98)	0.134	-0.37 (-0.87, 0.12)	
	Time from first diagnosis to randomisation							NE	
	< 3 years	60	0.51 ( 2.47)	63	1.55 ( 2.41)	-1.03 (-7.52, 5.46)	0.753	-0.05 (-0.41, 0.30)	
	>=3 and <6 years	32	NE	18	NE	NE	NE		
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE	NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Diarrhoea	Age								0.174
	< 75 years	74	1.90 ( 1.88)	62	0.34 ( 2.04)	1.57 (-3.80, 6.93)	0.565	0.10 (-0.24, 0.43)	
	>= 75 years	29	-4.47 ( 2.66)	37	-0.17 ( 2.41)	-4.30 (-11.0, 2.40)	0.205	-0.29 (-0.78, 0.20)	
	Gender								0.335
	male	75	-1.59 ( 1.79)	69	-0.08 ( 1.86)	-1.50 (-6.39, 3.39)	0.545	-0.10 (-0.42, 0.23)	
	female	28	3.78 ( 2.99)	30	0.68 ( 2.97)	3.11 (-5.08,11.30)	0.451	0.19 (-0.33, 0.71)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	-0.47 ( 1.54)	91	-0.57 ( 1.62)	0.10 (-4.14, 4.35)	0.962	0.01 (-0.28, 0.29)	
	B-Symptom Night Sweat								0.734
	yes	48	5.96 ( 2.51)	44	7.26 ( 2.59)	-1.30 (-7.86, 5.26)	0.695	-0.07 (-0.48, 0.33)	
	no	55	-2.17 ( 1.72)	55	-2.26 ( 1.76)	0.09 (-4.64, 4.81)	0.971	0.01 (-0.37, 0.38)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
no	88	0.34 ( 1.68)	78	0.97 ( 1.79)	-0.62 (-5.33, 4.08)	0.793	-0.04 (-0.34, 0.27)		
Race Group 2								NE	
white	94	0.39 ( 1.64)	94	-0.87 ( 1.65)	1.25 (-3.20, 5.71)	0.580	0.08 (-0.21, 0.36)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	6	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	-1.14 ( 2.04)	63	-1.32 ( 2.05)	0.18 (-5.40, 5.76)	0.949	0.01 (-0.34, 0.36)		
high	34	1.45 ( 2.89)	27	0.11 ( 3.20)	1.34 (-7.07, 9.75)	0.751	0.08 (-0.43, 0.58)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	91	0.26 ( 1.72)	83	0.24 ( 1.80)	0.02 (-4.74, 4.78)	0.995	0.00 (-0.30, 0.30)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.145	
< 70 mL/min	55	-1.94 ( 1.90)	55	-4.62 ( 1.94)	2.68 (-2.40, 7.75)	0.299	0.19 (-0.19, 0.56)		
>= 70 mL/min	48	2.40 ( 2.66)	42	6.41 ( 2.79)	-4.01 (-11.6, 3.55)	0.295	-0.22 (-0.63, 0.20)		
IGVH mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	96	0.30 ( 1.62)	96	0.15 ( 1.63)	0.15 (-4.24, 4.54)	0.946	0.01 (-0.27, 0.29)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	85	0.62 ( 1.77)	85	0.75 ( 1.77)	-0.13 (-4.92, 4.66)	0.956	-0.01 (-0.31, 0.29)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	-0.63 ( 3.09)	21	1.60 ( 3.26)	-2.23 (-11.1, 6.68)	0.617	-0.15 (-0.73, 0.44)	
	Trisomy 12	20	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	17	NE	NE		NE	
	Del (13q)	18	0.77 ( 4.30)	23	-3.61 ( 3.69)	4.39 (-6.99,15.76)	0.439	0.24 (-0.38, 0.86)	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	29	1.11 ( 3.33)	29	1.19 ( 3.15)	-0.08 (-9.07, 8.91)	0.986	-0.00 (-0.52, 0.51)	0.990
	> 3.5 mg/L	68	-1.33 ( 1.86)	68	-1.32 ( 1.87)	-0.02 (-5.10, 5.07)	0.995	-0.00 (-0.34, 0.34)	
	ECOG Performance Status								
	0	46	-0.55 ( 2.20)	45	-2.18 ( 2.20)	1.64 (-4.46, 7.73)	0.595	0.11 (-0.30, 0.52)	NE
	1	42	-2.12 ( 2.77)	45	1.33 ( 2.65)	-3.46 (-10.7, 3.76)	0.344	-0.19 (-0.61, 0.23)	
	>=2	15	NE	9	NE	NE		NE	
	Binet Stage								
	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	NE
	Stage B	38	0.05 ( 2.31)	36	0.34 ( 2.33)	-0.29 (-6.45, 5.87)	0.926	-0.02 (-0.48, 0.44)	
	Stage C	40	-2.34 ( 2.45)	44	-3.35 ( 2.34)	1.01 (-5.65, 7.67)	0.764	0.06 (-0.36, 0.49)	
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	30	-2.22 ( 2.10)	32	-6.88 ( 2.03)	4.66 (-1.16,10.48)	0.115	0.40 (-0.10, 0.90)	
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE		
Western Europe	33	-2.18 ( 2.64)	31	-0.83 ( 2.70)	-1.35 (-8.83, 6.13)	0.720	-0.09 (-0.58, 0.40)		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	59	-1.14 ( 2.07)	64	0.92 ( 2.00)	-2.06 (-7.56, 3.43)	0.459	-0.13 (-0.48, 0.23)	NE	
>=3 and <6 years	32	3.23 ( 2.50)	18	-1.67 ( 3.24)	4.90 (-3.23,13.02)	0.232	0.34 (-0.24, 0.93)		
>= 6 years	12	NE	17	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Dyspnoea	Age								
	< 75 years	75	-7.86 ( 2.54)	63	-9.76 ( 2.75)	1.89 (-5.30, 9.09)	0.604	0.09 (-0.25, 0.42)	0.081
	>= 75 years	28	-18.21 ( 5.36)	36	-7.10 ( 4.98)	-11.11 (-24.1, 1.86)	0.092	-0.38 (-0.87, 0.12)	
	Gender								0.161
	male	75	-8.38 ( 2.79)	70	-4.27 ( 2.87)	-4.11 (-11.6, 3.39)	0.281	-0.17 (-0.50, 0.16)	
	female	28	-8.98 ( 4.12)	29	-14.48 ( 4.18)	5.50 (-5.91,16.91)	0.339	0.24 (-0.28, 0.77)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	-9.63 ( 2.33)	91	-7.52 ( 2.46)	-2.11 (-8.49, 4.26)	0.514	-0.09 (-0.37, 0.19)	
	B-Symptom Night Sweat								0.897
	yes	48	-14.24 ( 3.25)	45	-13.32 ( 3.30)	-0.93 (-8.91, 7.05)	0.818	-0.04 (-0.45, 0.37)	
	no	55	-7.06 ( 3.31)	54	-5.34 ( 3.42)	-1.72 (-10.8, 7.37)	0.709	-0.07 (-0.44, 0.31)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
no	88	-7.30 ( 2.58)	78	-5.03 ( 2.76)	-2.27 (-9.31, 4.76)	0.524	-0.09 (-0.40, 0.21)		
Race Group 2								NE	
white	94	-8.67 ( 2.41)	93	-7.66 ( 2.44)	-1.01 (-7.49, 5.47)	0.759	-0.04 (-0.33, 0.24)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	-9.51 ( 2.72)	63	-5.25 ( 2.79)	-4.26 (-11.6, 3.10)	0.254	-0.19 (-0.54, 0.16)		
high	33	-13.25 ( 3.62)	27	-15.58 ( 3.96)	2.34 (-8.06,12.74)	0.654	0.11 (-0.40, 0.62)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	90	-10.52 ( 2.31)	83	-9.56 ( 2.39)	-0.95 (-7.22, 5.32)	0.764	-0.04 (-0.34, 0.25)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.548	
< 70 mL/min	55	-10.53 ( 3.41)	55	-7.23 ( 3.56)	-3.30 (-12.2, 5.59)	0.463	-0.13 (-0.50, 0.25)		
>= 70 mL/min	48	-9.53 ( 3.19)	42	-10.06 ( 3.34)	0.53 (-8.47, 9.54)	0.907	0.02 (-0.39, 0.44)		
IGVH mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	96	-8.30 ( 2.32)	96	-7.87 ( 2.34)	-0.43 (-6.62, 5.76)	0.892	-0.02 (-0.30, 0.26)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	85	-10.44 ( 2.43)	85	-8.68 ( 2.44)	-1.76 (-8.23, 4.71)	0.593	-0.08 (-0.38, 0.22)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE	
	Del (11q)	24	NE	21	NE	NE		NE	NE	
	Trisomy 12	21	NE	22	NE	NE		NE	NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	NE	
	Del (13q)	17	-8.20 ( 5.91)	23	-13.83 ( 4.74)	5.63 (-8.91,20.18)	0.437	0.24 (-0.39, 0.86)		
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	29	-9.97 ( 4.07)	29	-10.44 ( 3.80)	0.47 (-10.3,11.29)	0.931	0.02 (-0.49, 0.54)	0.527	
	> 3.5 mg/L	68	-13.75 ( 2.61)	68	-10.15 ( 2.66)	-3.60 (-10.5, 3.30)	0.304	-0.16 (-0.50, 0.17)		
	ECOG Performance Status									
	0	46	-6.40 ( 3.25)	45	-8.47 ( 3.23)	2.07 (-6.87,11.01)	0.647	0.09 (-0.32, 0.51)	NE	
	1	42	-12.67 ( 3.73)	44	-7.37 ( 3.60)	-5.30 (-14.6, 3.98)	0.260	-0.22 (-0.64, 0.21)		
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
	Stage A	25	-3.11 ( 4.96)	19	-8.96 ( 5.60)	5.85 (-8.98,20.68)	0.430	0.23 (-0.37, 0.83)	0.492	
	Stage B	39	-15.09 ( 3.62)	37	-10.81 ( 3.59)	-4.28 (-13.3, 4.74)	0.348	-0.19 (-0.64, 0.26)		
	Stage C	39	-7.93 ( 3.63)	43	-7.69 ( 3.49)	-0.23 (-10.1, 9.62)	0.962	-0.01 (-0.44, 0.42)		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	22	-20.51 ( 4.60)	20	-15.29 ( 4.87)	-5.21 (-18.7, 8.31)	0.440	-0.24 (-0.84, 0.37)	NE	
	Central and Eastern Europe	31	-4.22 ( 4.07)	32	-3.66 ( 3.97)	-0.57 (-11.9,10.81)	0.921	-0.02 (-0.52, 0.47)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE			
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE			
Western Europe	32	-10.97 ( 3.65)	31	-8.10 ( 3.65)	-2.87 (-13.1, 7.32)	0.576	-0.14 (-0.63, 0.36)			
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	60	-11.29 ( 2.97)	64	-8.22 ( 2.90)	-3.07 (-10.9, 4.79)	0.441	-0.13 (-0.48, 0.22)	NE		
>=3 and <6 years	31	-1.50 ( 4.41)	18	-7.02 ( 5.55)	5.53 (-8.40,19.45)	0.429	0.22 (-0.36, 0.81)			
>= 6 years	12	NE	17	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Fatigue	Age								0.430
	< 75 years	75	-10.27 ( 2.26)	63	-13.46 ( 2.44)	3.20 (-3.18, 9.58)	0.324	0.16 (-0.17, 0.50)	
	>= 75 years	28	-7.67 ( 5.21)	37	-5.91 ( 4.97)	-1.76 (-12.5, 9.01)	0.745	-0.06 (-0.55, 0.43)	
	Gender								0.789
	male	75	-8.88 ( 2.38)	70	-10.45 ( 2.45)	1.57 (-4.73, 7.87)	0.623	0.08 (-0.25, 0.40)	
	female	28	-10.57 ( 4.43)	30	-10.29 ( 4.47)	-0.28 (-12.5, 11.99)	0.964	-0.01 (-0.53, 0.50)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	-10.79 ( 2.05)	92	-11.86 ( 2.17)	1.07 (-4.48, 6.61)	0.705	0.05 (-0.23, 0.33)	
	B-Symptom Night Sweat								0.901
	yes	48	-10.05 ( 3.27)	45	-11.06 ( 3.31)	1.01 (-6.97, 8.99)	0.802	0.04 (-0.36, 0.45)	
	no	55	-6.96 ( 2.83)	55	-8.67 ( 2.92)	1.71 (-5.98, 9.40)	0.661	-0.08 (-0.29, 0.45)	
	B-Symptom Weight Loss								0.868
	yes	15	-17.71 ( 6.65)	21	-18.01 ( 5.70)	0.30 (-17.1, 17.75)	0.972	0.01 (-0.65, 0.67)	
	no	88	-9.56 ( 2.20)	79	-11.37 ( 2.34)	1.81 (-4.12, 7.75)	0.547	0.09 (-0.22, 0.39)	
	Race Group 2								NE
white	94	-10.45 ( 2.15)	94	-11.83 ( 2.17)	1.38 (-4.32, 7.09)	0.633	0.07 (-0.22, 0.35)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	-11.40 ( 2.45)	64	-10.42 ( 2.52)	-0.98 (-7.56, 5.60)	0.768	-0.05 (-0.40, 0.30)		
high	33	-13.35 ( 4.08)	27	-13.10 ( 4.45)	-0.25 (-12.0, 11.45)	0.966	-0.01 (-0.52, 0.50)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	90	-10.51 ( 2.22)	84	-11.94 ( 2.30)	1.43 (-4.56, 7.42)	0.638	0.07 (-0.23, 0.37)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.729	
< 70 mL/min	55	-12.71 ( 2.71)	55	-14.75 ( 2.87)	2.04 (-4.82, 8.90)	0.558	0.10 (-0.28, 0.47)		
>= 70 mL/min	48	-9.74 ( 3.18)	43	-9.81 ( 3.30)	0.07 (-8.83, 8.98)	0.987	0.00 (-0.41, 0.41)		
IGHV mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	96	-10.27 ( 2.12)	97	-12.04 ( 2.13)	1.77 (-3.83, 7.38)	0.534	0.08 (-0.20, 0.37)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	85	-11.44 ( 2.21)	86	-13.08 ( 2.21)	1.64 (-4.21, 7.48)	0.581	0.08 (-0.22, 0.38)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE		
	Del (11q)	24	-9.25 ( 3.64)	21	-9.63 ( 3.80)	0.37 (-9.95,10.70)	0.942	0.02 (-0.56, 0.61)		
	Trisomy 12	21	-13.96 ( 4.42)	23	-8.82 ( 4.33)	-5.13 (-17.2, 6.89)	0.393	-0.25 (-0.84, 0.35)		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-10.37 ( 4.34)	18	-16.96 ( 5.27)	6.59 (-6.80,19.98)	0.326	0.29 (-0.31, 0.90)		
	Del (13q)	17	-16.77 ( 5.12)	23	-13.39 ( 4.10)	-3.37 (-15.8, 9.04)	0.585	-0.16 (-0.79, 0.47)		
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	29	-8.59 ( 3.71)	29	-15.37 ( 3.42)	6.78 (-2.88,16.45)	0.165	0.35 (-0.17, 0.87)	0.154	
	> 3.5 mg/L	68	-11.42 ( 2.58)	69	-9.75 ( 2.62)	-1.67 (-8.45, 5.11)	0.628	-0.08 (-0.41, 0.26)		
	ECOG Performance Status									
	0	46	-5.98 ( 2.66)	45	-11.40 ( 2.63)	5.42 (-1.85,12.70)	0.142	0.30 (-0.11, 0.71)	NE	
	1	42	-12.97 ( 3.53)	45	-11.90 ( 3.37)	-1.07 (-9.50, 7.36)	0.802	-0.05 (-0.47, 0.37)		
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
	Stage A	25	-6.31 ( 3.87)	19	-5.88 ( 4.38)	-0.43 (-12.0,11.18)	0.941	-0.02 (-0.62, 0.57)	0.265	
	Stage B	39	-11.69 ( 3.41)	37	-18.42 ( 3.38)	6.73 (-1.75,15.22)	0.118	0.32 (-0.13, 0.77)		
	Stage C	39	-13.93 ( 3.62)	44	-10.45 ( 3.43)	-3.47 (-13.2, 6.21)	0.478	-0.15 (-0.58, 0.28)		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	22	-17.35 ( 4.28)	20	-14.42 ( 4.51)	-2.93 (-15.5, 9.63)	0.639	-0.14 (-0.75, 0.46)	NE	
	Central and Eastern Europe	31	-9.31 ( 3.36)	32	-16.68 ( 3.27)	7.36 (-1.98,16.71)	0.121	0.39 (-0.11, 0.89)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE			
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE			
Western Europe	32	-8.73 ( 3.77)	32	-7.60 ( 3.74)	-1.13 (-11.6, 9.30)	0.829	-0.05 (-0.54, 0.44)			
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	60	-7.20 ( 2.56)	64	-10.07 ( 2.51)	2.88 (-3.78, 9.54)	0.394	0.14 (-0.21, 0.50)	NE		
>=3 and <6 years	31	-14.28 ( 3.90)	18	-18.19 ( 4.94)	3.91 (-8.05,15.87)	0.514	0.18 (-0.40, 0.76)			
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Financial Difficulties	Age								
	< 75 years	74	-4.46 ( 2.19)	61	-0.17 ( 2.39)	-4.29 (-10.5, 1.96)	0.177	-0.23 (-0.57, 0.11)	NE
	>= 75 years	28	NE	37	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	75	-2.75 ( 1.99)	68	1.00 ( 2.05)	-3.75 (-9.10, 1.60)	0.169	-0.22 (-0.55, 0.11)	NE
	female	27	NE	30	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	7	NE	NE		NE	NE
	no	99	-3.25 ( 1.70)	91	0.04 ( 1.78)	-3.29 (-7.94, 1.36)	0.165	-0.19 (-0.48, 0.09)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	-3.05 ( 2.76)	44	1.07 ( 2.83)	-4.12 (-11.3, 3.07)	0.259	-0.22 (-0.63, 0.20)	NE
	no	54	NE	54	NE	NE		NE	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	NE
	no	87	-2.63 ( 1.85)	77	0.86 ( 1.97)	-3.48 (-8.54, 1.57)	0.176	-0.20 (-0.51, 0.11)	
	Race Group 2								
	white	93	-3.14 ( 1.84)	93	1.59 ( 1.85)	-4.73 (-9.67, 0.21)	0.060	-0.26 (-0.55, 0.02)	NE
	non-white	3	NE	1	NE	NE		NE	
	TLS risk category								
low	6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
medium	62	-3.29 ( 2.12)	62	4.47 ( 2.13)	-7.76 (-13.5,-2.01)	0.009	-0.46 (-0.82,-0.10)		
high	34	NE	27	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	12	NE	15	NE	NE		NE	NE	
> 6	90	-2.49 ( 1.84)	83	1.46 ( 1.91)	-3.95 (-8.96, 1.06)	0.122	-0.23 (-0.52, 0.07)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	54	-1.24 ( 2.05)	54	-0.82 ( 2.12)	-0.42 (-5.76, 4.92)	0.876	-0.03 (-0.40, 0.35)	0.117	
>= 70 mL/min	48	-3.85 ( 2.72)	42	3.93 ( 2.82)	-7.79 (-15.4,-0.15)	0.046	-0.42 (-0.83, 0.00)		
IGVH mutational status									
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
unmutated	95	-3.33 ( 1.80)	95	1.56 ( 1.81)	-4.89 (-9.69,-0.10)	0.046	-0.28 (-0.56, 0.01)		
TP53 mutation status									
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE	
unmutated	84	-4.81 ( 1.80)	84	1.28 ( 1.80)	-6.09 (-10.9,-1.28)	0.013	-0.37 (-0.67,-0.06)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	13	NE	10	NE	NE	NE	NE	
		Del (11q)	24	NE	20	NE	NE	NE		
		Trisomy 12	20	NE	23	NE	NE	NE		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	17	NE	NE	NE		
		Del (13q)	17	NE	23	NE	NE	NE		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	29	-0.39 ( 3.62)	28	-2.57 ( 3.43)	2.17 (-7.51,11.85)	0.655	0.11 (-0.41, 0.63)	0.123
		> 3.5 mg/L	67	-4.67 ( 2.02)	68	1.74 ( 2.04)	-6.41 (-11.8,-1.00)	0.021	-0.38 (-0.72,-0.04)	
		ECOG Performance Status								
		0	45	-1.73 ( 1.91)	45	-0.58 ( 1.87)	-1.16 (-6.31, 4.00)	0.657	-0.09 (-0.50, 0.32)	NE
		1	42	0.11 ( 2.89)	43	7.28 ( 2.81)	-7.16 (-14.7, 0.41)	0.064	-0.38 (-0.81, 0.05)	
		>=2	15	NE	10	NE	NE	NE	NE	
		Binet Stage								
		Stage A	25	NE	18	NE	NE	NE	NE	NE
	Stage B	38	NE	36	NE	NE	NE	NE		
	Stage C	39	-7.17 ( 2.42)	44	1.14 ( 2.28)	-8.31 (-14.8,-1.83)	0.013	-0.54 (-0.98,-0.11)		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE	NE	NE	NE	
	Central and Eastern Europe	30	-11.07 ( 3.84)	30	-1.54 ( 3.85)	-9.53 (-20.4, 1.36)	0.085	-0.45 (-0.96, 0.07)		
	Latin America	8	NE	7	NE	NE	NE	NE		
	US/Canada/Central America	9	NE	9	NE	NE	NE	NE		
	Western Europe	33	NE	32	NE	NE	NE	NE		
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	59	-4.11 ( 2.45)	63	0.09 ( 2.39)	-4.20 (-10.7, 2.27)	0.201	-0.22 (-0.58, 0.14)	NE	
	>=3 and <6 years	31	NE	18	NE	NE	NE	NE		
	>= 6 years	12	NE	17	NE	NE	NE	NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Insomnia	Age								0.112
	< 75 years	75	-8.72 ( 2.65)	63	-12.12 ( 2.88)	3.40 (-3.98,10.79)	0.363	0.15 (-0.19, 0.48)	
	>= 75 years	28	-20.30 ( 5.11)	37	-12.42 ( 4.66)	-7.88 (-19.9, 4.14)	0.195	-0.28 (-0.77, 0.21)	
	Gender								0.936
	male	75	-9.00 ( 2.79)	70	-8.86 ( 2.87)	-0.14 (-7.51, 7.22)	0.970	-0.01 (-0.33, 0.32)	
	female	28	-9.91 ( 4.35)	30	-9.22 ( 4.52)	-0.70 (-12.5,11.09)	0.906	-0.03 (-0.54, 0.49)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	-10.37 ( 2.42)	92	-10.80 ( 2.56)	0.43 (-6.07, 6.93)	0.897	0.02 (-0.27, 0.30)	
	B-Symptom Night Sweat								0.278
	yes	48	-11.12 ( 4.05)	45	-15.13 ( 4.16)	4.01 (-5.77,13.79)	0.417	0.14 (-0.27, 0.55)	
	no	55	-9.83 ( 3.11)	55	-6.77 ( 3.25)	-3.05 (-11.5, 5.38)	0.475	-0.13 (-0.50, 0.25)	
	B-Symptom Weight Loss								0.896
	yes	15	-13.00 ( 5.35)	21	-13.57 ( 4.59)	0.57 (-13.5,14.59)	0.934	0.03 (-0.64, 0.69)	
	no	88	-9.65 ( 2.68)	79	-9.20 ( 2.87)	-0.45 (-7.68, 6.78)	0.903	-0.02 (-0.32, 0.29)	
	Race Group 2								NE
	white	94	-8.27 ( 2.45)	94	-9.65 ( 2.49)	1.37 (-5.13, 7.87)	0.678	0.06 (-0.23, 0.34)	
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
	TLS risk category								NE
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	-12.42 ( 3.10)	64	-9.59 ( 3.18)	-2.83 (-11.1, 5.48)	0.502	-0.11 (-0.46, 0.24)		
high	33	-16.31 ( 3.58)	27	-13.86 ( 3.93)	-2.44 (-12.9, 7.99)	0.641	-0.12 (-0.63, 0.39)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	90	-12.85 ( 2.51)	84	-14.03 ( 2.60)	1.17 (-5.49, 7.84)	0.729	0.05 (-0.25, 0.35)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.162	
< 70 mL/min	55	-12.54 ( 3.59)	55	-8.21 ( 3.77)	-4.33 (-13.8, 5.15)	0.368	-0.16 (-0.53, 0.22)		
>= 70 mL/min	48	-11.19 ( 3.24)	43	-16.09 ( 3.37)	4.90 (-4.10,13.90)	0.283	0.22 (-0.19, 0.63)		
IGVH mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	96	-11.62 ( 2.49)	97	-10.88 ( 2.50)	-0.74 (-7.24, 5.76)	0.822	-0.03 (-0.31, 0.25)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	85	-12.29 ( 2.69)	86	-11.34 ( 2.69)	-0.96 (-7.98, 6.06)	0.788	-0.04 (-0.34, 0.26)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE	
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE		
	Del (11q)	24	-8.72 ( 4.88)	21	-3.79 ( 5.05)	-4.92 (-18.9, 9.06)	0.482	-0.21 (-0.79, 0.38)		
	Trisomy 12	21	-20.96 ( 6.15)	23	-6.17 ( 6.05)	-14.78 (-31.7, 2.12)	0.085	-0.51 (-1.11, 0.09)		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-11.19 ( 4.90)	18	-12.69 ( 5.94)	1.49 (-12.5,15.46)	0.830	0.06 (-0.55, 0.67)		
	Del (13q)	17	-21.47 ( 4.96)	23	-18.18 ( 3.99)	-3.29 (-15.5, 8.97)	0.589	-0.16 (-0.79, 0.46)		
	Serum beta2-microglobulin									0.479
	<= 3.5 mg/L	29	-11.21 ( 4.45)	29	-12.35 ( 4.09)	1.13 (-10.4,12.71)	0.845	0.05 (-0.47, 0.56)		
	> 3.5 mg/L	68	-16.29 ( 2.80)	69	-12.58 ( 2.88)	-3.72 (-10.9, 3.51)	0.311	-0.16 (-0.49, 0.18)		
	ECOG Performance Status									NE
	0	46	-5.84 ( 3.37)	45	-7.14 ( 3.35)	1.29 (-7.92,10.51)	0.781	0.06 (-0.35, 0.47)		
	1	42	-14.87 ( 4.08)	45	-10.26 ( 3.91)	-4.61 (-14.1, 4.83)	0.335	-0.17 (-0.59, 0.25)		
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE		
	Binet Stage									0.507
	Stage A	25	-6.25 ( 4.33)	19	-13.46 ( 4.90)	7.22 (-5.67,20.10)	0.264	0.33 (-0.27, 0.93)		
	Stage B	39	-14.62 ( 4.39)	37	-14.10 ( 4.40)	-0.52 (-11.6,10.52)	0.926	-0.02 (-0.47, 0.43)		
	Stage C	39	-12.93 ( 3.81)	44	-10.97 ( 3.62)	-1.95 (-12.1, 8.22)	0.703	-0.08 (-0.51, 0.35)		
	Region									NE
	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE		
	Central and Eastern Europe	31	-11.18 ( 4.26)	32	-8.32 ( 4.17)	-2.86 (-14.7, 9.02)	0.633	-0.12 (-0.61, 0.38)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE			
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE			
Western Europe	32	-15.15 ( 4.32)	32	-10.91 ( 4.25)	-4.24 (-16.1, 7.65)	0.479	-0.17 (-0.66, 0.32)			
Time from first diagnosis to randomisation									NE	
< 3 years	60	-11.72 ( 3.17)	64	-7.69 ( 3.10)	-4.04 (-12.3, 4.22)	0.336	-0.16 (-0.52, 0.19)			
>=3 and <6 years	31	-5.27 ( 4.92)	18	-16.19 ( 6.22)	10.92 (-4.13,25.96)	0.151	0.40 (-0.19, 0.98)			
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Nausea And Vomiting	Age								
	< 75 years	75	-1.56 ( 0.88)	63	-1.37 ( 0.96)	-0.19 (-2.67, 2.28)	0.878	-0.03 (-0.36, 0.31)	NE
	>= 75 years	28	NE	37	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	75	0.09 ( 1.01)	70	0.66 ( 1.04)	-0.57 (-3.32, 2.18)	0.684	-0.07 (-0.39, 0.26)	NE
	female	28	NE	30	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
	no	100	-2.18 ( 1.02)	92	-0.27 ( 1.07)	-1.90 (-4.74, 0.93)	0.188	-0.18 (-0.47, 0.10)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	-1.01 ( 1.54)	45	1.25 ( 1.58)	-2.27 (-6.37, 1.83)	0.275	-0.21 (-0.62, 0.20)	0.918
	no	55	-2.68 ( 1.37)	55	-0.71 ( 1.39)	-1.98 (-5.79, 1.83)	0.306	-0.19 (-0.57, 0.18)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	NE
	no	88	-1.73 ( 0.93)	79	-0.48 ( 0.99)	-1.25 (-3.83, 1.32)	0.339	-0.14 (-0.45, 0.16)	
	Race Group 2								
	white	94	-1.88 ( 1.07)	94	0.37 ( 1.08)	-2.26 (-5.18, 0.67)	0.130	-0.22 (-0.50, 0.07)	NE
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
TLS risk category									
low	7	NE	9	NE	NE		NE	NE	
medium	63	-3.06 ( 1.44)	64	0.08 ( 1.44)	-3.14 (-7.07, 0.79)	0.117	-0.27 (-0.62, 0.08)		
high	33	NE	27	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE	NE	
> 6	90	-2.50 ( 1.11)	84	-0.47 ( 1.15)	-2.04 (-5.11, 1.04)	0.193	-0.19 (-0.49, 0.11)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	55	-4.03 ( 1.09)	55	-2.41 ( 1.12)	-1.62 (-4.54, 1.29)	0.272	-0.20 (-0.57, 0.18)	0.678	
>= 70 mL/min	48	1.19 ( 1.34)	43	1.82 ( 1.40)	-0.62 (-4.41, 3.17)	0.745	-0.07 (-0.48, 0.34)		
IGVH mutational status									
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
unmutated	96	-1.97 ( 1.04)	97	-0.22 ( 1.04)	-1.75 (-4.57, 1.07)	0.222	-0.17 (-0.45, 0.11)		
TP53 mutation status									
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE	
unmutated	85	-2.57 ( 1.10)	86	-0.20 ( 1.10)	-2.37 (-5.37, 0.62)	0.120	-0.23 (-0.53, 0.07)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	NE	21	NE	NE		NE	NE
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	NE
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	1.21 ( 1.80)	18	-3.33 ( 2.21)	4.54 (-1.16,10.23)	0.116	0.49 (-0.13, 1.10)	
	Del (13q)	17	NE	23	NE	NE		NE	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	29	-0.56 ( 1.92)	29	-0.19 ( 1.84)	-0.38 (-5.60, 4.85)	0.886	-0.04 (-0.55, 0.48)	0.933
	> 3.5 mg/L	68	-1.39 ( 0.97)	69	-0.76 ( 0.98)	-0.62 (-3.24, 2.00)	0.639	-0.08 (-0.41, 0.26)	
	ECOG Performance Status								
	0	46	-1.27 ( 1.05)	45	-1.62 ( 1.05)	0.36 (-2.57, 3.28)	0.810	0.05 (-0.36, 0.46)	NE
	1	42	NE	45	NE	NE		NE	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
	Binet Stage								
	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	NE
Stage B	39	-2.25 ( 1.91)	37	0.12 ( 1.94)	-2.37 (-7.65, 2.91)	0.375	-0.20 (-0.65, 0.25)		
Stage C	39	-3.22 ( 1.28)	44	-2.10 ( 1.21)	-1.12 (-4.57, 2.34)	0.523	-0.14 (-0.57, 0.29)		
Region									
Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE	
Central and Eastern Europe	31	NE	32	NE	NE		NE		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE		
Western Europe	32	-1.78 ( 2.23)	32	0.72 ( 2.21)	-2.50 (-8.76, 3.75)	0.428	-0.20 (-0.69, 0.29)		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	60	-2.86 ( 1.38)	64	-0.58 ( 1.34)	-2.27 (-5.96, 1.42)	0.225	-0.21 (-0.56, 0.14)	NE	
>=3 and <6 years	31	NE	18	NE	NE		NE		
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Pain	Age								
	< 75 years	75	-0.43 ( 2.36)	63	0.54 ( 2.56)	-0.97 (-7.69, 5.75)	0.775	-0.05 (-0.38, 0.29)	0.561
	>= 75 years	29	-4.91 ( 4.44)	37	-0.65 ( 4.27)	-4.27 (-13.3, 4.78)	0.350	-0.17 (-0.66, 0.32)	
	Gender								0.462
	male	76	0.34 ( 2.16)	70	-0.35 ( 2.24)	0.69 (-5.13, 6.51)	0.815	0.04 (-0.29, 0.36)	
	female	28	-5.53 ( 4.48)	30	-1.23 ( 4.60)	-4.30 (-16.5, 7.90)	0.484	-0.17 (-0.69, 0.34)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	101	-1.41 ( 2.07)	92	0.42 ( 2.19)	-1.83 (-7.46, 3.80)	0.522	-0.09 (-0.37, 0.20)	
	B-Symptom Night Sweat								0.041
	yes	48	-0.53 ( 2.93)	45	-4.94 ( 2.98)	4.41 (-2.90, 11.72)	0.234	0.22 (-0.19, 0.62)	
	no	56	-1.81 ( 2.92)	55	4.91 ( 3.03)	-6.72 (-14.7, 1.22)	0.096	-0.30 (-0.68, 0.07)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
	no	89	-1.44 ( 2.26)	79	1.40 ( 2.41)	-2.84 (-9.01, 3.33)	0.365	-0.13 (-0.44, 0.17)	
	Race Group 2								NE
	white	95	-0.58 ( 2.14)	94	0.21 ( 2.17)	-0.79 (-6.53, 4.94)	0.785	-0.04 (-0.32, 0.25)	
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
	TLS risk category								NE
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	-3.97 ( 2.73)	64	0.57 ( 2.77)	-4.53 (-11.9, 2.83)	0.226	-0.21 (-0.55, 0.14)		
high	34	1.14 ( 2.67)	27	-2.91 ( 3.00)	4.05 (-3.87, 11.96)	0.310	0.26 (-0.25, 0.76)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	91	-0.43 ( 2.22)	84	0.14 ( 2.30)	-0.57 (-6.57, 5.44)	0.852	-0.03 (-0.32, 0.27)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.873	
< 70 mL/min	56	-1.31 ( 2.72)	55	0.12 ( 2.88)	-1.43 (-8.34, 5.49)	0.683	-0.07 (-0.44, 0.30)		
>= 70 mL/min	48	-1.87 ( 3.11)	43	-1.34 ( 3.23)	-0.53 (-9.30, 8.24)	0.905	-0.02 (-0.44, 0.39)		
IGVH mutational status								NE	
mutated	4	NE	3	NE	NE		NE		
unmutated	97	-1.83 ( 2.11)	97	0.50 ( 2.12)	-2.33 (-7.93, 3.28)	0.414	-0.11 (-0.39, 0.17)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	14	NE	NE		NE		
unmutated	86	-4.02 ( 2.14)	86	-0.73 ( 2.14)	-3.29 (-8.94, 2.37)	0.253	-0.16 (-0.46, 0.13)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Pain	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	0.38 ( 3.72)	21	3.99 ( 3.89)	-3.61 (-14.4, 7.19)	0.504	-0.20 (-0.78, 0.39)	
	Trisomy 12	21	-6.92 ( 2.81)	23	-4.00 ( 2.70)	-2.91 (-10.3, 4.50)	0.432	-0.22 (-0.82, 0.37)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	2.60 ( 4.80)	18	-5.34 ( 5.93)	7.94 (-6.85,22.73)	0.285	0.32 (-0.29, 0.93)	
	Del (13q)	18	NE	23	NE	NE		NE	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	29	-0.69 ( 4.12)	29	1.53 ( 3.94)	-2.22 (-13.5, 9.08)	0.696	-0.10 (-0.62, 0.41)	0.888
	> 3.5 mg/L	69	-1.23 ( 2.60)	69	0.06 ( 2.68)	-1.29 (-8.00, 5.42)	0.704	-0.06 (-0.39, 0.28)	
	ECOG Performance Status								
	0	47	0.76 ( 3.26)	45	5.09 ( 3.27)	-4.34 (-13.4, 4.70)	0.343	-0.19 (-0.60, 0.22)	NE
	1	42	-3.20 ( 3.16)	45	-3.49 ( 3.04)	0.30 (-7.15, 7.74)	0.937	0.01 (-0.41, 0.43)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
	Binet Stage								
	Stage A	25	-1.16 ( 4.51)	19	-3.45 ( 5.03)	2.28 (-11.2,15.75)	0.734	0.10 (-0.50, 0.70)	0.814
	Stage B	39	-3.55 ( 3.32)	37	-1.45 ( 3.32)	-2.10 (-10.6, 6.45)	0.626	-0.10 (-0.55, 0.35)	
	Stage C	40	-0.53 ( 3.48)	44	2.22 ( 3.35)	-2.75 (-12.1, 6.65)	0.562	-0.12 (-0.55, 0.31)	
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
Central and Eastern Europe	31	-8.06 ( 2.79)	32	-4.61 ( 2.73)	-3.44 (-11.2, 4.34)	0.380	-0.22 (-0.72, 0.28)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE		
Western Europe	33	1.20 ( 3.72)	32	0.86 ( 3.75)	0.34 (-10.1,10.75)	0.948	0.02 (-0.47, 0.50)		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	60	1.39 ( 2.88)	64	-0.23 ( 2.81)	1.62 (-5.92, 9.15)	0.672	0.07 (-0.28, 0.42)	NE	
>=3 and <6 years	32	NE	18	NE	NE		NE		
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Global Health Status/QoL	Number of subjects with events, n (%)	90 ( 75.6)	81 ( 70.4)
	Number of censored subjects, n (%)	29 ( 24.4)	34 ( 29.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.1, 1.2)	1.2 ( 1.1, 1.9)
	Median (95% CI)	2.2 ( 1.6, 3.0)	3.1 ( 2.3, 4.8)
	75%-ile (95% CI)	8.5 ( 5.4, NE )	NE ( 9.5, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	29.88 (21.48, 38.28)	37.27 (28.32, 46.23)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	23.54 (15.72, 31.36)	32.43 (23.68, 41.17)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	23.54 (15.72, 31.36)	27.90 (19.31, 36.50)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	23.54 (15.72, 31.36)	26.51 (17.92, 35.10)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	22.15 (14.34, 29.97)	26.51 (17.92, 35.10)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.267	
	95% CI	0.924, 1.739	
	p-value	0.1473	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.233	
	95% CI	0.913, 1.666	
	p-value	0.1766	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Physical Functioning	Number of subjects with events, n (%)	64 ( 53.8)	66 ( 57.4)
	Number of censored subjects, n (%)	55 ( 46.2)	49 ( 42.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.4, 2.9)	2.0 ( 1.4, 2.9)
	Median (95% CI)	7.0 ( 4.5, NE )	8.5 ( 3.9, 25.7)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	52.09 (42.90, 61.27)	52.13 (42.88, 61.38)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	45.60 (36.40, 54.81)	45.36 (36.05, 54.67)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.65 (35.45, 53.86)	41.02 (31.67, 50.36)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.65 (35.45, 53.86)	41.02 (31.67, 50.36)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.11 (33.75, 52.48)	38.61 (28.69, 48.52)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.956	
	95% CI	0.669, 1.366	
p-value	0.7979		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.936		
95% CI	0.664, 1.321		
p-value	0.7065		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Role Functioning	Number of subjects with events, n (%)	66 ( 55.5)	67 ( 58.3)
	Number of censored subjects, n (%)	53 ( 44.5)	48 ( 41.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.8)	1.1 ( 1.1, 1.4)
	Median (95% CI)	2.9 ( 1.9, NE )	3.2 ( 2.0, 21.2)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	43.95 (34.89, 53.01)	41.82 (32.71, 50.92)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	43.05 (34.01, 52.09)	41.82 (32.71, 50.92)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	43.05 (34.01, 52.09)	41.82 (32.71, 50.92)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	43.05 (34.01, 52.09)	40.37 (31.15, 49.60)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.05 (34.01, 52.09)	40.37 (31.15, 49.60)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.032	
	95% CI	0.721, 1.475	
	p-value	0.8727	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.944	
	95% CI	0.672, 1.326	
	p-value	0.7353	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Emotional Functioning	Number of subjects with events, n (%)	64 ( 53.8)	54 ( 47.0)
	Number of censored subjects, n (%)	55 ( 46.2)	61 ( 53.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.5 ( 1.1, 2.1)	1.4 ( 1.2, 2.0)
	Median (95% CI)	9.0 ( 3.3, NE )	NE ( 3.7, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	52.04 (42.95, 61.13)	57.08 (47.99, 66.18)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	47.49 (38.36, 56.62)	52.29 (43.04, 61.54)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	46.58 (37.45, 55.70)	52.29 (43.04, 61.54)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	45.63 (36.50, 54.75)	52.29 (43.04, 61.54)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.94 (34.56, 53.31)	52.29 (43.04, 61.54)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.172	
	95% CI	0.809, 1.696	
p-value	0.3959		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.174		
95% CI	0.817, 1.687		
p-value	0.3911		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Cognitive Functioning	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 43.7)	54 ( 47.0)
	Number of censored subjects, n (%)	67 ( 56.3)	61 ( 53.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 2.8)	2.0 ( 1.4, 2.8)
	Median (95% CI)	NE ( 3.4, NE )	NE ( 4.0, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	56.79 (47.85, 65.74)	55.19 (46.04, 64.34)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	56.79 (47.85, 65.74)	53.34 (44.14, 62.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	55.89 (46.92, 64.87)	52.29 (43.05, 61.53)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	55.89 (46.92, 64.87)	52.29 (43.05, 61.53)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	55.89 (46.92, 64.87)	52.29 (43.05, 61.53)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.942	
	95% CI	0.639, 1.389	
p-value	0.7406		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.943		
95% CI	0.644, 1.380		
p-value	0.7537		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Social Functioning	Number of subjects with events, n (%)	60 ( 50.4)	51 ( 44.3)
	Number of censored subjects, n (%)	59 ( 49.6)	64 ( 55.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.2, 1.9)	2.0 ( 1.2, 2.9)
	Median (95% CI)	10.8 ( 3.8, NE )	NE ( 5.3, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	55.04 (46.04, 64.03)	57.85 (48.77, 66.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	48.82 (39.74, 57.90)	56.02 (46.87, 65.16)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	48.82 (39.74, 57.90)	56.02 (46.87, 65.16)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	48.82 (39.74, 57.90)	54.85 (45.61, 64.09)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.82 (39.74, 57.90)	54.85 (45.61, 64.09)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.317	
	95% CI	0.896, 1.935	
p-value	0.1598		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.208		
95% CI	0.832, 1.756		
p-value	0.3212		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Appetite Loss	Number of subjects with events, n (%)	40 ( 33.6)	40 ( 34.8)
	Number of censored subjects, n (%)	79 ( 66.4)	75 ( 65.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.2, 4.5)	2.0 ( 1.2, 7.2)
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	66.45 (57.74, 75.16)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	64.58 (55.74, 73.42)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	64.58 (55.74, 73.42)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	64.58 (55.74, 73.42)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	64.58 (55.74, 73.42)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.044	
	95% CI	0.666, 1.636	
p-value	0.8399		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.019		
95% CI	0.657, 1.579		
p-value	0.9371		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Constipation		
Number of subjects with events, n (%)	28 ( 23.5)	26 ( 22.6)
Number of censored subjects, n (%)	91 ( 76.5)	89 ( 77.4)
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 3.9, NE )	NE ( 3.0, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	80.29 (73.06, 87.51)	79.78 (72.39, 87.16)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	76.64 (68.90, 84.37)	77.93 (70.29, 85.58)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	76.64 (68.90, 84.37)	77.93 (70.29, 85.58)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	75.63 (67.75, 83.51)	76.52 (68.52, 84.51)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	75.63 (67.75, 83.51)	76.52 (68.52, 84.51)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.034	
95% CI	0.603, 1.775	
p-value	0.9019	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.025	
95% CI	0.601, 1.749	
p-value	0.9248	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to ≥=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 16.8)	26 ( 22.6)
	Number of censored subjects, n (%)	99 ( 83.2)	89 ( 77.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( 2.2, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	85.55 (79.20, 91.91)	77.93 (70.29, 85.58)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	82.88 (76.04, 89.72)	76.98 (69.21, 84.76)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	82.88 (76.04, 89.72)	76.98 (69.21, 84.76)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	82.88 (76.04, 89.72)	76.98 (69.21, 84.76)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	82.88 (76.04, 89.72)	76.98 (69.21, 84.76)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.766	
	95% CI	0.425, 1.377	
	p-value	0.3754	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.738	
	95% CI	0.412, 1.322	
	p-value	0.3047	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	61 ( 51.3)	55 ( 47.8)
	Number of censored subjects, n (%)	58 ( 48.7)	60 ( 52.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.1, 1.9)	1.9 ( 1.2, 2.9)
	Median (95% CI)	7.6 ( 3.0, NE )	NE ( 3.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	52.58 (43.47, 61.68)	54.79 (45.59, 64.00)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	48.12 (38.99, 57.26)	51.99 (42.73, 61.25)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	47.23 (38.10, 56.36)	50.83 (41.51, 60.16)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	47.23 (38.10, 56.36)	50.83 (41.51, 60.16)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	47.23 (38.10, 56.36)	50.83 (41.51, 60.16)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.151	
	95% CI	0.792, 1.672	
p-value	0.4746		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.129		
95% CI	0.784, 1.626		
p-value	0.5220		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	99 ( 83.2)	89 ( 77.4)
	Number of censored subjects, n (%)	20 ( 16.8)	26 ( 22.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.2)	1.1 ( 1.1, 1.2)
	Median (95% CI)	1.9 ( 1.4, 2.1)	1.9 ( 1.5, 3.0)
	75%-ile (95% CI)	3.8 ( 2.6, 7.4)	6.6 ( 4.1, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	19.43 (12.14, 26.73)	25.16 (17.04, 33.27)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	15.73 (8.984, 22.48)	21.13 (13.42, 28.84)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	14.81 (8.216, 21.39)	20.12 (12.53, 27.72)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	14.81 (8.216, 21.39)	20.12 (12.53, 27.72)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	11.84 (4.446, 19.24)	20.12 (12.53, 27.72)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.164	
	95% CI	0.860, 1.574	
p-value	0.3329		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.209		
95% CI	0.907, 1.611		
p-value	0.1990		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Financial Difficulties	Number of subjects with events, n (%)	29 ( 24.4)	22 ( 19.1)
	Number of censored subjects, n (%)	90 ( 75.6)	93 ( 80.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	24.0 ( 2.9, NE )	NE ( 7.2, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	81.23 (74.15, 88.30)	82.96 (75.97, 89.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	80.31 (73.10, 87.53)	82.03 (74.89, 89.17)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	79.35 (71.97, 86.72)	82.03 (74.89, 89.17)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	74.19 (66.02, 82.36)	79.26 (71.40, 87.13)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	74.19 (66.02, 82.36)	79.26 (71.40, 87.13)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.225	
	95% CI	0.682, 2.201	
	p-value	0.5055	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.270		
95% CI	0.729, 2.212		
p-value	0.4009		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	70 ( 58.8)	56 ( 48.7)
	Number of censored subjects, n (%)	49 ( 41.2)	59 ( 51.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.5)	1.9 ( 1.5, 2.9)
	Median (95% CI)	3.0 ( 2.0, 14.0)	21.5 ( 3.7, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	43.95 (34.88, 53.01)	53.20 (43.99, 62.41)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	42.15 (33.13, 51.18)	51.28 (42.03, 60.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	40.30 (31.31, 49.28)	51.28 (42.03, 60.53)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	40.30 (31.31, 49.28)	49.78 (40.34, 59.21)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	38.38 (29.07, 47.69)	49.78 (40.34, 59.21)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.441	
	95% CI	1.007, 2.064	
p-value	0.0472		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.441		
95% CI	1.014, 2.049		
p-value	0.0423		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Nausea And Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 17.6)	16 ( 13.9)
	Number of censored subjects, n (%)	98 ( 82.4)	99 ( 86.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE (11.1, NE )	NE ( NE , NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	82.86 (76.02, 89.70)	85.99 (79.62, 92.36)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.95 (74.96, 88.95)	85.99 (79.62, 92.36)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.95 (74.96, 88.95)	85.99 (79.62, 92.36)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	81.95 (74.96, 88.95)	85.99 (79.62, 92.36)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	81.95 (74.96, 88.95)	85.99 (79.62, 92.36)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.368	
	95% CI	0.709, 2.641	
p-value	0.3436		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.313		
95% CI	0.685, 2.516		
p-value	0.4081		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Pain	Number of subjects with events, n (%)	54 ( 45.4)	46 ( 40.0)
	Number of censored subjects, n (%)	65 ( 54.6)	69 ( 60.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.7)	1.9 ( 1.2, 2.8)
	Median (95% CI)	NE ( 3.3, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	57.66 (48.74, 66.58)	61.26 (52.29, 70.23)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.13 (45.11, 63.14)	59.43 (50.38, 68.49)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	54.13 (45.11, 63.14)	59.43 (50.38, 68.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	54.13 (45.11, 63.14)	59.43 (50.38, 68.49)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	54.13 (45.11, 63.14)	59.43 (50.38, 68.49)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.374	
	95% CI	0.912, 2.071	
	p-value	0.1178	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.243		
95% CI	0.839, 1.842		
p-value	0.2824		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

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

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoI	Age							0.9331
	< 75 years	62/ 83 ( 74.7)	2.8 ( 1.9, 5.4)	46/ 72 ( 63.9)	3.7 ( 2.5, 9.5)	1.30 (0.89, 1.91)	0.1723	
	>= 75 years	28/ 36 ( 77.8)	1.9 ( 1.2, 2.5)	35/ 43 ( 81.4)	2.8 ( 1.9, 4.8)	1.28 (0.78, 2.12)	0.3432	
	Gender							0.7556
	male	63/ 85 ( 74.1)	2.3 ( 1.9, 3.9)	56/ 80 ( 70.0)	3.7 ( 2.0, 5.1)	1.19 (0.83, 1.70)	0.3507	
	female	27/ 34 ( 79.4)	1.7 ( 1.1, 3.8)	25/ 35 ( 71.4)	2.9 ( 1.9, 9.5)	1.34 (0.77, 2.31)	0.2992	
B-Symptom Fever	yes	2/ 4 ( 50.0)	7.9 ( 3.8, NE )	7/ 9 ( 77.8)	3.1 ( 1.0, 9.5)	0.44 (0.09, 2.16)	0.3033	0.2042
	no	88/115 ( 76.5)	2.0 ( 1.6, 2.8)	74/106 ( 69.8)	3.7 ( 2.3, 4.9)	1.29 (0.95, 1.76)	0.1092	
B-Symptom Night Sweat	yes	46/ 56 ( 82.1)	1.9 ( 1.1, 4.9)	39/ 53 ( 73.6)	2.3 ( 1.2, 4.4)	1.18 (0.77, 1.81)	0.4857	0.9291
	no	44/ 63 ( 69.8)	2.6 ( 1.9, 3.2)	42/ 62 ( 67.7)	4.7 ( 2.8, 12.5)	1.27 (0.83, 1.94)	0.2670	
B-Symptom Weight Loss	yes	15/ 18 ( 83.3)	2.0 ( 1.1, 3.2)	21/ 25 ( 84.0)	2.1 ( 1.1, 5.4)	0.95 (0.49, 1.85)	0.9114	0.4089
	no	75/101 ( 74.3)	2.3 ( 1.6, 3.9)	60/ 90 ( 66.7)	3.9 ( 2.8, 5.1)	1.34 (0.95, 1.88)	0.0922	
Race Group 2	white	83/108 ( 76.9)	2.0 ( 1.5, 2.8)	76/107 ( 71.0)	3.7 ( 2.7, 4.8)	1.27 (0.93, 1.73)	0.1397	0.9731
	non-white	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.2, 4.9)	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE	
TLS risk category	low	5/ 10 ( 50.0)	28.4 ( 1.9, 30.3)	11/ 12 ( 91.7)	2.9 ( 1.9, 3.7)	0.22 (0.06, 0.82)	0.0147	0.0542
	medium	54/ 71 ( 76.1)	2.5 ( 1.3, 4.2)	49/ 74 ( 66.2)	3.9 ( 2.0, 9.5)	1.31 (0.89, 1.94)	0.1706	
	high	31/ 38 ( 81.6)	1.9 ( 1.2, 3.0)	21/ 29 ( 72.4)	3.7 ( 2.0, 6.6)	1.60 (0.92, 2.80)	0.0937	
CIRS-Score	<= 6	9/ 16 ( 56.3)	5.6 ( 1.9, NE )	14/ 18 ( 77.8)	2.8 ( 2.0, 12.5)	0.75 (0.32, 1.73)	0.4921	0.1966
	> 6	81/103 ( 78.6)	2.0 ( 1.4, 2.6)	67/ 97 ( 69.1)	3.7 ( 2.1, 5.1)	1.32 (0.96, 1.83)	0.0918	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	52/ 66 ( 78.8)	2.6 ( 1.9, 4.9)	50/ 62 ( 80.6)	2.9 ( 2.3, 4.7)	1.02 (0.69, 1.51)	0.8990	0.1598
	>= 70 mL/min	38/ 53 ( 71.7)	1.9 ( 1.2, 2.8)	29/ 50 ( 58.0)	6.6 ( 2.0, NE )	1.55 (0.96, 2.52)	0.0749	
IGVH mutational status	mutated	4/ 4 (100.0)	1.8 ( 1.1, 2.3)	3/ 4 ( 75.0)	7.2 ( 1.1, NE )	2.33 (0.42, 13.0)	0.3703	0.3670
	unmutated	84/112 ( 75.0)	2.1 ( 1.6, 3.2)	78/111 ( 70.3)	3.1 ( 2.5, 4.8)	1.21 (0.89, 1.64)	0.2384	
TP53 mutation status	mutated	15/ 19 ( 78.9)	1.9 ( 1.1, 5.6)	12/ 17 ( 70.6)	4.4 ( 1.4, 12.9)	1.33 (0.62, 2.84)	0.4712	0.8173
	unmutated	74/ 99 ( 74.7)	2.5 ( 1.9, 3.8)	69/ 98 ( 70.4)	3.1 ( 2.3, 4.9)	1.21 (0.87, 1.68)	0.2614	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	12/ 14 ( 85.7)	1.3 ( 1.1, 2.6)	8/ 12 ( 66.7)	2.3 ( 1.4, NE )	1.91 ( 0.77, 4.70)	0.1511	0.3336	
	Del (11q)	22/ 27 ( 81.5)	1.9 ( 1.1, 3.0)	18/ 27 ( 66.7)	2.8 ( 1.1, 18.5)	1.47 ( 0.79, 2.76)	0.2236		
	Trisomy 12	19/ 25 ( 76.0)	3.0 ( 1.6, 26.5)	15/ 24 ( 62.5)	4.8 ( 2.9, NE )	1.35 ( 0.67, 2.69)	0.3995		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	21/ 31 ( 67.7)	5.4 ( 2.6, 8.5)	16/ 20 ( 80.0)	2.7 ( 1.1, 5.1)	0.68 ( 0.35, 1.31)	0.2430		
	12/Del(13q)	13/ 19 ( 68.4)	1.3 ( 1.1, 2.3)	19/ 26 ( 73.1)	2.9 ( 1.9, 12.5)	1.28 ( 0.63, 2.60)	0.5089		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	25/ 33 ( 75.8)	2.5 ( 1.1, 5.6)	21/ 36 ( 58.3)	4.8 ( 1.2, NE )	1.54 ( 0.86, 2.75)	0.1494		0.4520
	> 3.5 mg/L	61/ 79 ( 77.2)	2.0 ( 1.4, 2.8)	57/ 76 ( 75.0)	3.7 ( 2.7, 4.8)	1.24 ( 0.86, 1.78)	0.2572		
	ECOG Performance Status								
	0	35/ 53 ( 66.0)	3.9 ( 1.9, 8.1)	34/ 52 ( 65.4)	4.8 ( 2.9, 17.0)	1.09 ( 0.68, 1.75)	0.7304		0.3851
	1	40/ 48 ( 83.3)	1.6 ( 1.1, 2.6)	38/ 53 ( 71.7)	2.7 ( 1.9, 4.1)	1.49 ( 0.96, 2.33)	0.0775		
	>=2	15/ 18 ( 83.3)	2.1 ( 1.0, 4.9)	9/ 10 ( 90.0)	2.3 ( 1.1, 5.4)	0.81 ( 0.35, 1.92)	0.6136		
	Binet Stage								
	Stage A	19/ 26 ( 73.1)	5.2 ( 2.5, 7.9)	15/ 21 ( 71.4)	1.9 ( 1.1, 4.2)	0.78 ( 0.40, 1.55)	0.4818		0.1388
	Stage B	35/ 49 ( 71.4)	2.0 ( 1.2, 3.0)	33/ 46 ( 71.7)	3.7 ( 2.0, 6.6)	1.12 ( 0.70, 1.81)	0.6579		
	Stage C	36/ 44 ( 81.8)	1.5 ( 1.2, 3.2)	33/ 48 ( 68.8)	4.1 ( 2.7, 10.7)	1.80 ( 1.12, 2.89)	0.0141		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	20/ 23 ( 87.0)	1.5 ( 1.2, 2.3)	15/ 20 ( 75.0)	4.5 ( 2.0, 10.7)	1.82 ( 0.92, 3.58)	0.0778		0.0468
	Central and Eastern Europe	27/ 37 ( 73.0)	2.1 ( 1.6, 5.4)	29/ 36 ( 80.6)	2.1 ( 1.2, 3.1)	0.92 ( 0.55, 1.56)	0.7579		
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	2.2 ( 1.1, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.1, NE )	2.30 ( 0.57, 9.35)	0.2221		
US/Canada/Central America	10/ 11 ( 90.9)	1.3 ( 1.1, 3.0)	4/ 10 ( 40.0)	17.0 ( 5.1, NE )	4.20 ( 1.28, 13.8)	0.0109			
Western Europe	27/ 40 ( 67.5)	3.8 ( 2.3, 8.5)	30/ 42 ( 71.4)	2.9 ( 1.9, 9.5)	0.88 ( 0.52, 1.48)	0.6076			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	56/ 69 ( 81.2)	2.1 ( 1.4, 3.8)	56/ 75 ( 74.7)	2.9 ( 2.1, 4.7)	1.19 ( 0.82, 1.73)	0.3564	0.0677		
>=3 and <6 years	22/ 36 ( 61.1)	2.6 ( 1.9, NE )	14/ 22 ( 63.6)	2.0 ( 1.2, NE )	0.89 ( 0.45, 1.73)	0.7318			
>= 6 years	12/ 14 ( 85.7)	1.2 ( 1.0, 2.8)	11/ 18 ( 61.1)	9.8 ( 4.1, NE )	3.04 ( 1.30, 7.13)	0.0077			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Age							
	< 75 years	44/ 83 ( 53.0)	7.7 ( 4.8, NE )	37/ 72 ( 51.4)	12.2 ( 3.9, NE )	1.04 (0.67, 1.61)	0.8653	0.5119
>= 75 years	20/ 36 ( 55.6)	4.7 ( 3.0, NE )	29/ 43 ( 67.4)	5.1 ( 2.7, 10.4)	0.84 (0.47, 1.48)	0.5516		
	Gender							
	male	40/ 85 ( 47.1)	NE ( 5.7, NE )	45/ 80 ( 56.3)	8.5 ( 3.9, NE )	0.80 (0.52, 1.23)	0.3087	0.1401
female	24/ 34 ( 70.6)	3.4 ( 1.5, 6.2)	21/ 35 ( 60.0)	6.6 ( 2.1, NE )	1.33 (0.74, 2.40)	0.3421		
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	7/ 9 ( 77.8)	3.9 ( 3.1, 10.4)	0.30 (0.04, 2.45)	0.2312	0.3042
no	63/115 ( 54.8)	6.4 ( 4.5, NE )	59/106 ( 55.7)	8.6 ( 4.2, NE )	0.99 (0.69, 1.41)	0.9514		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	34/ 56 ( 60.7)	4.8 ( 2.3, 26.0)	30/ 53 ( 56.6)	7.8 ( 3.8, NE )	1.14 (0.70, 1.86)	0.6055	0.2872
no	30/ 63 ( 47.6)	15.8 ( 5.0, NE )	36/ 62 ( 58.1)	8.5 ( 3.0, NE )	0.78 (0.48, 1.26)	0.3135		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	14/ 18 ( 77.8)	2.9 ( 1.4, 5.0)	18/ 25 ( 72.0)	2.9 ( 2.0, 10.4)	1.12 (0.56, 2.26)	0.7436	0.6566
no	50/101 ( 49.5)	9.5 ( 5.5, NE )	48/ 90 ( 53.3)	12.2 ( 4.2, NE )	0.94 (0.63, 1.39)	0.7421		
	Race Group 2							
	white	59/108 ( 54.6)	6.2 ( 3.7, NE )	60/107 ( 56.1)	9.3 ( 4.2, NE )	1.02 (0.71, 1.46)	0.9126	0.6235
non-white	3/ 3 (100.0)	7.9 ( 3.9, 15.8)	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 3.1, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835		
	TLS risk category							
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.0, NE )	8/ 12 ( 66.7)	2.9 ( 1.1, NE )	0.34 (0.09, 1.27)	0.0899	0.2560
	medium	39/ 71 ( 54.9)	7.0 ( 3.9, NE )	41/ 74 ( 55.4)	9.3 ( 4.6, NE )	1.00 (0.65, 1.56)	0.9852	
high	22/ 38 ( 57.9)	5.4 ( 2.0, NE )	17/ 29 ( 58.6)	4.2 ( 2.2, NE )	1.05 (0.56, 1.98)	0.8786		
	CIRS-Score							
	<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 1.9, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.1, NE )	0.67 (0.20, 2.23)	0.5041	0.5412
> 6	60/103 ( 58.3)	5.7 ( 3.9, 26.0)	58/ 97 ( 59.8)	5.8 ( 3.2, 14.6)	0.95 (0.66, 1.36)	0.7622		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	36/ 66 ( 54.5)	7.6 ( 3.8, NE )	34/ 62 ( 54.8)	9.3 ( 4.2, NE )	1.07 (0.67, 1.72)	0.7616	0.5016
>= 70 mL/min	28/ 53 ( 52.8)	6.2 ( 3.0, NE )	29/ 50 ( 58.0)	8.6 ( 2.7, NE )	0.84 (0.50, 1.41)	0.5091		
	IGVH mutational status							
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.1, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	2.50 (0.40, 15.4)	0.3091	0.2610
unmutated	59/112 ( 52.7)	7.6 ( 4.7, NE )	64/111 ( 57.7)	8.5 ( 3.8, 25.7)	0.89 (0.63, 1.27)	0.5336		
	TP53 mutation status							
	mutated	13/ 19 ( 68.4)	4.8 ( 1.9, NE )	9/ 17 ( 52.9)	9.3 ( 5.6, NE )	1.81 (0.77, 4.26)	0.1646	0.1773
unmutated	51/ 99 ( 51.5)	7.9 ( 4.5, NE )	57/ 98 ( 58.2)	7.8 ( 3.1, 25.7)	0.85 (0.58, 1.24)	0.4018		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.1122
	Del (17p)	12/ 14 ( 85.7)	4.2 ( 1.2, 6.2)	7/ 12 ( 58.3)	5.6 ( 1.4, NE )	1.68 ( 0.65, 4.33)	0.2725	
	Del (11q)	16/ 27 ( 59.3)	7.0 ( 1.9, NE )	14/ 27 ( 51.9)	14.6 ( 4.2, NE )	1.37 ( 0.67, 2.82)	0.3886	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 4.7, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 3.0, NE )	0.95 ( 0.41, 2.19)	0.9099	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	13/ 31 ( 41.9)	NE ( 4.5, NE )	15/ 20 ( 75.0)	2.9 ( 1.9, 8.5)	0.39 ( 0.18, 0.82)	0.0107	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	11/ 19 ( 57.9)	2.3 ( 1.3, NE )	15/ 26 ( 57.7)	5.4 ( 2.0, NE )	1.26 ( 0.58, 2.75)	0.5586	
	Serum beta2-microglobulin							0.5840
	<= 3.5 mg/L	19/ 33 ( 57.6)	6.4 ( 4.7, NE )	18/ 36 ( 50.0)	12.2 ( 2.3, NE )	1.08 ( 0.57, 2.07)	0.7979	
	> 3.5 mg/L	41/ 79 ( 51.9)	7.6 ( 3.7, NE )	46/ 76 ( 60.5)	6.6 ( 3.2, 14.6)	0.88 ( 0.58, 1.35)	0.5614	
	ECOG Performance Status							0.5712
	0	20/ 53 ( 37.7)	NE ( 5.5, NE )	25/ 52 ( 48.1)	25.7 ( 4.2, NE )	0.75 ( 0.42, 1.36)	0.3445	
	1	30/ 48 ( 62.5)	5.7 ( 3.0, 9.5)	34/ 53 ( 64.2)	5.6 ( 2.7, 12.2)	0.99 ( 0.61, 1.63)	0.9806	
	>=2	14/ 18 ( 77.8)	2.1 ( 1.9, 15.8)	7/ 10 ( 70.0)	3.8 ( 1.4, NE )	1.35 ( 0.54, 3.36)	0.5188	
	Binet Stage							0.0095
	Stage A	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 9.5, NE )	15/ 21 ( 71.4)	4.2 ( 1.6, 12.2)	0.34 ( 0.15, 0.78)	0.0076	
	Stage B	25/ 49 ( 51.0)	7.6 ( 3.0, NE )	25/ 46 ( 54.3)	10.4 ( 2.9, NE )	0.91 ( 0.52, 1.59)	0.7492	
	Stage C	29/ 44 ( 65.9)	3.7 ( 1.9, 6.2)	26/ 48 ( 54.2)	14.6 ( 4.2, NE )	1.60 ( 0.94, 2.71)	0.0820	
	Region							0.3649
	Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)	5.4 ( 2.1, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 3.0, NE )	1.47 ( 0.64, 3.40)	0.3653	
Central and Eastern Europe	23/ 37 ( 62.2)	2.9 ( 1.9, 26.0)	22/ 36 ( 61.1)	6.1 ( 3.1, NE )	1.20 ( 0.67, 2.16)	0.5506		
Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	5/ 7 ( 71.4)	2.9 ( 1.1, NE )	0.44 ( 0.11, 1.79)	0.2398		
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 3.0, NE )	5/ 10 ( 50.0)	8.6 ( 5.1, NE )	1.03 ( 0.30, 3.55)	0.9677		
Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 5.0, NE )	25/ 42 ( 59.5)	9.3 ( 2.7, 25.7)	0.65 ( 0.35, 1.19)	0.1623		
Time from first diagnosis to randomisation							0.6028	
< 3 years	38/ 69 ( 55.1)	7.7 ( 3.7, NE )	42/ 75 ( 56.0)	10.4 ( 3.8, NE )	0.94 ( 0.61, 1.46)	0.7820		
>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	7.0 ( 2.1, NE )	15/ 22 ( 68.2)	5.4 ( 2.0, NE )	0.74 ( 0.37, 1.47)	0.3847		
>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	6.4 ( 1.5, NE )	9/ 18 ( 50.0)	14.6 ( 3.1, NE )	1.30 ( 0.50, 3.36)	0.6001		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Age							0.8431
	< 75 years	46/ 83 ( 55.4)	2.8 ( 1.9, NE )	43/ 72 ( 59.7)	3.0 ( 1.7, NE )	0.91 ( 0.60, 1.38)	0.6455	
	>= 75 years	20/ 36 ( 55.6)	3.9 ( 2.3, NE )	24/ 43 ( 55.8)	3.7 ( 2.0, NE )	0.99 ( 0.54, 1.79)	0.9611	
	Gender							0.7479
	male	45/ 85 ( 52.9)	3.0 ( 2.0, NE )	46/ 80 ( 57.5)	3.6 ( 1.8, NE )	0.91 ( 0.60, 1.37)	0.6309	
	female	21/ 34 ( 61.8)	2.8 ( 1.7, NE )	21/ 35 ( 60.0)	3.0 ( 1.9, NE )	1.04 ( 0.57, 1.90)	0.9186	
	B-Symptom Fever							0.1714
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	8/ 9 ( 88.9)	1.4 ( 1.0, 3.0)	0.23 ( 0.03, 1.87)	0.1359	
	no	65/115 ( 56.5)	2.9 ( 1.9, NE )	59/106 ( 55.7)	3.7 ( 2.0, NE )	1.02 ( 0.72, 1.46)	0.8991	
	B-Symptom Night Sweat							0.4363
	yes	36/ 56 ( 64.3)	1.9 ( 1.5, 3.8)	32/ 53 ( 60.4)	2.9 ( 1.2, NE )	1.08 ( 0.67, 1.73)	0.7706	
	no	30/ 63 ( 47.6)	NE ( 2.6, NE )	35/ 62 ( 56.5)	4.0 ( 2.9, NE )	0.82 ( 0.50, 1.33)	0.4133	
	B-Symptom Weight Loss							0.9348
	yes	13/ 18 ( 72.2)	2.1 ( 1.3, 3.9)	18/ 25 ( 72.0)	2.9 ( 1.4, 4.9)	0.99 ( 0.49, 2.03)	0.9824	
	no	53/101 ( 52.5)	3.8 ( 2.0, NE )	49/ 90 ( 54.4)	3.8 ( 2.0, NE )	0.96 ( 0.65, 1.42)	0.8431	
	Race Group 2							0.7905
	white	64/108 ( 59.3)	2.6 ( 1.9, 4.3)	60/107 ( 56.1)	3.4 ( 2.2, NE )	1.10 ( 0.77, 1.57)	0.5925	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	6.0 ( 1.7, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 3.8, NE )	1.41 ( 0.12, 15.8)	0.7822	
	TLS risk category							0.2841
	low	5/ 10 ( 50.0)	2.8 ( 1.9, NE )	10/ 12 ( 83.3)	1.7 ( 1.1, 3.7)	0.46 ( 0.16, 1.36)	0.1560	
	medium	37/ 71 ( 52.1)	4.3 ( 2.3, NE )	41/ 74 ( 55.4)	4.0 ( 2.0, NE )	0.91 ( 0.58, 1.41)	0.6673	
	high	24/ 38 ( 63.2)	1.9 ( 1.2, NE )	16/ 29 ( 55.2)	3.0 ( 1.4, NE )	1.26 ( 0.67, 2.38)	0.4683	
	CIRS-Score							0.6264
	<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE, NE )	1.23 ( 0.31, 4.93)	0.7673	
	> 6	62/103 ( 60.2)	2.4 ( 1.9, 4.7)	63/ 97 ( 64.9)	2.9 ( 1.7, 4.0)	0.88 ( 0.62, 1.26)	0.4899	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8526
	< 70 mL/min	33/ 66 ( 50.0)	4.7 ( 2.6, NE )	32/ 62 ( 51.6)	4.2 ( 2.9, NE )	0.98 ( 0.60, 1.59)	0.9430	
	>= 70 mL/min	33/ 53 ( 62.3)	2.0 ( 1.3, NE )	33/ 50 ( 66.0)	1.9 ( 1.2, 4.8)	0.91 ( 0.56, 1.48)	0.6971	
	IGVH mutational status							0.1636
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 1.1, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.2, NE )	5.79 ( 0.57, 59.2)	0.1107	
	unmutated	61/112 ( 54.5)	3.0 ( 1.9, NE )	66/111 ( 59.5)	3.0 ( 2.0, 4.9)	0.89 ( 0.63, 1.26)	0.4983	
	TP53 mutation status							0.1585
	mutated	11/ 19 ( 57.9)	2.3 ( 1.2, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 2.9, NE )	1.82 ( 0.70, 4.70)	0.2121	
	unmutated	54/ 99 ( 54.5)	3.0 ( 1.9, NE )	60/ 98 ( 61.2)	2.9 ( 1.8, 4.9)	0.84 ( 0.58, 1.22)	0.3641	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	9/ 14 ( 64.3)	1.7 ( 1.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	3.0 ( 1.2, NE )	1.28 ( 0.48, 3.44)	0.6272	0.7531	
		Del (11q)	15/ 27 ( 55.6)	3.0 ( 1.9, NE )	18/ 27 ( 66.7)	2.2 ( 1.1, NE )	0.69 ( 0.35, 1.37)	0.2849		
		Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 2.1, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 2.9, NE )	0.94 ( 0.42, 2.10)	0.8865		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	17/ 31 ( 54.8)	2.9 ( 1.2, NE )	12/ 20 ( 60.0)	3.2 ( 1.1, NE )	0.86 ( 0.41, 1.80)	0.6893		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	12/ 19 ( 63.2)	1.9 ( 1.2, NE )	16/ 26 ( 61.5)	2.4 ( 1.7, NE )	1.26 ( 0.59, 2.67)	0.5371		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	24/ 33 ( 72.7)	1.9 ( 1.2, 3.0)	22/ 36 ( 61.1)	1.2 ( 1.1, NE )	1.17 ( 0.66, 2.09)	0.5860		0.3517
		> 3.5 mg/L	38/ 79 ( 48.1)	NE ( 2.3, NE )	43/ 76 ( 56.6)	3.6 ( 2.9, NE )	0.84 ( 0.55, 1.31)	0.4449		
	ECOG Performance Status									
	0	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 2.8, NE )	25/ 52 ( 48.1)	NE ( 2.9, NE )	0.89 ( 0.50, 1.56)	0.6744	0.7288		
	1	30/ 48 ( 62.5)	1.9 ( 1.2, NE )	33/ 53 ( 62.3)	2.9 ( 1.4, 21.2)	1.02 ( 0.62, 1.67)	0.9517			
	>=2	13/ 18 ( 72.2)	2.6 ( 1.9, 3.9)	9/ 10 ( 90.0)	1.7 ( 1.1, 3.7)	0.71 ( 0.30, 1.66)	0.4158			
	Binet Stage									
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	15/ 21 ( 71.4)	1.6 ( 1.0, 3.8)	0.48 ( 0.23, 1.00)	0.0471	0.0475		
	Stage B	26/ 49 ( 53.1)	3.0 ( 1.9, NE )	26/ 46 ( 56.5)	3.2 ( 1.4, NE )	0.89 ( 0.52, 1.53)	0.6634			
	Stage C	27/ 44 ( 61.4)	1.9 ( 1.3, NE )	26/ 48 ( 54.2)	4.6 ( 2.0, NE )	1.49 ( 0.87, 2.55)	0.1496			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	2.3 ( 1.5, NE )	11/ 20 ( 55.0)	2.9 ( 1.2, NE )	1.15 ( 0.53, 2.51)	0.7220	0.6967		
	Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	2.8 ( 1.9, NE )	21/ 36 ( 58.3)	2.9 ( 1.1, NE )	1.02 ( 0.56, 1.85)	0.9518			
	Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	6/ 7 ( 85.7)	3.0 ( 1.2, 21.2)	0.36 ( 0.09, 1.47)	0.1352			
	US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	2.0 ( 1.3, NE )	7/ 10 ( 70.0)	2.7 ( 1.1, NE )	0.74 ( 0.25, 2.20)	0.5849			
	Western Europe	20/ 40 ( 50.0)	3.0 ( 2.1, NE )	22/ 42 ( 52.4)	4.2 ( 2.0, NE )	1.00 ( 0.54, 1.83)	0.9781			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	40/ 69 ( 58.0)	2.8 ( 1.9, NE )	46/ 75 ( 61.3)	2.9 ( 1.8, 4.9)	0.88 ( 0.58, 1.35)	0.5541	0.5824		
	>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 1.7, NE )	12/ 22 ( 54.5)	3.9 ( 1.2, NE )	0.91 ( 0.44, 1.91)	0.8024			
	>= 6 years	9/ 14 ( 64.3)	3.0 ( 1.2, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	1.51 ( 0.60, 3.82)	0.3723			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Age							0.4859
	< 75 years	46/ 83 ( 55.4)	6.5 ( 2.5, NE )	34/ 72 ( 47.2)	NE ( 3.1, NE )	1.29 ( 0.83, 2.00)	0.2737	
	>= 75 years	18/ 36 ( 50.0)	26.5 ( 2.6, NE )	20/ 43 ( 46.5)	NE ( 1.9, NE )	0.93 ( 0.49, 1.76)	0.8168	
	Gender							0.8480
	male	43/ 85 ( 50.6)	9.0 ( 3.2, NE )	36/ 80 ( 45.0)	NE ( 3.7, NE )	1.16 ( 0.74, 1.80)	0.5258	
	female	21/ 34 ( 61.8)	6.9 ( 2.1, NE )	18/ 35 ( 51.4)	11.8 ( 2.0, NE )	1.20 ( 0.64, 2.25)	0.5889	
	B-Symptom Fever							0.9757
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.1 ( 1.4, NE )	NE	NE	
	no	64/115 ( 55.7)	6.5 ( 2.9, NE )	48/106 ( 45.3)	NE ( 4.9, NE )	1.28 ( 0.88, 1.86)	0.2024	
	B-Symptom Night Sweat							0.3805
	yes	31/ 56 ( 55.4)	9.0 ( 2.5, NE )	28/ 53 ( 52.8)	4.9 ( 2.0, NE )	0.98 ( 0.59, 1.63)	0.9187	
	no	33/ 63 ( 52.4)	5.0 ( 2.3, NE )	26/ 62 ( 41.9)	NE ( 8.7, NE )	1.38 ( 0.82, 2.31)	0.2208	
	B-Symptom Weight Loss							0.3004
	yes	13/ 18 ( 72.2)	4.4 ( 1.9, 9.4)	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 3.0, NE )	1.71 ( 0.78, 3.75)	0.1762	
	no	51/101 ( 50.5)	21.1 ( 3.4, NE )	42/ 90 ( 46.7)	NE ( 2.8, NE )	1.08 ( 0.72, 1.62)	0.7219	
	Race Group 2							0.9810
	white	61/108 ( 56.5)	5.6 ( 2.6, NE )	50/107 ( 46.7)	NE ( 3.7, NE )	1.26 ( 0.87, 1.83)	0.2279	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.9 ( 1.7, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.0530
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.8, NE )	6/ 12 ( 50.0)	3.1 ( 1.2, NE )	0.44 ( 0.11, 1.78)	0.2407	
	medium	37/ 71 ( 52.1)	9.4 ( 3.2, NE )	38/ 74 ( 51.4)	9.3 ( 2.1, NE )	0.98 ( 0.62, 1.55)	0.9284	
	high	24/ 38 ( 63.2)	2.5 ( 1.9, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE ( 11.8, NE )	2.37 ( 1.13, 4.97)	0.0186	
	CIRS-Score							0.6058
	<= 6	9/ 16 ( 56.3)	5.6 ( 1.3, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 1.4, NE )	1.57 ( 0.60, 4.08)	0.3546	
	> 6	55/103 ( 53.4)	10.1 ( 2.9, NE )	46/ 97 ( 47.4)	NE ( 3.1, NE )	1.13 ( 0.76, 1.67)	0.5575	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5891
	< 70 mL/min	36/ 66 ( 54.5)	5.6 ( 2.5, NE )	27/ 62 ( 43.5)	NE ( 3.1, NE )	1.30 ( 0.79, 2.15)	0.2978	
	>= 70 mL/min	28/ 53 ( 52.8)	12.8 ( 1.9, NE )	25/ 50 ( 50.0)	11.8 ( 3.0, NE )	1.06 ( 0.62, 1.82)	0.8407	
	IGVH mutational status							0.9519
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 1.1, NE )	3/ 4 ( 75.0)	6.2 ( 1.4, NE )	1.51 ( 0.30, 7.70)	0.6691	
	unmutated	59/112 ( 52.7)	9.0 ( 3.4, NE )	51/111 ( 45.9)	NE ( 3.8, NE )	1.17 ( 0.80, 1.70)	0.4263	
	TP53 mutation status							0.9880
	mutated	10/ 19 ( 52.6)	12.8 ( 2.3, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 3.0, NE )	1.21 ( 0.48, 3.06)	0.6909	
	unmutated	54/ 99 ( 54.5)	6.5 ( 2.9, NE )	46/ 98 ( 46.9)	NE ( 3.1, NE )	1.18 ( 0.80, 1.75)	0.4074	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	10/ 14 ( 71.4)	6.6 ( 1.2, NE )	6/ 12 ( 50.0)	3.0 ( 1.4, NE )	1.45 ( 0.52, 3.99)	0.4626	0.9626	
		Del (11q)	14/ 27 ( 51.9)	6.5 ( 1.9, NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	1.27 ( 0.59, 2.75)	0.5549		
		Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 3.4, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 7.5, NE )	1.24 ( 0.50, 3.10)	0.6389		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	17/ 31 ( 54.8)	3.8 ( 1.9, NE )	11/ 20 ( 55.0)	3.1 ( 1.1, NE )	0.93 ( 0.43, 1.98)	0.8317		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	10/ 19 ( 52.6)	5.6 ( 1.1, NE )	14/ 26 ( 53.8)	9.3 ( 2.0, NE )	1.16 ( 0.51, 2.61)	0.7216		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	19/ 33 ( 57.6)	5.6 ( 1.9, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 1.9, NE )	1.20 ( 0.62, 2.30)	0.5934		
		> 3.5 mg/L	39/ 79 ( 49.4)	26.5 ( 3.3, NE )	35/ 76 ( 46.1)	NE ( 3.8, NE )	1.12 ( 0.71, 1.77)	0.6395		
		ECOG Performance Status								
		0	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 3.3, NE )	25/ 52 ( 48.1)	NE ( 2.0, NE )	0.92 ( 0.53, 1.61)	0.7750		
		1	29/ 48 ( 60.4)	5.6 ( 2.4, 26.5)	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 3.8, NE )	1.53 ( 0.88, 2.64)	0.1277		
		>=2	10/ 18 ( 55.6)	8.3 ( 1.1, NE )	6/ 10 ( 60.0)	3.4 ( 2.3, NE )	1.05 ( 0.38, 2.90)	0.9287		
	Binet Stage									
	Stage A	16/ 26 ( 61.5)	7.7 ( 2.9, NE )	6/ 21 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	2.60 ( 1.01, 6.65)	0.0392			
	Stage B	23/ 49 ( 46.9)	26.5 ( 2.1, NE )	24/ 46 ( 52.2)	7.5 ( 2.0, NE )	0.85 ( 0.48, 1.51)	0.5714			
	Stage C	25/ 44 ( 56.8)	5.6 ( 2.3, NE )	24/ 48 ( 50.0)	11.8 ( 2.0, NE )	1.21 ( 0.69, 2.11)	0.5168			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	12/ 23 ( 52.2)	9.0 ( 2.3, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 11.8, NE )	2.13 ( 0.80, 5.70)	0.1198			
	Central and Eastern Europe	21/ 37 ( 56.8)	2.9 ( 1.1, NE )	21/ 36 ( 58.3)	2.9 ( 1.2, NE )	1.05 ( 0.58, 1.93)	0.8843			
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	7.1 ( 1.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 3.0, NE )	3.15 ( 0.61, 16.4)	0.1532			
	US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	10.1 ( 1.9, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	1.03 ( 0.31, 3.40)	0.9553			
	Western Europe	20/ 40 ( 50.0)	26.5 ( 4.5, NE )	20/ 42 ( 47.6)	NE ( 2.0, NE )	0.90 ( 0.48, 1.67)	0.7337			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	41/ 69 ( 59.4)	3.8 ( 1.9, NE )	37/ 75 ( 49.3)	8.7 ( 2.8, NE )	1.24 ( 0.79, 1.93)	0.3482			
	>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	9.0 ( 2.9, NE )	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 1.5, NE )	1.17 ( 0.54, 2.54)	0.6911			
	>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 10.1, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 3.7, NE )	0.92 ( 0.29, 2.90)	0.8850			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		G1Cb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Age							
	< 75 years	36/ 83 ( 43.4)	NE ( 3.3, NE )	32/ 72 ( 44.4)	NE ( 4.8, NE )	1.04 ( 0.65, 1.67)	0.8816	0.5360
	>= 75 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	22/ 43 ( 51.2)	4.7 ( 2.0, NE )	0.80 ( 0.42, 1.53)	0.4934	
	Gender							
	male	39/ 85 ( 45.9)	NE ( 3.2, NE )	41/ 80 ( 51.3)	9.0 ( 2.9, NE )	0.90 ( 0.58, 1.40)	0.6333	0.7470
	female	13/ 34 ( 38.2)	NE ( 3.3, NE )	13/ 35 ( 37.1)	NE ( 4.0, NE )	1.05 ( 0.49, 2.26)	0.9073	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.0, NE )	5/ 9 ( 55.6)	4.8 ( 2.9, NE )	0.45 ( 0.05, 3.88)	0.4559	0.5255
	no	51/115 ( 44.3)	NE ( 3.3, NE )	49/106 ( 46.2)	NE ( 4.0, NE )	0.97 ( 0.65, 1.43)	0.8573	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	24/ 56 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 9.0, NE )	1.23 ( 0.68, 2.21)	0.5059	0.2169
	no	28/ 63 ( 44.4)	NE ( 3.2, NE )	33/ 62 ( 53.2)	4.0 ( 2.3, NE )	0.76 ( 0.46, 1.25)	0.2722	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	11/ 18 ( 61.1)	3.0 ( 2.3, NE )	13/ 25 ( 52.0)	9.0 ( 2.0, NE )	1.17 ( 0.52, 2.62)	0.6912	0.5521
	no	41/101 ( 40.6)	NE (12.8, NE )	41/ 90 ( 45.6)	NE ( 4.7, NE )	0.91 ( 0.59, 1.40)	0.6586	
	Race Group 2							
	white	44/108 ( 40.7)	NE ( 4.1, NE )	48/107 ( 44.9)	NE ( 4.9, NE )	0.93 ( 0.62, 1.39)	0.7023	0.3376
	non-white	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.7, 3.0)	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.1, NE )	3.35 ( 0.34, 33.4)	0.2769	
	TLS risk category							
low	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	2.8 ( 1.9, NE )	0.96 ( 0.29, 3.16)	0.9664	0.9466	
medium	31/ 71 ( 43.7)	NE ( 3.3, NE )	36/ 74 ( 48.6)	NE ( 3.4, NE )	0.91 ( 0.56, 1.46)	0.6793		
high	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 3.0, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 2.3, NE )	1.07 ( 0.51, 2.26)	0.8719		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 3.4, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	0.73 ( 0.24, 2.24)	0.5748	0.6197	
> 6	47/103 ( 45.6)	NE ( 3.3, NE )	46/ 97 ( 47.4)	NE ( 3.7, NE )	0.97 ( 0.65, 1.46)	0.8817		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	27/ 66 ( 40.9)	NE ( 3.3, NE )	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 3.0, NE )	0.90 ( 0.53, 1.53)	0.7084	0.7262	
>= 70 mL/min	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 2.8, NE )	24/ 50 ( 48.0)	NE ( 3.4, NE )	1.04 ( 0.60, 1.83)	0.8911		
IGVH mutational status								
mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 4 ( 75.0)	2.1 ( 1.2, NE )	0.57 ( 0.09, 3.61)	0.5498	0.5844	
unmutated	48/112 ( 42.9)	NE ( 3.4, NE )	51/111 ( 45.9)	NE ( 4.7, NE )	0.95 ( 0.64, 1.41)	0.7785		
TP53 mutation status								
mutated	11/ 19 ( 57.9)	2.6 ( 1.1, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.0, NE )	1.54 ( 0.62, 3.84)	0.3464	0.2728	
unmutated	40/ 99 ( 40.4)	NE (12.8, NE )	46/ 98 ( 46.9)	NE ( 4.0, NE )	0.84 ( 0.55, 1.29)	0.4175		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	10/ 14 ( 71.4)	1.9 ( 1.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.3 ( 1.4, NE )	1.42 ( 0.54, 3.73)	0.4718	0.2511	
	Del (11q)	11/ 27 ( 40.7)	NE ( 3.0, NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 3.4, NE )	0.98 ( 0.43, 2.21)	0.9331		
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 2.0, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 5.7, NE )	1.31 ( 0.54, 3.18)	0.5471		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	15/ 31 ( 48.4)	NE ( 2.9, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 2.1, NE )	1.44 ( 0.59, 3.53)	0.4242		
	12/Del(13q)	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	16/ 26 ( 61.5)	3.8 ( 2.0, NE )	0.36 ( 0.13, 0.99)	0.0394		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	15/ 33 ( 45.5)	NE ( 1.9, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 4.9, NE )	1.28 ( 0.63, 2.63)	0.5107		
	> 3.5 mg/L	34/ 79 ( 43.0)	NE ( 3.3, NE )	38/ 76 ( 50.0)	8.3 ( 2.8, NE )	0.82 ( 0.52, 1.31)	0.4116		
	ECOG Performance Status								
	0	22/ 53 ( 41.5)	NE ( 3.8, NE )	23/ 52 ( 44.2)	NE ( 4.0, NE )	0.89 ( 0.49, 1.59)	0.6871		
	1	20/ 48 ( 41.7)	NE ( 3.2, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 2.8, NE )	0.90 ( 0.50, 1.62)	0.7137		
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	2.7 ( 1.7, NE )	6/ 10 ( 60.0)	6.9 ( 3.0, NE )	1.31 ( 0.47, 3.61)	0.6229		
	Binet Stage								
	Stage A	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 3.8, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 4.7, NE )	0.80 ( 0.32, 2.02)	0.6398		
	Stage B	23/ 49 ( 46.9)	NE ( 2.1, NE )	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 3.1, NE )	1.12 ( 0.62, 2.04)	0.7220		
	Stage C	20/ 44 ( 45.5)	NE ( 2.6, NE )	25/ 48 ( 52.1)	4.0 ( 2.3, NE )	0.88 ( 0.49, 1.59)	0.6768		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 1.7, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 4.7, NE )	1.39 ( 0.56, 3.47)	0.4783		
	Central and Eastern Europe	18/ 37 ( 48.6)	NE ( 1.9, NE )	18/ 36 ( 50.0)	14.1 ( 2.9, NE )	1.19 ( 0.62, 2.30)	0.6097		
Latin America	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 3.8, NE )	4/ 7 ( 57.1)	3.4 ( 1.4, NE )	0.32 ( 0.06, 1.76)	0.1680			
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 2.0, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.8, NE )	1.01 ( 0.27, 3.78)	0.9955			
Western Europe	16/ 40 ( 40.0)	NE ( 3.3, NE )	20/ 42 ( 47.6)	NE ( 2.1, NE )	0.72 ( 0.37, 1.40)	0.3247			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	33/ 69 ( 47.8)	NE ( 3.2, NE )	35/ 75 ( 46.7)	NE ( 3.4, NE )	1.05 ( 0.65, 1.68)	0.8588			
>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 2.6, NE )	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 2.0, NE )	0.99 ( 0.45, 2.19)	0.9800			
>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 2.1, NE )	0.42 ( 0.11, 1.54)	0.1752			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Age							0.6556
	< 75 years	45/ 83 ( 54.2)	8.4 ( 2.0, NE )	33/ 72 ( 45.8)	NE ( 3.8, NE )	1.26 (0.81, 1.98)	0.3067	
	>= 75 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 4.7, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE ( 2.8, NE )	1.05 (0.53, 2.09)	0.8881	
	Gender							0.7072
	male	41/ 85 ( 48.2)	NE ( 4.8, NE )	33/ 80 ( 41.3)	NE ( 7.6, NE )	1.27 (0.80, 2.01)	0.3067	
	female	19/ 34 ( 55.9)	4.6 ( 1.9, NE )	18/ 35 ( 51.4)	5.4 ( 2.1, NE )	1.10 (0.58, 2.09)	0.7721	
	B-Symptom Fever							0.7554
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	5/ 9 ( 55.6)	3.0 ( 1.0, NE )	0.86 (0.17, 4.45)	0.8590	
	no	58/115 ( 50.4)	10.8 ( 3.8, NE )	46/106 ( 43.4)	NE ( 5.4, NE )	1.25 (0.85, 1.84)	0.2572	
	B-Symptom Night Sweat							0.0311
yes	34/ 56 ( 60.7)	3.1 ( 1.5, NE )	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 7.2, NE )	1.81 (1.05, 3.12)	0.0308		
no	26/ 63 ( 41.3)	NE ( 6.4, NE )	30/ 62 ( 48.4)	NE ( 3.0, NE )	0.81 (0.48, 1.38)	0.4426		
B-Symptom Weight Loss							0.5695	
yes	12/ 18 ( 66.7)	2.9 ( 1.4, NE )	16/ 25 ( 64.0)	3.7 ( 2.0, NE )	1.03 (0.49, 2.18)	0.9339		
no	48/101 ( 47.5)	NE ( 4.7, NE )	35/ 90 ( 38.9)	NE ( NE , NE )	1.33 (0.86, 2.06)	0.1972		
Race Group 2							0.5945	
white	57/108 ( 52.8)	8.4 ( 3.1, NE )	46/107 ( 43.0)	NE ( 7.2, NE )	1.34 (0.91, 1.98)	0.1388		
non-white	3/ 3 (100.0)	1.7 ( 1.2, 1.9)	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1.80 (0.18, 17.9)	0.6104		
TLS risk category							0.9750	
low	5/ 10 ( 50.0)	11.1 ( 1.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.0, NE )	1.20 (0.35, 4.14)	0.7757		
medium	34/ 71 ( 47.9)	NE ( 3.8, NE )	32/ 74 ( 43.2)	NE ( 5.3, NE )	1.15 (0.71, 1.87)	0.5683		
high	21/ 38 ( 55.3)	4.8 ( 1.5, NE )	14/ 29 ( 48.3)	NE ( 2.0, NE )	1.30 (0.66, 2.55)	0.4506		
CIRS-Score							0.4705	
<= 6	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 3.4, NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	1.84 (0.58, 5.81)	0.2910		
> 6	53/103 ( 51.5)	9.3 ( 2.0, NE )	46/ 97 ( 47.4)	NE ( 3.6, NE )	1.14 (0.77, 1.69)	0.5172		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7188	
< 70 mL/min	30/ 66 ( 45.5)	NE ( 4.7, NE )	25/ 62 ( 40.3)	NE ( 7.2, NE )	1.16 (0.68, 1.98)	0.5751		
>= 70 mL/min	30/ 53 ( 56.6)	6.4 ( 1.6, NE )	24/ 50 ( 48.0)	NE ( 3.6, NE )	1.32 (0.77, 2.26)	0.3197		
IGVH mutational status							0.5451	
mutated	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.1, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	2.50 (0.40, 15.4)	0.3091		
unmutated	55/112 ( 49.1)	NE ( 4.5, NE )	49/111 ( 44.1)	NE ( 5.3, NE )	1.17 (0.80, 1.72)	0.4234		
TP53 mutation status							0.3804	
mutated	11/ 19 ( 57.9)	2.0 ( 1.4, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 3.0, NE )	1.87 (0.72, 4.84)	0.1866		
unmutated	49/ 99 ( 49.5)	11.1 ( 4.7, NE )	44/ 98 ( 44.9)	NE ( 4.9, NE )	1.13 (0.75, 1.70)	0.5478		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	9/ 14 ( 64.3)	1.8 ( 1.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	5.4 ( 2.0, NE )	1.64 (0.58, 4.63)	0.3359	0.7529	
	Del (11q)	15/ 27 ( 55.6)	3.8 ( 1.2, NE )	14/ 27 ( 51.9)	7.6 ( 1.2, NE )	1.08 (0.52, 2.25)	0.8550		
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 3.1, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 3.8, NE )	1.11 (0.47, 2.62)	0.8109		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	17/ 31 ( 54.8)	10.8 ( 1.9, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (18.7, NE )	2.17 (0.85, 5.52)	0.0933		
	12/Del(13q)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.5, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 2.9, NE )	0.96 (0.39, 2.34)	0.9255		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	18/ 33 ( 54.5)	4.7 ( 1.6, NE )	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 4.9, NE )	1.47 (0.75, 2.89)	0.2717		
	> 3.5 mg/L	37/ 79 ( 46.8)	NE ( 4.8, NE )	34/ 76 ( 44.7)	NE ( 3.7, NE )	1.06 (0.67, 1.69)	0.8080		
	ECOG Performance Status								
0	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 8.4, NE )	23/ 52 ( 44.2)	NE ( 4.9, NE )	0.82 (0.46, 1.49)	0.5158			
1	28/ 48 ( 58.3)	2.3 ( 1.5, NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE ( 3.7, NE )	1.68 (0.96, 2.94)	0.0645			
>=2	11/ 18 ( 61.1)	3.4 ( 1.1, NE )	6/ 10 ( 60.0)	5.1 ( 1.4, NE )	1.15 (0.42, 3.11)	0.8004			
Binet Stage									
Stage A	14/ 26 ( 53.8)	11.0 ( 3.4, NE )	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	3.01 (0.99, 9.18)	0.0379			
Stage B	21/ 49 ( 42.9)	NE ( 3.1, NE )	28/ 46 ( 60.9)	3.6 ( 2.0, NE )	0.61 (0.35, 1.08)	0.0818			
Stage C	25/ 44 ( 56.8)	4.7 ( 1.5, NE )	19/ 48 ( 39.6)	NE ( 4.9, NE )	1.94 (1.07, 3.53)	0.0273			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	18/ 23 ( 78.3)	1.5 ( 1.2, 4.7)	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	2.38 (1.09, 5.19)	0.0231			
Central and Eastern Europe	21/ 37 ( 56.8)	3.1 ( 1.2, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 2.8, NE )	1.42 (0.75, 2.69)	0.2889			
Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 3.8, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	0.78 (0.16, 3.87)	0.7592			
US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	9.3 ( 1.5, NE )	6/ 10 ( 60.0)	2.9 ( 1.1, NE )	0.76 (0.25, 2.37)	0.6400			
Western Europe	12/ 40 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	15/ 42 ( 35.7)	NE (18.7, NE )	0.78 (0.37, 1.67)	0.5194			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	38/ 69 ( 55.1)	4.7 ( 1.9, NE )	36/ 75 ( 48.0)	NE ( 3.8, NE )	1.24 (0.79, 1.96)	0.3536			
>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 6.0, NE )	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 2.0, NE )	1.16 (0.49, 2.75)	0.7280			
>= 6 years	7/ 14 ( 50.0)	6.7 ( 1.5, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.9, NE )	1.47 (0.52, 4.21)	0.4650			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		G1Cb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Age							0.5675
	< 75 years	29/ 83 ( 34.9)	NE ( NE , NE )	24/ 72 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.65, 1.93)	0.6799	
	>= 75 years	11/ 36 ( 30.6)	NE ( NE , NE )	16/ 43 ( 37.2)	NE ( 3.8, NE )	0.86 (0.40, 1.86)	0.7026	
	Gender							0.7666
	male	23/ 85 ( 27.1)	NE ( NE , NE )	23/ 80 ( 28.8)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.55, 1.75)	0.9476	
	female	17/ 34 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	17/ 35 ( 48.6)	NE ( 2.0, NE )	1.11 (0.56, 2.17)	0.7868	
B-Symptom Fever	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	6/ 9 ( 66.7)	2.8 ( 1.4, NE )	NE	NE	0.9811
	no	40/115 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	34/106 ( 32.1)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.74, 1.84)	0.5194	
B-Symptom Night Sweat	yes	19/ 56 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE ( 3.8, NE )	0.85 (0.46, 1.57)	0.5979	0.4260
	no	21/ 63 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	18/ 62 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.65, 2.31)	0.5191	
B-Symptom Weight Loss	yes	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 1.3, NE )	16/ 25 ( 64.0)	2.8 ( 1.4, NE )	0.64 (0.27, 1.50)	0.2965	0.1742
	no	32/101 ( 31.7)	NE ( NE , NE )	24/ 90 ( 26.7)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.76, 2.20)	0.3369	
Race Group 2	white	39/108 ( 36.1)	NE ( NE , NE )	36/107 ( 33.6)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.74, 1.83)	0.5112	0.9858
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.7, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TIS risk category	low	7/ 10 ( 70.0)	1.3 ( 1.1, 1.9)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.8, NE )	3.54 (1.09, 11.5)	0.0268	0.1741
	medium	21/ 71 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	25/ 74 ( 33.8)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.51, 1.62)	0.7395	
	high	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE ( 1.9, NE )	0.87 (0.38, 2.01)	0.7548	
CIRS-Score	<= 6	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.18, 3.23)	0.7115	0.6716
	> 6	37/103 ( 35.9)	NE ( NE , NE )	35/ 97 ( 36.1)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.65, 1.65)	0.8753	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	22/ 66 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE ( NE , NE )	0.96 (0.54, 1.73)	0.8985	0.6267
	>= 70 mL/min	18/ 53 ( 34.0)	NE ( NE , NE )	15/ 50 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	1.21 (0.61, 2.39)	0.5930	
IGVH mutational status	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	0.55 (0.05, 6.08)	0.6195	0.5549
	unmutated	38/112 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	38/111 ( 34.2)	NE ( NE , NE )	1.05 (0.67, 1.65)	0.8327	
TP53 mutation status	mutated	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 1.4, NE )	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	2.62 (0.81, 8.54)	0.0935	0.1036
	unmutated	31/ 99 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	36/ 98 ( 36.7)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.54, 1.41)	0.5784	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 2.1, NE )	1.74 ( 0.51, 5.95)	0.3637	0.8528	
	Del (11q)	8/ 27 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 2.0, NE )	0.78 ( 0.31, 1.99)	0.6047		
	Trisomy 12	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 1.9, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 3.7, NE )	0.90 ( 0.37, 2.22)	0.8142		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	9/ 31 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.22 ( 0.41, 3.65)	0.7279		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 1.3, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 8.4, NE )	1.37 ( 0.51, 3.67)	0.5399		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.44, 2.82)	0.8035		
	> 3.5 mg/L	28/ 79 ( 35.4)	NE ( NE , NE )	29/ 76 ( 38.2)	NE ( NE , NE )	1.00 ( 0.59, 1.68)	0.9948		
ECOG Performance Status									
0	13/ 53 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	12/ 52 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.51, 2.46)	0.7769	0.4623		
1	17/ 48 ( 35.4)	NE ( 5.0, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 2.5, NE )	0.78 ( 0.42, 1.47)	0.4447			
>=2	10/ 18 ( 55.6)	1.7 ( 1.1, NE )	5/ 10 ( 50.0)	7.2 ( 1.9, NE )	1.65 ( 0.56, 4.85)	0.3626			
Binet Stage									
Stage A	8/ 26 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	1.42 ( 0.46, 4.35)	0.5435	0.0369		
Stage B	13/ 49 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 2.0, NE )	0.53 ( 0.27, 1.06)	0.0676			
Stage C	19/ 44 ( 43.2)	NE ( 2.0, NE )	14/ 48 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	1.87 ( 0.94, 3.72)	0.0725			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	9/ 23 ( 39.1)	NE ( 1.7, NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.68 ( 0.56, 5.02)	0.3432	0.8294		
Central and Eastern Europe	14/ 37 ( 37.8)	NE ( 1.9, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 3.8, NE )	1.02 ( 0.49, 2.11)	0.9639			
Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.4, NE )	0.92 ( 0.19, 4.59)	0.9236			
US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.0, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.7, NE )	1.26 ( 0.28, 5.64)	0.7630			
Western Europe	10/ 40 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	0.76 ( 0.34, 1.71)	0.5030			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	29/ 69 ( 42.0)	NE ( 2.4, NE )	30/ 75 ( 40.0)	NE ( 3.8, NE )	1.10 ( 0.66, 1.84)	0.7072	0.8655		
>=3 and <6 years	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	6/ 22 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	1.01 ( 0.36, 2.83)	0.9886			
>= 6 years	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.72 ( 0.13, 3.93)	0.7091			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Age							0.6226
	< 75 years	16/ 83 ( 19.3)	NE ( NE , NE )	14/ 72 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	0.97 ( 0.47, 1.98)	0.9249	
	>= 75 years	12/ 36 ( 33.3)	NE (22.7, NE )	12/ 43 ( 27.9)	NE ( NE , NE )	1.26 ( 0.57, 2.81)	0.5692	
	Gender							0.6711
	male	19/ 85 ( 22.4)	NE ( NE , NE )	16/ 80 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.58, 2.18)	0.7383	
	female	9/ 34 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	10/ 35 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.87 ( 0.36, 2.15)	0.7723	
	B-Symptom Fever							1.0000
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	28/115 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	26/106 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.96 ( 0.56, 1.64)	0.8932	
	B-Symptom Night Sweat							0.5643
	yes	13/ 56 ( 23.2)	NE ( NE , NE )	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	1.24 ( 0.54, 2.82)	0.6140	
	no	15/ 63 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	16/ 62 ( 25.8)	NE ( NE , NE )	0.90 ( 0.44, 1.81)	0.7579	
	B-Symptom Weight Loss							0.6013
	yes	5/ 18 ( 27.8)	NE (22.7, NE )	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.30 ( 0.37, 4.50)	0.6787	
	no	23/101 ( 22.8)	NE ( NE , NE )	21/ 90 ( 23.3)	NE ( NE , NE )	0.97 ( 0.54, 1.75)	0.9155	
	Race Group 2							0.8475
	white	25/108 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	23/107 ( 21.5)	NE ( NE , NE )	1.06 ( 0.60, 1.86)	0.8429	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.9, NE )	0.82 ( 0.05, 13.2)	0.8864	
	TLS risk category							0.4590
	low	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE )	0.26 ( 0.03, 2.29)	0.1887	
	medium	13/ 71 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	12/ 74 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.51, 2.45)	0.7814	
	high	14/ 38 ( 36.8)	NE ( 7.5, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE ( 8.1, NE )	1.03 ( 0.46, 2.32)	0.9456	
	CIRS-Score							0.8114
	<= 6	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.33 ( 0.19, 9.47)	0.7734	
	> 6	26/103 ( 25.2)	NE ( NE , NE )	24/ 97 ( 24.7)	NE ( NE , NE )	0.98 ( 0.56, 1.71)	0.9470	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4458
	< 70 mL/min	17/ 66 ( 25.8)	NE ( NE , NE )	13/ 62 ( 21.0)	NE ( NE , NE )	1.25 ( 0.61, 2.58)	0.5405	
	>= 70 mL/min	11/ 53 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	12/ 50 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	0.83 ( 0.36, 1.87)	0.6444	
	IGVH mutational status							0.9654
	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	0.87 ( 0.05, 13.9)	0.9191	
	unmutated	25/112 ( 22.3)	NE ( NE , NE )	25/111 ( 22.5)	NE ( NE , NE )	0.98 ( 0.56, 1.70)	0.9340	
	TP53 mutation status							0.4281
	mutated	6/ 19 ( 31.6)	NE (22.7, NE )	3/ 17 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	1.71 ( 0.43, 6.85)	0.4427	
	unmutated	22/ 99 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	23/ 98 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	0.94 ( 0.52, 1.69)	0.8404	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Constipation	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 7.5, NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.0, NE )	1.09 (0.25, 4.67)	0.9116	0.9963	
		Del (11q)	8/ 27 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	8/ 27 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	0.93 (0.35, 2.47)	0.8787		
		Trisomy 12	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.38, 3.40)	0.8109		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/ 31 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.28, 4.84)	0.8467		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.23, 4.65)	0.9591		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	8/ 33 ( 24.2)	NE ( NE , NE )	10/ 36 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.33, 2.14)	0.7200		
		> 3.5 mg/L	18/ 79 ( 22.8)	NE ( NE , NE )	15/ 76 ( 19.7)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.58, 2.30)	0.6703		
		ECOG Performance Status								
		0	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	10/ 52 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	0.96 (0.40, 2.30)	0.9187		
		1	12/ 48 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	13/ 53 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.46, 2.20)	0.9861		
		>=2	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (22.7, NE )	1.06 (0.26, 4.27)	0.9255		
	Binet Stage									
	Stage A	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 1.6, NE )	0.30 (0.09, 0.99)	0.0351			
	Stage B	15/ 49 ( 30.6)	NE ( NE , NE )	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.93 (0.82, 4.56)	0.1256			
	Stage C	9/ 44 ( 20.5)	NE ( NE , NE )	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.43, 2.73)	0.8655			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	5/ 23 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 8.1, NE )	0.73 (0.22, 2.38)	0.5942			
	Central and Eastern Europe	12/ 37 ( 32.4)	NE ( 7.5, NE )	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	1.84 (0.72, 4.67)	0.1952			
	Latin America	2/ 8 ( 25.0)	NE (22.7, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.39 (0.12, 15.6)	0.7871			
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.0, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.88 (0.34, 10.3)	0.4597			
	Western Europe	5/ 40 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	0.48 (0.16, 1.40)	0.1661			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	20/ 69 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	18/ 75 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.62, 2.22)	0.6193			
	>=3 and <6 years	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 8.1, NE )	0.59 (0.21, 1.67)	0.3155			
	>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.08, 21.5)	0.8332			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Age							0.2214
	< 75 years	14/ 83 ( 16.9)	NE ( NE , NE )	12/ 72 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.03 ( 0.48, 2.23)	0.9383	
	>= 75 years	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	14/ 43 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	0.48 ( 0.19, 1.26)	0.1277	
	Gender							0.3030
	male	14/ 85 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	21/ 80 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	0.62 ( 0.31, 1.21)	0.1571	
	female	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	5/ 35 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.26 ( 0.38, 4.13)	0.7060	
	B-Symptom Fever							0.9998
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	20/115 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	26/106 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.69 ( 0.39, 1.24)	0.2169	
	B-Symptom Night Sweat							0.6020
	yes	10/ 56 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	11/ 53 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.88 ( 0.37, 2.07)	0.7584	
	no	10/ 63 ( 15.9)	NE ( NE , NE )	15/ 62 ( 24.2)	NE ( NE , NE )	0.64 ( 0.29, 1.42)	0.2715	
	B-Symptom Weight Loss							0.1310
	yes	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 9.2, NE )	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.67 ( 0.51, 5.48)	0.3911	
	no	14/101 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	21/ 90 ( 23.3)	NE ( NE , NE )	0.59 ( 0.30, 1.16)	0.1247	
	Race Group 2							0.9999
	white	20/108 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	25/107 ( 23.4)	NE ( NE , NE )	0.79 ( 0.44, 1.43)	0.4349	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.3087
	low	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 1.7, NE )	0.42 ( 0.04, 4.04)	0.4379	
medium	12/ 71 ( 16.9)	NE ( NE , NE )	20/ 74 ( 27.0)	NE ( NE , NE )	0.62 ( 0.30, 1.26)	0.1821		
high	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	1.84 ( 0.48, 7.11)	0.3696		
CIRS-Score							0.2456	
<= 6	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	2.74 ( 0.25, 30.4)	0.3918		
> 6	18/103 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	25/ 97 ( 25.8)	NE ( NE , NE )	0.65 ( 0.35, 1.19)	0.1552		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7949	
< 70 mL/min	13/ 66 ( 19.7)	NE ( NE , NE )	18/ 62 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	0.69 ( 0.34, 1.40)	0.2996		
>= 70 mL/min	7/ 53 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	8/ 50 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	0.80 ( 0.29, 2.20)	0.6585		
IGVH mutational status							0.8011	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.0, NE )	1.15 ( 0.07, 18.6)	0.9191		
unmutated	19/112 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	25/111 ( 22.5)	NE ( NE , NE )	0.75 ( 0.41, 1.36)	0.3398		
TP53 mutation status							0.0876	
mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	2.58 ( 0.50, 13.3)	0.2399		
unmutated	14/ 99 ( 14.1)	NE ( NE , NE )	24/ 98 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.55 ( 0.29, 1.07)	0.0748		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.0, NE )	0.80 (0.16, 3.98)	0.7864	0.8586	
		Del (11q)	5/ 27 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	7/ 27 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	0.65 (0.21, 2.04)	0.4545		
		Trisomy 12	2/ 25 ( 8.0)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.50 (0.09, 2.71)	0.4092		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/ 31 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 4.1, NE )	0.49 (0.15, 1.62)	0.2337		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.33, 4.57)	0.7554		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	5/ 33 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.28, 2.99)	0.8746		0.6994
		> 3.5 mg/L	14/ 79 ( 17.7)	NE ( NE , NE )	19/ 76 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.70 (0.35, 1.40)	0.3152		
		ECOG Performance Status								
		0	9/ 53 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	15/ 52 ( 28.8)	NE ( NE , NE )	0.54 (0.24, 1.25)	0.1426		0.6796
		1	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	11/ 53 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.39, 2.28)	0.8925		
		>=2	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0/ 10 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
		Binet Stage								
		Stage A	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.26, 5.24)	0.8348		0.7952
		Stage B	9/ 49 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	0.73 (0.30, 1.75)	0.4790		
		Stage C	7/ 44 ( 15.9)	NE ( NE , NE )	12/ 48 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.25, 1.61)	0.3330		
		Region								
	Australia/New Zealand/Asia	5/ 23 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.09 (0.29, 4.08)	0.8928	0.6816		
	Central and Eastern Europe	7/ 37 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.22 (0.41, 3.63)	0.7200			
	Latin America	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE			
	US/Canada/Central America	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 8.8, NE )	0.30 (0.03, 2.86)	0.2646			
	Western Europe	7/ 40 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	13/ 42 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.21, 1.34)	0.1692			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	14/ 69 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	16/ 75 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.46, 1.95)	0.8921	0.4419		
	>=3 and <6 years	5/ 36 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 2.0, NE )	0.40 (0.13, 1.28)	0.1117			
	>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.45 (0.05, 4.36)	0.4818			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Age							0.2076
	< 75 years	45/ 83 ( 54.2)	7.1 ( 2.4, NE )	32/ 72 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	1.34 ( 0.85, 2.10)	0.2136	
	>= 75 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 2.8, NE )	23/ 43 ( 53.5)	5.1 ( 3.0, NE )	0.82 ( 0.43, 1.55)	0.5326	
	Gender							0.3097
	male	40/ 85 ( 47.1)	NE ( 3.0, NE )	40/ 80 ( 50.0)	16.6 ( 3.9, NE )	0.99 ( 0.64, 1.54)	0.9680	
	female	21/ 34 ( 61.8)	4.2 ( 1.5, NE )	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	1.51 ( 0.78, 2.92)	0.2245	
	B-Symptom Fever							0.9902
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 3.0, NE )	1.23 ( 0.13, 11.9)	0.8584	
	no	60/115 ( 52.2)	7.6 ( 3.0, NE )	52/106 ( 49.1)	16.6 ( 3.9, NE )	1.10 ( 0.76, 1.59)	0.6309	
	B-Symptom Night Sweat							0.4976
	yes	32/ 56 ( 57.1)	3.9 ( 1.9, NE )	26/ 53 ( 49.1)	16.6 ( 3.7, NE )	1.27 ( 0.75, 2.12)	0.3764	
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 4.1, NE )	29/ 62 ( 46.8)	NE ( 3.0, NE )	1.00 ( 0.60, 1.67)	0.9823	
	B-Symptom Weight Loss							0.8670
	yes	10/ 18 ( 55.6)	5.5 ( 1.2, NE )	13/ 25 ( 52.0)	7.2 ( 2.5, NE )	1.20 ( 0.52, 2.74)	0.6767	
	no	51/101 ( 50.5)	7.6 ( 3.0, NE )	42/ 90 ( 46.7)	NE ( 3.9, NE )	1.12 ( 0.75, 1.69)	0.5881	
	Race Group 2							0.5422
	white	60/108 ( 55.6)	4.5 ( 2.4, NE )	48/107 ( 44.9)	NE ( 5.1, NE )	1.37 ( 0.94, 2.01)	0.1026	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.2, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	0.82 ( 0.05, 13.2)	0.8864	
	TLS risk category							0.7184
	low	5/ 10 ( 50.0)	7.9 ( 1.9, NE )	6/ 12 ( 50.0)	5.1 ( 1.1, NE )	0.99 ( 0.30, 3.24)	0.9947	
	medium	34/ 71 ( 47.9)	NE ( 4.1, NE )	35/ 74 ( 47.3)	NE ( 3.9, NE )	1.02 ( 0.63, 1.63)	0.9519	
	high	22/ 38 ( 57.9)	2.9 ( 1.5, NE )	14/ 29 ( 48.3)	NE ( 1.9, NE )	1.41 ( 0.72, 2.76)	0.3134	
	CIRS-Score							0.9573
	<= 6	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 2.8, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.3, NE )	1.09 ( 0.33, 3.57)	0.8952	
	> 6	56/103 ( 54.4)	6.2 ( 2.6, NE )	49/ 97 ( 50.5)	7.2 ( 3.7, NE )	1.11 ( 0.76, 1.63)	0.5993	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7682
	< 70 mL/min	33/ 66 ( 50.0)	8.4 ( 3.0, NE )	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 4.7, NE )	1.21 ( 0.73, 2.01)	0.4584	
	>= 70 mL/min	28/ 53 ( 52.8)	7.1 ( 1.9, NE )	25/ 50 ( 50.0)	16.6 ( 2.8, NE )	1.08 ( 0.63, 1.86)	0.7855	
	IGVH mutational status							0.1363
	mutated	4/ 4 (100.0)	3.2 ( 1.4, 7.1)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.7, NE )	8.64 ( 0.92, 80.7)	0.0266	
	unmutated	55/112 ( 49.1)	13.1 ( 3.0, NE )	54/111 ( 48.6)	16.6 ( 3.7, NE )	1.05 ( 0.72, 1.53)	0.7973	
	TP53 mutation status							0.1928
	mutated	13/ 19 ( 68.4)	4.1 ( 1.9, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 4.0, NE )	2.10 ( 0.83, 5.27)	0.1102	
	unmutated	47/ 99 ( 47.5)	NE ( 3.0, NE )	48/ 98 ( 49.0)	16.6 ( 3.2, NE )	1.00 ( 0.67, 1.49)	0.9758	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	2.8 ( 1.4, 8.4)	6/ 12 ( 50.0)	6.0 ( 3.0, NE )	1.84 (0.68, 4.99)	0.2218	0.5417	
		Del (11q)	13/ 27 ( 48.1)	NE ( 1.6, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 3.9, NE )	1.51 (0.66, 3.44)	0.3253		
		Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 3.9, NE )	12/ 24 ( 50.0)	7.2 ( 3.0, NE )	0.70 (0.30, 1.62)	0.3968		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 31 ( 58.1)	4.5 ( 1.5, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.2, NE )	1.46 (0.66, 3.26)	0.3482		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.2, NE )	14/ 26 ( 53.8)	4.2 ( 2.0, NE )	0.91 (0.38, 2.18)	0.8384		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	17/ 33 ( 51.5)	13.1 ( 1.9, NE )	14/ 36 ( 38.9)	NE ( 7.2, NE )	1.60 (0.79, 3.25)	0.1968		0.3079
		> 3.5 mg/L	43/ 79 ( 54.4)	4.1 ( 2.4, NE )	40/ 76 ( 52.6)	4.7 ( 2.9, NE )	1.06 (0.69, 1.63)	0.7851		
		ECOG Performance Status								
		0	27/ 53 ( 50.9)	5.6 ( 2.8, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE ( 6.6, NE )	1.55 (0.87, 2.77)	0.1358		0.3318
		1	25/ 48 ( 52.1)	7.9 ( 2.3, NE )	29/ 53 ( 54.7)	3.9 ( 2.5, NE )	0.90 (0.53, 1.53)	0.6890		
		>=2	9/ 18 ( 50.0)	3.9 ( 1.9, NE )	6/ 10 ( 60.0)	5.1 ( 1.2, NE )	0.84 (0.30, 2.36)	0.7401		
	Binet Stage									
	Stage A	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.6, NE )	12/ 21 ( 57.1)	4.7 ( 1.6, NE )	0.59 (0.26, 1.34)	0.2051	0.2121		
	Stage B	28/ 49 ( 57.1)	4.1 ( 1.9, NE )	23/ 46 ( 50.0)	16.6 ( 3.0, NE )	1.27 (0.73, 2.21)	0.4067			
	Stage C	22/ 44 ( 50.0)	7.1 ( 2.6, NE )	20/ 48 ( 41.7)	NE ( 4.0, NE )	1.39 (0.76, 2.55)	0.2865			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)	2.4 ( 1.3, NE )	14/ 20 ( 70.0)	3.8 ( 1.9, NE )	0.98 (0.47, 2.07)	0.9628	0.2782		
	Central and Eastern Europe	20/ 37 ( 54.1)	7.6 ( 2.4, NE )	13/ 36 ( 36.1)	NE ( 7.2, NE )	1.64 (0.81, 3.29)	0.1620			
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 3.0, NE )	2.35 (0.43, 12.9)	0.3174			
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.5, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2.45 (0.48, 12.7)	0.2681			
	Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 2.8, NE )	24/ 42 ( 57.1)	3.2 ( 1.9, NE )	0.74 (0.40, 1.38)	0.3304			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	38/ 69 ( 55.1)	7.6 ( 2.4, NE )	37/ 75 ( 49.3)	16.6 ( 3.2, NE )	1.15 (0.73, 1.82)	0.5370	0.8434		
	>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 3.1, NE )	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 1.9, NE )	1.02 (0.45, 2.34)	0.9688			
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	1.5 ( 1.2, NE )	9/ 18 ( 50.0)	6.6 ( 3.0, NE )	1.50 (0.58, 3.91)	0.3949			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Age							0.6271
	< 75 years	69/ 83 ( 83.1)	1.9 ( 1.5, 2.3)	54/ 72 ( 75.0)	2.8 ( 1.5, 4.4)	1.28 ( 0.89, 1.83)	0.1847	
	>= 75 years	30/ 36 ( 83.3)	1.4 ( 1.2, 2.1)	35/ 43 ( 81.4)	1.7 ( 1.2, 1.9)	1.12 ( 0.68, 1.83)	0.6515	
	Gender							0.1553
	male	69/ 85 ( 81.2)	2.0 ( 1.5, 2.3)	64/ 80 ( 80.0)	1.9 ( 1.4, 3.0)	1.06 ( 0.75, 1.49)	0.7414	
	female	30/ 34 ( 88.2)	1.4 ( 1.1, 1.9)	25/ 35 ( 71.4)	2.8 ( 1.4, 5.3)	1.61 ( 0.94, 2.76)	0.0846	
	B-Symptom Fever							0.5192
	yes	3/ 4 ( 75.0)	3.8 ( 2.0, 6.0)	7/ 9 ( 77.8)	2.0 ( 1.2, 3.1)	0.61 ( 0.15, 2.43)	0.4764	
	no	96/115 ( 83.5)	1.8 ( 1.3, 2.1)	82/106 ( 77.4)	1.9 ( 1.5, 3.7)	1.23 ( 0.92, 1.66)	0.1705	
	B-Symptom Night Sweat							0.4067
	yes	50/ 56 ( 89.3)	1.5 ( 1.1, 1.9)	43/ 53 ( 81.1)	2.1 ( 1.4, 3.1)	1.38 ( 0.92, 2.08)	0.1237	
	no	49/ 63 ( 77.8)	2.1 ( 1.5, 2.9)	46/ 62 ( 74.2)	1.9 ( 1.4, 4.0)	1.09 ( 0.73, 1.63)	0.6771	
	B-Symptom Weight Loss							0.7897
	yes	17/ 18 ( 94.4)	2.0 ( 1.3, 2.6)	21/ 25 ( 84.0)	1.9 ( 1.1, 3.1)	1.13 ( 0.59, 2.15)	0.7067	
	no	82/101 ( 81.2)	1.8 ( 1.3, 2.1)	68/ 90 ( 75.6)	1.9 ( 1.5, 3.9)	1.24 ( 0.90, 1.71)	0.1970	
	Race Group 2							0.0298
	white	93/108 ( 86.1)	1.7 ( 1.3, 2.0)	81/107 ( 75.7)	2.0 ( 1.6, 3.7)	1.39 ( 1.03, 1.87)	0.0327	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.7 ( 1.2, NE )	2/ 2 ( 100.0)	1.1 ( 1.0, 1.2)	0.24 ( 0.02, 2.67)	0.2072	
	TLS risk category							0.5486
	low	7/ 10 ( 70.0)	3.4 ( 1.9, 9.8)	8/ 12 ( 66.7)	2.8 ( 1.1, 3.7)	0.82 ( 0.30, 2.27)	0.6990	
	medium	59/ 71 ( 83.1)	1.9 ( 1.3, 2.3)	59/ 74 ( 79.7)	2.0 ( 1.4, 3.9)	1.14 ( 0.79, 1.63)	0.4887	
	high	33/ 38 ( 86.8)	1.5 ( 1.1, 2.1)	22/ 29 ( 75.9)	1.9 ( 1.1, 5.3)	1.42 ( 0.82, 2.45)	0.2146	
	CIRS-Score							0.8066
	<= 6	12/ 16 ( 75.0)	2.9 ( 1.9, 5.5)	14/ 18 ( 77.8)	2.0 ( 1.4, 8.2)	1.15 ( 0.52, 2.52)	0.7364	
	> 6	87/103 ( 84.5)	1.6 ( 1.2, 1.9)	75/ 97 ( 77.3)	1.9 ( 1.4, 3.1)	1.22 ( 0.89, 1.66)	0.2231	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4522
	< 70 mL/min	55/ 66 ( 83.3)	1.9 ( 1.5, 2.3)	51/ 62 ( 82.3)	1.9 ( 1.2, 3.1)	1.12 ( 0.76, 1.64)	0.5677	
	>= 70 mL/min	44/ 53 ( 83.0)	1.6 ( 1.2, 2.0)	36/ 50 ( 72.0)	2.1 ( 1.5, 5.0)	1.38 ( 0.89, 2.15)	0.1528	
	IGVH mutational status							0.0930
	mutated	4/ 4 ( 100.0)	1.4 ( 1.1, 2.3)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	8.64 ( 0.92, 80.7)	0.0288	
	unmutated	93/112 ( 83.0)	1.9 ( 1.3, 2.1)	87/111 ( 78.4)	1.9 ( 1.5, 2.8)	1.16 ( 0.86, 1.55)	0.3411	
	TP53 mutation status							0.2276
	mutated	17/ 19 ( 89.5)	1.4 ( 1.1, 2.0)	12/ 17 ( 70.6)	2.1 ( 1.7, 8.3)	1.95 ( 0.92, 4.12)	0.0715	
	unmutated	81/ 99 ( 81.8)	1.9 ( 1.5, 2.3)	77/ 98 ( 78.6)	1.9 ( 1.4, 2.9)	1.11 ( 0.81, 1.52)	0.5109	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.7687
	Del (17p)	13/ 14 ( 92.9)	1.3 ( 1.1, 1.8)	9/ 12 ( 75.0)	2.1 ( 1.4, 8.3)	1.92 (0.82, 4.53)	0.1254	
	Del (11q)	25/ 27 ( 92.6)	1.9 ( 1.1, 2.1)	22/ 27 ( 81.5)	1.9 ( 1.1, 5.0)	1.22 (0.68, 2.19)	0.4881	
	Trisomy 12	18/ 25 ( 72.0)	3.5 ( 2.0, 9.8)	16/ 24 ( 66.7)	3.5 ( 1.6, NE )	1.02 (0.52, 2.00)	0.9600	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25/ 31 ( 80.6)	1.7 ( 1.1, 2.4)	16/ 20 ( 80.0)	2.1 ( 1.2, 4.1)	1.13 (0.60, 2.11)	0.7126	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	15/ 19 ( 78.9)	1.5 ( 1.1, 2.3)	20/ 26 ( 76.9)	2.6 ( 1.4, 5.8)	1.57 (0.80, 3.10)	0.1934	
	Serum beta2-microglobulin							0.0260
	<= 3.5 mg/L	30/ 33 ( 90.9)	1.8 ( 1.1, 2.3)	22/ 36 ( 61.1)	3.9 ( 1.2, NE )	1.88 (1.08, 3.29)	0.0231	
	> 3.5 mg/L	62/ 79 ( 78.5)	1.9 ( 1.3, 2.2)	65/ 76 ( 85.5)	1.9 ( 1.5, 2.4)	0.95 (0.67, 1.35)	0.7608	
	ECOG Performance Status							0.7547
	0	41/ 53 ( 77.4)	1.9 ( 1.4, 2.3)	39/ 52 ( 75.0)	2.1 ( 1.5, 4.7)	1.09 (0.70, 1.69)	0.7233	
	1	42/ 48 ( 87.5)	1.8 ( 1.2, 2.4)	42/ 53 ( 79.2)	1.9 ( 1.4, 2.8)	1.20 (0.78, 1.84)	0.4106	
	>=2	16/ 18 ( 88.9)	1.1 ( 1.0, 2.1)	8/ 10 ( 80.0)	1.4 ( 1.1, 5.8)	1.51 (0.64, 3.55)	0.3363	
Binet Stage							0.5135	
Stage A	21/ 26 ( 80.8)	1.9 ( 1.5, 6.0)	15/ 21 ( 71.4)	4.1 ( 1.6, 8.3)	1.18 (0.60, 2.31)	0.6351		
Stage B	40/ 49 ( 81.6)	2.0 ( 1.2, 2.6)	37/ 46 ( 80.4)	1.9 ( 1.2, 3.9)	1.03 (0.66, 1.61)	0.9191		
Stage C	38/ 44 ( 86.4)	1.5 ( 1.2, 2.3)	37/ 48 ( 77.1)	1.9 ( 1.4, 3.1)	1.51 (0.96, 2.38)	0.0782		
Region							0.7090	
Australia/New Zealand/Asia	21/ 23 ( 91.3)	1.5 ( 1.2, 1.9)	17/ 20 ( 85.0)	1.8 ( 1.1, 5.3)	1.12 (0.58, 2.14)	0.7400		
Central and Eastern Europe	30/ 37 ( 81.1)	1.5 ( 1.0, 2.9)	29/ 36 ( 80.6)	1.4 ( 1.1, 2.8)	1.11 (0.67, 1.86)	0.6927		
Latin America	7/ 8 ( 87.5)	1.2 ( 1.0, 2.3)	4/ 7 ( 57.1)	1.4 ( 1.1, NE )	2.09 (0.61, 7.18)	0.2406		
US/Canada/Central America	10/ 11 ( 90.9)	1.9 ( 1.3, 3.6)	7/ 10 ( 70.0)	4.5 ( 1.8, NE )	1.87 (0.69, 5.06)	0.2155		
Western Europe	31/ 40 ( 77.5)	2.3 ( 1.7, 3.8)	32/ 42 ( 76.2)	2.1 ( 1.6, 4.1)	1.05 (0.64, 1.72)	0.8615		
Time from first diagnosis to randomisation							0.9928	
< 3 years	59/ 69 ( 85.5)	1.9 ( 1.2, 2.4)	57/ 75 ( 76.0)	2.0 ( 1.4, 4.0)	1.20 (0.83, 1.73)	0.3362		
>=3 and <6 years	28/ 36 ( 77.8)	1.7 ( 1.1, 2.2)	17/ 22 ( 77.3)	2.1 ( 1.6, 3.0)	1.28 (0.70, 2.35)	0.4260		
>= 6 years	12/ 14 ( 85.7)	1.8 ( 1.2, 3.0)	15/ 18 ( 83.3)	1.4 ( 1.2, 4.1)	1.15 (0.53, 2.48)	0.7058		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		G1Cb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Age							0.4849
	< 75 years	22/ 83 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	17/ 72 ( 23.6)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.57, 2.03)	0.8280	
	>= 75 years	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	1.80 (0.57, 5.69)	0.3067	
	Gender							0.6561
	male	21/ 85 ( 24.7)	NE ( NE , NE )	14/ 80 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	1.37 (0.70, 2.70)	0.3605	
	female	8/ 34 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	8/ 35 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.42, 2.97)	0.8269	
	B-Symptom Fever							0.8079
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.0, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 2.0, NE )	1.08 (0.10, 12.0)	0.9661	
	no	28/115 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	20/106 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.73, 2.32)	0.3669	
	B-Symptom Night Sweat							0.2137
	yes	18/ 56 ( 32.1)	NE ( NE , NE )	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	1.74 (0.80, 3.77)	0.1594	
	no	11/ 63 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	12/ 62 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.39, 1.99)	0.7533	
	B-Symptom Weight Loss							0.5975
	yes	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 2.3, NE )	7/ 25 ( 28.0)	NE (21.2, NE )	1.71 (0.62, 4.71)	0.2925	
	no	21/101 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	15/ 90 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.64, 2.40)	0.5318	
	Race Group 2							0.9890
	white	28/108 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	20/107 ( 18.7)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.80, 2.51)	0.2386	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.2, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.2869
low	4/ 10 ( 40.0)	NE (17.4, NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	5.23 (0.58, 46.8)	0.0986		
medium	16/ 71 ( 22.5)	NE ( NE , NE )	13/ 74 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.62, 2.68)	0.5002		
high	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	8/ 29 ( 27.6)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.32, 2.16)	0.7003		
CIRS-Score							0.2104	
<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE (22.9, NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	4.51 (0.50, 40.4)	0.1413		
> 6	25/103 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	21/ 97 ( 21.6)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.62, 1.98)	0.7309		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8169	
< 70 mL/min	10/ 66 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	7/ 62 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	1.36 (0.52, 3.58)	0.5304		
>= 70 mL/min	19/ 53 ( 35.8)	NE (24.0, NE )	12/ 50 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	1.49 (0.72, 3.07)	0.2843		
IGVH mutational status							0.9842	
mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
unmutated	26/112 ( 23.2)	NE ( NE , NE )	22/111 ( 19.8)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.66, 2.05)	0.6168		
TP53 mutation status							0.1942	
mutated	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 2.9, NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	3.27 (0.68, 15.8)	0.1176		
unmutated	22/ 99 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	20/ 98 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	1.07 (0.59, 1.97)	0.8257		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	7.11 (0.87, 57.9)	0.0324	0.2302	
		Del (11q)	9/ 27 ( 33.3)	NE (22.9, NE )	8/ 27 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.36, 2.48)	0.8986		
		Trisomy 12	2/ 25 ( 8.0)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.35 (0.07, 1.82)	0.1923		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	8/ 31 ( 25.8)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	1.85 (0.49, 7.00)	0.3597		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.03 (0.23, 4.60)	0.9735		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	12/ 36 ( 33.3)	NE (22.6, NE )	0.60 (0.24, 1.53)	0.2742		0.0292
		> 3.5 mg/L	21/ 79 ( 26.6)	NE ( NE , NE )	9/ 76 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	2.34 (1.07, 5.10)	0.0284		
		ECOG Performance Status								
		0	8/ 53 ( 15.1)	NE ( NE , NE )	9/ 52 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.34, 2.27)	0.7829		0.4207
		1	15/ 48 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	12/ 53 ( 22.6)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.60, 2.74)	0.5251		
		>=2	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 2.9, NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	4.10 (0.49, 34.2)	0.1574		
		Binet Stage								
	Stage A	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	1.88 (0.37, 9.45)	0.4390	0.7275		
	Stage B	13/ 49 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.51, 2.54)	0.7621			
	Stage C	10/ 44 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	1.26 (0.51, 3.11)	0.6127			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.66 (0.15, 2.93)	0.5696	0.1519		
	Central and Eastern Europe	18/ 37 ( 48.6)	24.0 ( 2.9, NE )	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	2.78 (1.16, 6.68)	0.0174			
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	22.9 ( 1.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	21.2 ( 3.4, NE )	1.03 (0.23, 4.69)	0.9663			
	US/Canada/Central America	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.41 (0.04, 4.57)	0.4545			
	Western Europe	3/ 40 ( 7.5)	NE ( NE , NE )	6/ 42 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.49 (0.12, 1.96)	0.3017			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	22/ 69 ( 31.9)	NE ( NE , NE )	18/ 75 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.70, 2.43)	0.4073	0.9989		
	>=3 and <6 years	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	3/ 22 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.33, 5.23)	0.7073			
	>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	1.36 (0.09, 21.8)	0.8268			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Age							
	< 75 years	47/ 83 ( 56.6)	4.7 ( 2.1, NE )	38/ 72 ( 52.8)	8.5 ( 3.1, NE )	1.21 ( 0.79, 1.85)	0.3966	0.1563
	>= 75 years	23/ 36 ( 63.9)	2.1 ( 1.3, 26.5)	18/ 43 ( 41.9)	NE ( 3.0, NE )	2.02 ( 1.09, 3.76)	0.0240	
	Gender							
	male	48/ 85 ( 56.5)	3.7 ( 1.9, NE )	40/ 80 ( 50.0)	21.5 ( 3.4, NE )	1.31 ( 0.86, 1.99)	0.2130	0.3923
	female	22/ 34 ( 64.7)	3.0 ( 1.1, 26.5)	16/ 35 ( 45.7)	NE ( 2.9, NE )	1.80 ( 0.94, 3.43)	0.0743	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	1.1 ( 1.1, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.1, NE )	2.67 ( 0.48, 15.0)	0.2469	0.4300
	no	68/115 ( 59.1)	3.0 ( 2.0, 14.0)	52/106 ( 49.1)	10.3 ( 3.5, NE )	1.39 ( 0.97, 2.00)	0.0732	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	41/ 56 ( 73.2)	1.9 ( 1.1, 3.7)	28/ 53 ( 52.8)	8.5 ( 2.9, NE )	1.93 ( 1.19, 3.12)	0.0074	0.0921
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 3.0, NE )	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 3.7, NE )	1.08 ( 0.64, 1.82)	0.7717	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	12/ 18 ( 66.7)	3.3 ( 1.3, NE )	14/ 25 ( 56.0)	3.1 ( 2.0, NE )	1.28 ( 0.59, 2.78)	0.5381	0.7262
	no	58/101 ( 57.4)	3.0 ( 1.9, 26.5)	42/ 90 ( 46.7)	NE ( 4.6, NE )	1.49 ( 1.00, 2.22)	0.0475	
	Race Group 2							
	white	62/108 ( 57.4)	3.7 ( 2.1, 26.5)	49/107 ( 45.8)	NE ( 3.9, NE )	1.50 ( 1.03, 2.18)	0.0343	0.4517
	non-white	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.7)	2/ 2 (100.0)	11.7 ( 1.9, 21.5)	28E7 ( 0.00, Inf)	0.0634	
	TLS risk category							
low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.0, NE )	6/ 12 ( 50.0)	5.7 ( 1.1, NE )	0.57 ( 0.14, 2.29)	0.4229	0.1005	
medium	42/ 71 ( 59.2)	3.8 ( 2.2, NE )	39/ 74 ( 52.7)	8.5 ( 3.0, NE )	1.26 ( 0.81, 1.95)	0.3090		
high	25/ 38 ( 65.8)	1.9 ( 1.1, 7.6)	11/ 29 ( 37.9)	NE ( 3.5, NE )	2.45 ( 1.20, 5.00)	0.0108		
CIRS-Score								
<= 6	7/ 16 ( 43.8)	10.0 ( 1.4, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 21.5, NE )	1.86 ( 0.62, 5.56)	0.2568	0.6674	
> 6	63/103 ( 61.2)	2.9 ( 1.9, 12.0)	50/ 97 ( 51.5)	5.7 ( 3.0, NE )	1.38 ( 0.95, 2.00)	0.0936		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	38/ 66 ( 57.6)	2.1 ( 1.8, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE ( 21.5, NE )	2.16 ( 1.29, 3.64)	0.0030	0.0233	
>= 70 mL/min	32/ 53 ( 60.4)	4.0 ( 1.9, NE )	31/ 50 ( 62.0)	3.0 ( 2.1, NE )	0.94 ( 0.58, 1.55)	0.8166		
IGVH mutational status								
mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 1.4, NE )	3/ 4 ( 75.0)	6.6 ( 2.3, NE )	1.85 ( 0.36, 9.57)	0.4643	0.8716	
unmutated	66/112 ( 58.9)	3.0 ( 1.9, 14.0)	53/111 ( 47.7)	NE ( 3.7, NE )	1.47 ( 1.02, 2.11)	0.0378		
TP53 mutation status								
mutated	11/ 19 ( 57.9)	2.3 ( 1.3, NE )	8/ 17 ( 47.1)	10.3 ( 3.0, NE )	1.80 ( 0.72, 4.49)	0.2018	0.6985	
unmutated	58/ 99 ( 58.6)	3.7 ( 1.9, 26.5)	48/ 98 ( 49.0)	21.5 ( 3.4, NE )	1.39 ( 0.95, 2.03)	0.0955		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	8/ 14 ( 57.1)	2.6 ( 1.3, NE )	6/ 12 ( 50.0)	3.0 ( 2.3, NE )	1.33 ( 0.46, 3.83)	0.5978	0.5339	
	Del (11q)	16/ 27 ( 59.3)	3.0 ( 1.2, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 3.4, NE )	2.11 ( 0.96, 4.65)	0.0638		
	Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	26.5 ( 2.1, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 1.8, NE )	0.88 ( 0.39, 1.97)	0.7419		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	19/ 31 ( 61.3)	4.0 ( 1.8, NE )	10/ 20 ( 50.0)	21.5 ( 3.1, NE )	1.44 ( 0.67, 3.10)	0.3494		
	12/Del(13q)	13/ 19 ( 68.4)	1.2 ( 1.1, 3.8)	15/ 26 ( 57.7)	4.7 ( 2.0, NE )	2.11 ( 0.99, 4.46)	0.0470		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	21/ 33 ( 63.6)	3.7 ( 1.7, NE )	18/ 36 ( 50.0)	5.1 ( 2.8, NE )	1.54 ( 0.82, 2.88)	0.1888		
	> 3.5 mg/L	47/ 79 ( 59.5)	2.3 ( 1.9, 26.5)	37/ 76 ( 48.7)	21.5 ( 3.4, NE )	1.49 ( 0.97, 2.29)	0.0700		
	ECOG Performance Status								
	0	28/ 53 ( 52.8)	7.6 ( 1.9, NE )	21/ 52 ( 40.4)	NE ( 5.7, NE )	1.54 ( 0.88, 2.72)	0.1309		
	1	29/ 48 ( 60.4)	3.7 ( 2.1, NE )	27/ 53 ( 50.9)	21.5 ( 3.0, NE )	1.32 ( 0.78, 2.23)	0.3026		
	>=2	13/ 18 ( 72.2)	1.3 ( 1.0, 4.7)	8/ 10 ( 80.0)	2.6 ( 1.9, 3.1)	1.28 ( 0.53, 3.11)	0.5897		
	Binet Stage								
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 3.0, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 3.5, NE )	1.42 ( 0.59, 3.44)	0.4387		
	Stage B	33/ 49 ( 67.3)	2.1 ( 1.2, 5.3)	23/ 46 ( 50.0)	21.5 ( 2.9, NE )	1.69 ( 0.99, 2.87)	0.0530		
	Stage C	24/ 44 ( 54.5)	4.0 ( 1.9, NE )	25/ 48 ( 52.1)	5.4 ( 3.0, NE )	1.25 ( 0.72, 2.20)	0.4294		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	16/ 23 ( 69.6)	1.6 ( 1.3, 3.0)	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.5, NE )	2.89 ( 1.18, 7.10)	0.0156		
	Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	2.1 ( 1.1, NE )	17/ 36 ( 47.2)	21.5 ( 3.1, NE )	1.80 ( 0.95, 3.40)	0.0708		
Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.5, NE )	1.09 ( 0.24, 4.90)	0.9247			
US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE )	6/ 10 ( 60.0)	3.6 ( 1.8, NE )	0.47 ( 0.13, 1.68)	0.2344			
Western Europe	24/ 40 ( 60.0)	3.7 ( 1.9, NE )	23/ 42 ( 54.8)	4.6 ( 2.0, NE )	1.15 ( 0.65, 2.04)	0.6345			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	45/ 69 ( 65.2)	2.2 ( 1.8, 4.0)	35/ 75 ( 46.7)	NE ( 3.5, NE )	1.79 ( 1.15, 2.79)	0.0091			
>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	10.0 ( 2.0, NE )	12/ 22 ( 54.5)	7.1 ( 1.9, NE )	0.94 ( 0.45, 1.96)	0.8635			
>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	7.6 ( 1.2, NE )	9/ 18 ( 50.0)	21.5 ( 2.0, NE )	1.23 ( 0.47, 3.21)	0.6748			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Age							0.5510
	< 75 years	13/ 83 ( 15.7)	NE ( NE , NE )	10/ 72 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.50, 2.61)	0.7498	
	>= 75 years	8/ 36 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	6/ 43 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	1.73 (0.60, 4.98)	0.3038	
	Gender							0.5497
	male	14/ 85 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	9/ 80 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.66, 3.55)	0.3091	
	female	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	7/ 35 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.36, 2.89)	0.9803	
	B-Symptom Fever							0.9999
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	21/115 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	16/106 ( 15.1)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.65, 2.37)	0.5141	
	B-Symptom Night Sweat							0.9879
	yes	12/ 56 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	9/ 53 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.55, 3.11)	0.5303	
	no	9/ 63 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	7/ 62 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.48, 3.49)	0.6026	
	B-Symptom Weight Loss							0.1806
	yes	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	2/ 25 ( 8.0)	NE ( NE , NE )	3.60 (0.70, 18.6)	0.1005	
	no	16/101 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	14/ 90 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	1.05 (0.51, 2.15)	0.8909	
	Race Group 2							0.9998
	white	21/108 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	13/107 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	1.69 (0.84, 3.37)	0.1333	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.9796
low	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	1.34 (0.08, 21.5)	0.8350		
medium	14/ 71 ( 19.7)	NE ( NE , NE )	11/ 74 ( 14.9)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.63, 3.03)	0.4235		
high	6/ 38 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	4/ 29 ( 13.8)	NE ( NE , NE )	1.18 (0.33, 4.17)	0.8011		
CIRS-Score							0.9903	
<= 6	0/ 16 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
> 6	21/103 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	15/ 97 ( 15.5)	NE ( NE , NE )	1.36 (0.70, 2.64)	0.3598		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7238	
< 70 mL/min	11/ 66 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	9/ 62 ( 14.5)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.51, 2.97)	0.6413		
>= 70 mL/min	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	6/ 50 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	1.56 (0.57, 4.30)	0.3821		
IGVH mutational status							0.9866	
mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
unmutated	19/112 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	16/111 ( 14.4)	NE ( NE , NE )	1.22 (0.63, 2.37)	0.5526		
TP53 mutation status							0.1316	
mutated	6/ 19 ( 31.6)	NE (11.1, NE )	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	5.76 (0.69, 47.9)	0.0651		
unmutated	15/ 99 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	15/ 98 ( 15.3)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.50, 2.10)	0.9476		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 2.3, NE )	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.8283
	Del (11q)	4/ 27 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.31, 6.17)	0.6836	
	Trisomy 12	4/ 25 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.24, 3.91)	0.9758	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	4/ 31 ( 12.9)	NE ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.16, 2.58)	0.5313	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	3/ 26 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	2.14 (0.48, 9.59)	0.3064	
	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	5/ 36 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	1.63 (0.52, 5.14)	0.4014	0.7498
	> 3.5 mg/L	13/ 79 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	10/ 76 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.56, 2.93)	0.5442	
	ECOG Performance Status							
	0	5/ 53 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	6/ 52 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.25, 2.67)	0.7370	0.6443
	1	10/ 48 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	8/ 53 ( 15.1)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.56, 3.58)	0.4616	
	>=2	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 1.1, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.90 (0.38, 9.42)	0.4213	
Binet Stage								
Stage A	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.23, 4.56)	0.9545	0.7816	
Stage B	9/ 49 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.44, 2.96)	0.7880		
Stage C	8/ 44 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	5/ 48 ( 10.4)	NE ( NE , NE )	1.80 (0.59, 5.49)	0.2943		
Region								
Australia/New Zealand/Asia	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.21, 7.68)	0.7827	0.2493	
Central and Eastern Europe	8/ 37 ( 21.6)	NE ( NE , NE )	4/ 36 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2.15 (0.65, 7.15)	0.1974		
Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 2.0, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.48 (0.26, 23.9)	0.4149		
US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.1, NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3.94 (0.44, 35.3)	0.1854		
Western Europe	3/ 40 ( 7.5)	NE ( NE , NE )	8/ 42 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	0.38 (0.10, 1.43)	0.1363		
Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	15/ 69 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	10/ 75 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	1.67 (0.75, 3.71)	0.2037	0.9708	
>=3 and <6 years	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	2/ 22 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	2.06 (0.42, 10.2)	0.3682		
>= 6 years	0/ 14 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	NE	NE		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Age							
	< 75 years	39/ 83 ( 47.0)	NE ( 2.3, NE )	26/ 72 ( 36.1)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.94, 2.53)	0.0923	0.1506
	>= 75 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 5.0, NE )	20/ 43 ( 46.5)	NE ( 2.0, NE )	0.84 (0.43, 1.64)	0.6088	
	Gender							
	male	38/ 85 ( 44.7)	NE ( 3.3, NE )	27/ 80 ( 33.8)	NE ( NE , NE )	1.51 (0.92, 2.48)	0.1007	0.1711
	female	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 1.5, NE )	19/ 35 ( 54.3)	4.1 ( 1.4, NE )	0.86 (0.44, 1.67)	0.6570	
	B-Symptom Fever							
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	5/ 9 ( 55.6)	3.1 ( 2.0, NE )	NE	NE	0.9784
	no	54/115 ( 47.0)	NE ( 3.2, NE )	41/106 ( 38.7)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.90, 2.03)	0.1443	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	29/ 56 ( 51.8)	6.9 ( 2.3, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 2.0, NE )	1.19 (0.70, 2.03)	0.5315	0.8608
	no	25/ 63 ( 39.7)	NE ( 3.2, NE )	21/ 62 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.73, 2.33)	0.3694	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 1.9, NE )	14/ 25 ( 56.0)	3.8 ( 1.4, NE )	0.63 (0.26, 1.58)	0.3252	0.0923
	no	47/101 ( 46.5)	NE ( 3.2, NE )	32/ 90 ( 35.6)	NE ( NE , NE )	1.50 (0.96, 2.36)	0.0752	
	Race Group 2							
	white	51/108 ( 47.2)	NE ( 2.8, NE )	40/107 ( 37.4)	NE ( NE , NE )	1.43 (0.95, 2.17)	0.0896	0.2875
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	2/ 2 (100.0)	3.0 ( 2.1, 3.8)	0.34 (0.03, 3.85)	0.3636	
	TLS risk category							
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.0, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.9, NE )	0.70 (0.17, 2.96)	0.6248	0.0462
medium	39/ 71 ( 54.9)	6.1 ( 1.6, NE )	27/ 74 ( 36.5)	NE ( NE , NE )	1.84 (1.12, 3.00)	0.0142		
high	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	14/ 29 ( 48.3)	NE ( 1.6, NE )	0.64 (0.30, 1.39)	0.2607		
CIRS-Score								
<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.2, NE )	1.17 (0.39, 3.48)	0.7851	0.9033	
> 6	48/103 ( 46.6)	NE ( 3.2, NE )	39/ 97 ( 40.2)	NE ( 7.4, NE )	1.25 (0.82, 1.91)	0.3054		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	29/ 66 ( 43.9)	NE ( 5.0, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.75, 2.26)	0.3435	0.8713	
>= 70 mL/min	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 1.6, NE )	21/ 50 ( 42.0)	NE ( 2.8, NE )	1.24 (0.69, 2.21)	0.4872		
IGVH mutational status								
mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	0.97 (0.13, 7.00)	0.9770	0.7995	
unmutated	50/112 ( 44.6)	NE ( 5.0, NE )	44/111 ( 39.6)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.82, 1.85)	0.3181		
TP53 mutation status								
mutated	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 1.3, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 1.4, NE )	1.07 (0.41, 2.76)	0.8937	0.7040	
unmutated	45/ 99 ( 45.5)	NE ( 3.3, NE )	38/ 98 ( 38.8)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.84, 2.00)	0.2446		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Pain	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.3 ( 1.4, NE )	0.68 ( 0.23, 2.02)	0.4917	0.2772	
	Del (11q)	14/ 27 ( 51.9)	7.7 ( 1.6, NE )	13/ 27 ( 48.1)	NE ( 2.1, NE )	1.14 ( 0.53, 2.42)	0.7560		
	Trisomy 12	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 1.5, NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	1.41 ( 0.53, 3.80)	0.4915		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	13/ 31 ( 41.9)	NE ( 2.9, NE )	10/ 20 ( 50.0)	4.1 ( 1.2, NE )	0.81 ( 0.36, 1.86)	0.6233		
	12/Del(13q)	11/ 19 ( 57.9)	2.0 ( 1.1, NE )	8/ 26 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	2.58 ( 1.03, 6.43)	0.0360		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 1.9, NE )	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 2.8, NE )	1.11 ( 0.55, 2.21)	0.7754		
	> 3.5 mg/L	33/ 79 ( 41.8)	NE ( 5.0, NE )	27/ 76 ( 35.5)	NE ( NE , NE )	1.31 ( 0.79, 2.18)	0.2994		
	ECOG Performance Status								
	0	20/ 53 ( 37.7)	NE ( 7.3, NE )	15/ 52 ( 28.8)	NE ( NE , NE )	1.47 ( 0.75, 2.87)	0.2563		
	1	27/ 48 ( 56.3)	3.3 ( 1.5, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 2.0, NE )	1.30 ( 0.76, 2.24)	0.3450		
	>=2	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 1.9, NE )	6/ 10 ( 60.0)	3.1 ( 1.4, NE )	0.61 ( 0.20, 1.82)	0.3697		
	Binet Stage								
	Stage A	14/ 26 ( 53.8)	4.9 ( 1.2, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 1.9, NE )	1.49 ( 0.65, 3.46)	0.3532		
	Stage B	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 7.3, NE )	22/ 46 ( 47.8)	NE ( 2.1, NE )	0.80 ( 0.43, 1.47)	0.4657		
	Stage C	21/ 44 ( 47.7)	NE ( 1.6, NE )	15/ 48 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	1.79 ( 0.92, 3.48)	0.0796		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	9/ 23 ( 39.1)	NE ( 1.2, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.8, NE )	1.27 ( 0.47, 3.41)	0.6389		
	Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	2.8 ( 1.1, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 2.1, NE )	1.88 ( 0.97, 3.63)	0.0590		
Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.1, NE )	2.08 ( 0.38, 11.4)	0.3553			
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.3, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 2.2, NE )	1.01 ( 0.29, 3.48)	0.9762			
Western Europe	14/ 40 ( 35.0)	NE ( 7.3, NE )	17/ 42 ( 40.5)	NE ( 2.8, NE )	0.75 ( 0.37, 1.53)	0.4322			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	31/ 69 ( 44.9)	NE ( 3.2, NE )	32/ 75 ( 42.7)	NE ( 3.1, NE )	1.09 ( 0.67, 1.79)	0.7290			
>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 2.9, NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 7.4, NE )	1.55 ( 0.63, 3.81)	0.3293			
>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	1.7 ( 1.1, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.1, NE )	1.86 ( 0.67, 5.15)	0.2263			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Global Health Status/QoL	Number of subjects with events, n (%)	54 ( 45.4)	60 ( 52.2)
	Number of censored subjects, n (%)	65 ( 54.6)	55 ( 47.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.8 ( 1.9, 8.5)	3.1 ( 2.1, 4.8)
	Median (95% CI)	NE (13.3, NE)	10.3 ( 7.3, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (28.9, NE)
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	69.25 (60.88, 77.62)	62.82 (53.90, 71.75)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.28 (52.40, 70.16)	49.71 (40.36, 59.06)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	56.73 (47.66, 65.81)	46.39 (36.94, 55.84)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	53.71 (44.50, 62.93)	46.39 (36.94, 55.84)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	50.55 (40.01, 61.10)	34.79 (13.87, 55.72)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.712	
	95% CI	0.482, 1.053	
	p-value	0.0868	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.783	
	95% CI	0.541, 1.134	
	p-value	0.1927	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Physical Functioning	Number of subjects with events, n (%)	51 ( 42.9)	48 ( 41.7)
	Number of censored subjects, n (%)	68 ( 57.1)	67 ( 58.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.7 ( 3.1, 10.2)	3.9 ( 1.9, 8.0)
	Median (95% CI)	32.1 (20.2, NE )	NE (18.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (32.1, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	71.40 (63.14, 79.66)	69.97 (61.52, 78.43)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	62.48 (53.59, 71.37)	63.45 (54.50, 72.39)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	59.70 (50.67, 68.74)	61.28 (52.15, 70.41)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	56.79 (47.61, 65.96)	56.45 (46.88, 66.01)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	54.83 (45.20, 64.46)	53.13 (42.13, 64.12)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.935	
	95% CI	0.625, 1.400	
p-value	0.7460		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.940		
95% CI	0.632, 1.398		
p-value	0.7621		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Role Functioning	Number of subjects with events, n (%)	60 ( 50.4)	60 ( 52.2)
	Number of censored subjects, n (%)	59 ( 49.6)	55 ( 47.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.0 ( 1.4, 4.0)	1.6 ( 1.2, 2.9)
	Median (95% CI)	26.3 (10.8, NE )	9.5 ( 4.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	64.98 (56.32, 73.64)	56.80 (47.67, 65.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	58.75 (49.78, 67.72)	48.24 (38.92, 57.56)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	50.65 (41.48, 59.81)	46.13 (36.77, 55.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	50.65 (41.48, 59.81)	46.13 (36.77, 55.49)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	45.77 (35.95, 55.58)	46.13 (36.77, 55.49)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.841	
	95% CI	0.583, 1.215	
	p-value	0.3513	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.874	
	95% CI	0.611, 1.251	
	p-value	0.4594	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Emotional Functioning	Number of subjects with events, n (%)	53 ( 44.5)	46 ( 40.0)
	Number of censored subjects, n (%)	66 ( 55.5)	69 ( 60.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	5.0 ( 3.0, 13.7)	4.8 ( 2.8, 9.0)
	Median (95% CI)	29.2 (23.5, NE )	NE (26.5, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	72.66 (64.57, 80.74)	73.61 (65.51, 81.72)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	68.28 (59.82, 76.74)	63.67 (54.78, 72.56)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	62.91 (54.09, 71.72)	61.52 (52.45, 70.60)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	57.24 (48.12, 66.36)	59.28 (50.02, 68.55)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	49.10 (37.96, 60.24)	56.16 (45.56, 66.77)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.001	
	95% CI	0.664, 1.510	
	p-value	0.9949	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.018		
95% CI	0.685, 1.513		
p-value	0.9303		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Cognitive Functioning	Number of subjects with events, n (%)	70 ( 58.8)	61 ( 53.0)
	Number of censored subjects, n (%)	49 ( 41.2)	54 ( 47.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.9, 3.6)	2.2 ( 1.6, 3.9)
	Median (95% CI)	9.4 ( 5.6, 20.5)	11.3 ( 6.7, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	56.81 (47.75, 65.87)	60.26 (51.23, 69.29)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	46.89 (37.71, 56.07)	49.22 (39.93, 58.51)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	41.30 (32.19, 50.41)	47.33 (38.03, 56.63)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	38.24 (29.16, 47.31)	46.05 (36.67, 55.43)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	38.24 (29.16, 47.31)	41.86 (30.29, 53.43)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.046	
	95% CI	0.735, 1.488	
p-value	0.7922		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.109		
95% CI	0.787, 1.564		
p-value	0.5532		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Social Functioning	Number of subjects with events, n (%)	66 ( 55.5)	66 ( 57.4)
	Number of censored subjects, n (%)	53 ( 44.5)	49 ( 42.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 2.8)	1.9 ( 1.4, 2.1)
	Median (95% CI)	12.8 ( 4.4, NE )	7.0 ( 3.0, 28.9)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (28.9, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	54.82 (45.79, 63.85)	51.65 (42.45, 60.85)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	51.28 (42.20, 60.37)	47.89 (38.65, 57.13)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	47.73 (38.63, 56.83)	43.63 (34.31, 52.95)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.69 (35.54, 53.84)	42.30 (32.92, 51.69)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	41.55 (32.07, 51.04)	32.37 (16.22, 48.52)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.814	
	95% CI	0.572, 1.158	
	p-value	0.2501	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.897		
95% CI	0.637, 1.263		
p-value	0.5291		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to ≥=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Appetite Loss	Number of subjects with events, n (%)	49 ( 41.2)	45 ( 39.1)
	Number of censored subjects, n (%)	70 ( 58.8)	70 ( 60.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.8 ( 2.6, 11.5)	5.1 ( 3.7, 9.5)
	Median (95% CI)	32.0 (25.9, NE )	NE (23.6, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	73.01 (64.88, 81.14)	74.29 (66.22, 82.37)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	65.80 (57.07, 74.53)	64.96 (56.06, 73.86)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	59.34 (50.24, 68.43)	62.05 (52.97, 71.14)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	59.34 (50.24, 68.43)	57.82 (48.14, 67.49)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	56.23 (46.63, 65.83)	57.82 (48.14, 67.49)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.005	
	95% CI	0.661, 1.527	
p-value	0.9797		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.025		
95% CI	0.682, 1.540		
p-value	0.9051		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Constipation	Number of subjects with events, n (%)	61 ( 51.3)	60 ( 52.2)
	Number of censored subjects, n (%)	58 ( 48.7)	55 ( 47.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.0 ( 2.0, 4.3)	3.1 ( 2.0, 6.0)
	Median (95% CI)	23.7 ( 6.4, NE )	14.6 ( 9.3, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	62.05 (53.20, 70.91)	66.80 (58.16, 75.43)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.07 (44.95, 63.20)	52.12 (42.86, 61.39)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	50.42 (41.23, 59.60)	48.03 (38.67, 57.40)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	49.32 (40.09, 58.55)	44.94 (35.17, 54.70)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	44.95 (35.27, 54.64)	44.94 (35.17, 54.70)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.000	
	95% CI	0.689, 1.452	
p-value	0.9892		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.991		
95% CI	0.693, 1.416		
p-value	0.9559		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Diarrhoea		
Number of subjects with events, n (%)	72 ( 60.5)	52 ( 45.2)
Number of censored subjects, n (%)	47 ( 39.5)	63 ( 54.8)
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	3.4 ( 2.9, 4.7)	4.9 ( 3.9, 8.0)
Median (95% CI)	9.0 ( 6.8, 17.3)	NE (14.2, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	60.90 (52.06, 69.73)	74.22 (66.13, 82.31)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	48.72 (39.63, 57.80)	61.18 (52.06, 70.29)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	40.56 (31.57, 49.56)	52.94 (43.42, 62.45)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	39.57 (30.59, 48.56)	51.76 (42.18, 61.34)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	36.15 (26.74, 45.57)	51.76 (42.18, 61.34)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.380	
95% CI	0.956, 1.990	
p-value	0.0824	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.479	
95% CI	1.035, 2.114	
p-value	0.0304	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	43 ( 36.1)	44 ( 38.3)
	Number of censored subjects, n (%)	76 ( 63.9)	71 ( 61.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	9.7 ( 5.6, 26.3)	5.7 ( 3.9, 12.6)
	Median (95% CI)	NE (28.1, NE)	NE (23.0, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	81.17 (74.07, 88.26)	73.92 (65.75, 82.10)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	74.04 (66.03, 82.05)	67.33 (58.55, 76.12)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	68.63 (60.11, 77.14)	62.26 (53.07, 71.44)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	66.75 (58.08, 75.42)	58.57 (49.01, 68.13)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	58.08 (47.70, 68.47)	58.57 (49.01, 68.13)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.847	
	95% CI	0.550, 1.304	
p-value	0.4498		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.842		
95% CI	0.552, 1.283		
p-value	0.4224		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	61 ( 51.3)	64 ( 55.7)
	Number of censored subjects, n (%)	58 ( 48.7)	51 ( 44.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.9 ( 1.4, 4.7)	1.9 ( 1.2, 2.3)
	Median (95% CI)	20.5 ( 9.9, NE )	8.3 ( 3.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.52 (52.68, 70.35)	51.82 (42.65, 60.99)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.38 (45.29, 63.47)	46.36 (37.17, 55.55)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	51.68 (42.54, 60.82)	44.19 (34.95, 53.43)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	47.70 (38.46, 56.93)	44.19 (34.95, 53.43)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	45.86 (36.31, 55.42)	39.77 (28.08, 51.46)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.807	
	95% CI	0.563, 1.157	
p-value	0.2431		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.810		
95% CI	0.570, 1.152		
p-value	0.2397		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Financial Difficulties	Number of subjects with events, n (%)	39 ( 32.8)	37 ( 32.2)
	Number of censored subjects, n (%)	80 ( 67.2)	78 ( 67.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	5.9 ( 4.0, 26.7)	6.5 ( 3.0, 28.6)
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (28.4, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	74.69 (66.71, 82.67)	75.80 (67.85, 83.75)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	70.19 (61.78, 78.61)	69.29 (60.68, 77.90)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	67.36 (58.69, 76.02)	69.29 (60.68, 77.90)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	67.36 (58.69, 76.02)	69.29 (60.68, 77.90)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	64.66 (55.55, 73.76)	53.45 (35.20, 71.70)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.886	
	95% CI	0.559, 1.405	
p-value	0.6153		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.953		
95% CI	0.606, 1.499		
p-value	0.8358		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 43.7)	57 ( 49.6)
	Number of censored subjects, n (%)	67 ( 56.3)	58 ( 50.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.5 ( 2.4, 7.5)	3.4 ( 2.0, 4.8)
	Median (95% CI)	33.8 (17.1, NE )	17.5 ( 6.6, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (33.8, NE )	31.5 (31.5, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	66.42 (57.81, 75.02)	59.50 (50.46, 68.54)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.03 (52.11, 69.95)	52.97 (43.72, 62.23)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	58.30 (49.26, 67.34)	49.80 (40.43, 59.17)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	57.37 (48.29, 66.45)	49.80 (40.43, 59.17)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.72 (43.90, 63.53)	49.80 (40.43, 59.17)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.835	
	95% CI	0.562, 1.240	
p-value	0.3773		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.822		
95% CI	0.564, 1.198		
p-value	0.3057		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Nausea And Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	56 ( 47.1)	45 ( 39.1)
	Number of censored subjects, n (%)	63 ( 52.9)	70 ( 60.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.7 ( 3.4, 7.4)	4.9 ( 3.5, 9.3)
	Median (95% CI)	23.7 (12.3, NE )	NE (16.6, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	69.32 (60.84, 77.80)	71.60 (63.26, 79.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	60.30 (51.27, 69.34)	62.18 (53.11, 71.24)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	52.86 (43.58, 62.14)	58.96 (49.66, 68.26)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	49.69 (40.30, 59.08)	58.96 (49.66, 68.26)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	49.69 (40.30, 59.08)	58.96 (49.66, 68.26)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.173	
	95% CI	0.782, 1.758	
p-value	0.4395		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.203		
95% CI	0.812, 1.781		
p-value	0.3541		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Pain	Number of subjects with events, n (%)	65 ( 54.6)	76 ( 66.1)
	Number of censored subjects, n (%)	54 ( 45.4)	39 ( 33.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.2 ( 2.4, 5.6)	2.8 ( 1.9, 3.1)
	Median (95% CI)	17.7 ( 8.3, NE )	7.3 ( 4.8, 12.9)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	29.4 (23.3, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	64.74 (56.05, 73.44)	51.45 (42.24, 60.66)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	53.24 (44.12, 62.37)	41.36 (32.22, 50.50)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	49.63 (40.46, 58.80)	34.40 (25.46, 43.35)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.08 (34.92, 53.24)	33.02 (24.04, 42.01)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	42.45 (33.09, 51.81)	20.32 (2.854, 37.79)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.746	
	95% CI	0.528, 1.055	
p-value	0.0969		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.703		
95% CI	0.504, 0.979		
p-value	0.0361		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoI	Age							
	< 75 years	39/ 83 ( 47.0)	29.0 (10.2, NE )	36/ 72 ( 50.0)	16.5 ( 7.7, NE )	0.85 (0.54, 1.33)	0.4713	0.5035
>= 75 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 4.8, NE )	24/ 43 ( 55.8)	9.7 ( 3.9, NE )	0.71 (0.37, 1.36)	0.2995		
	Gender							
	male	37/ 85 ( 43.5)	NE (10.2, NE )	42/ 80 ( 52.5)	10.2 ( 6.5, NE )	0.79 (0.51, 1.23)	0.2938	0.9887
female	17/ 34 ( 50.0)	29.0 (13.1, NE )	18/ 35 ( 51.4)	16.5 ( 4.0, NE )	0.75 (0.38, 1.47)	0.3999		
B-Symptom Fever	yes	4/ 4 (100.0)	1.1 ( 1.0, 3.3)	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 5.1, NE )	8.03 (1.41, 45.6)	0.0061	0.0002
	no	50/115 ( 43.5)	NE (17.8, NE )	57/106 ( 53.8)	10.2 ( 6.8, NE )	0.70 (0.48, 1.03)	0.0693	
B-Symptom Night Sweat	yes	20/ 56 ( 35.7)	NE (29.0, NE )	22/ 53 ( 41.5)	28.9 ( 9.8, NE )	0.83 (0.45, 1.52)	0.5314	0.7918
	no	34/ 63 ( 54.0)	17.8 ( 6.6, NE )	38/ 62 ( 61.3)	7.3 ( 4.7, 16.5)	0.75 (0.47, 1.19)	0.2114	
B-Symptom Weight Loss	yes	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 9.0, NE )	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 4.8, NE )	0.72 (0.26, 1.94)	0.5021	0.7527
	no	48/101 ( 47.5)	29.0 (12.4, NE )	49/ 90 ( 54.4)	10.2 ( 6.8, NE )	0.78 (0.52, 1.17)	0.2225	
Race Group 2	white	47/108 ( 43.5)	NE (17.8, NE )	56/107 ( 52.3)	10.2 ( 6.8, NE )	0.73 (0.49, 1.08)	0.1097	0.8973
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.7 ( 1.0, NE )	2/ 2 (100.0)	4.9 ( 4.6, 5.1)	1.07 (0.15, 7.90)	0.9458	
TIS risk category	low	8/ 10 ( 80.0)	4.3 ( 1.3, 10.2)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.9, NE )	2.18 (0.71, 6.69)	0.1603	0.0104
	medium	34/ 71 ( 47.9)	29.0 (13.1, NE )	35/ 74 ( 47.3)	28.9 ( 9.3, NE )	0.94 (0.59, 1.52)	0.8063	
	high	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	20/ 29 ( 69.0)	5.3 ( 2.8, 17.1)	0.36 (0.18, 0.74)	0.0040	
CIRS-Score	<= 6	11/ 16 ( 68.8)	6.8 ( 1.1, NE )	10/ 18 ( 55.6)	9.7 ( 4.9, NE )	1.42 (0.60, 3.35)	0.4280	0.1584
	> 6	43/103 ( 41.7)	NE (22.9, NE )	50/ 97 ( 51.5)	15.1 ( 7.3, NE )	0.71 (0.47, 1.06)	0.0932	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	33/ 66 ( 50.0)	23.4 ( 9.0, NE )	35/ 62 ( 56.5)	9.3 ( 5.3, NE )	0.85 (0.53, 1.37)	0.4963	0.6537
	>= 70 mL/min	21/ 53 ( 39.6)	NE (13.7, NE )	24/ 50 ( 48.0)	28.9 ( 6.0, NE )	0.68 (0.38, 1.23)	0.1982	
IGVH mutational status	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	3/ 4 ( 75.0)	9.1 ( 2.1, NE )	0.32 (0.03, 3.11)	0.3000	0.3197
	unmutated	52/112 ( 46.4)	29.0 (13.1, NE )	57/111 ( 51.4)	10.3 ( 7.3, NE )	0.82 (0.56, 1.20)	0.3044	
TP53 mutation status	mutated	10/ 19 ( 52.6)	10.2 ( 1.4, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	1.15 (0.45, 2.93)	0.7676	0.5174
	unmutated	44/ 99 ( 44.4)	NE (13.7, NE )	52/ 98 ( 53.1)	10.2 ( 6.8, NE )	0.74 (0.49, 1.11)	0.1454	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 6.2, NE )	5/ 12 ( 41.7)	15.1 ( 3.9, NE )	0.72 ( 0.21, 2.51)	0.6048	0.0885	
		Del (11q)	7/ 27 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	14/ 27 ( 51.9)	7.9 ( 2.8, NE )	0.37 ( 0.15, 0.92)	0.0254		
		Trisomy 12	13/ 25 ( 52.0)	13.7 ( 2.9, NE )	18/ 24 ( 75.0)	5.1 ( 2.7, 10.2)	0.60 ( 0.30, 1.24)	0.1642		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	19/ 31 ( 61.3)	9.0 ( 3.8, 29.0)	8/ 20 ( 40.0)	28.9 ( 9.3, NE )	1.76 ( 0.77, 4.04)	0.1748		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 6.3, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 7.3, NE )	0.90 ( 0.37, 2.20)	0.8130		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	15/ 33 ( 45.5)	29.0 ( 9.7, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 7.9, NE )	1.05 ( 0.51, 2.17)	0.9027		
		> 3.5 mg/L	33/ 79 ( 41.8)	NE (13.7, NE )	45/ 76 ( 59.2)	8.4 ( 4.9, 28.9)	0.59 ( 0.38, 0.93)	0.0212		
		ECOG Performance Status								
		0	27/ 53 ( 50.9)	22.9 (10.0, NE )	29/ 52 ( 55.8)	10.2 ( 4.8, NE )	0.82 ( 0.49, 1.40)	0.4700		
		1	16/ 48 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	24/ 53 ( 45.3)	NE ( 6.8, NE )	0.67 ( 0.36, 1.27)	0.2175		
		>=2	11/ 18 ( 61.1)	8.5 ( 1.7, NE )	7/ 10 ( 70.0)	6.5 ( 2.8, 28.9)	0.78 ( 0.30, 2.05)	0.6131		
		Binet Stage								
		Stage A	15/ 26 ( 57.7)	19.1 ( 9.0, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 4.9, NE )	1.19 ( 0.51, 2.74)	0.6920		
		Stage B	19/ 49 ( 38.8)	NE (13.7, NE )	25/ 46 ( 54.3)	10.2 ( 4.7, NE )	0.62 ( 0.34, 1.14)	0.1178		
		Stage C	20/ 44 ( 45.5)	NE ( 6.3, NE )	26/ 48 ( 54.2)	9.3 ( 6.0, NE )	0.81 ( 0.45, 1.46)	0.4810		
		Region								
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 9.0, NE )	14/ 20 ( 70.0)	5.5 ( 2.7, 17.1)	0.55 ( 0.25, 1.22)	0.1352			
	Central and Eastern Europe	12/ 37 ( 32.4)	NE (29.0, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 7.9, NE )	0.65 ( 0.30, 1.39)	0.2625			
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	8.2 ( 3.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.3, NE )	2.34 ( 0.47, 11.6)	0.2865			
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE (13.3, NE )	7/ 10 ( 70.0)	5.7 ( 3.1, NE )	0.35 ( 0.10, 1.22)	0.0858			
	Western Europe	21/ 40 ( 52.5)	17.8 ( 5.6, NE )	20/ 42 ( 47.6)	28.9 ( 4.9, NE )	1.05 ( 0.57, 1.94)	0.8893			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	26/ 69 ( 37.7)	NE (22.9, NE )	39/ 75 ( 52.0)	10.2 ( 6.3, NE )	0.62 ( 0.38, 1.03)	0.0612			
	>=3 and <6 years	21/ 36 ( 58.3)	12.4 ( 3.2, NE )	11/ 22 ( 50.0)	10.3 ( 4.9, NE )	1.24 ( 0.60, 2.59)	0.5606			
	>= 6 years	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 4.7, NE )	10/ 18 ( 55.6)	16.5 ( 2.9, NE )	0.82 ( 0.31, 2.16)	0.6882			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Age							0.5838
	< 75 years	34/ 83 ( 41.0)	32.1 (23.7, NE )	26/ 72 ( 36.1)	NE (20.3, NE )	1.04 (0.62, 1.74)	0.8876	
	>= 75 years	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 7.7, NE )	22/ 43 ( 51.2)	19.6 ( 5.8, NE )	0.84 (0.45, 1.60)	0.6036	
	Gender							0.0388
	male	40/ 85 ( 47.1)	26.9 (14.0, 32.1)	30/ 80 ( 37.5)	NE (26.5, NE )	1.20 (0.75, 1.93)	0.4501	
	female	11/ 34 ( 32.4)	NE ( NE , NE )	18/ 35 ( 51.4)	18.0 ( 5.8, NE )	0.52 (0.25, 1.11)	0.0884	
B-Symptom Fever	yes	2/ 4 ( 50.0)	3.0 ( 1.4, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 8.0, NE )	4.41 (0.61, 32.0)	0.1102	0.1110
	no	49/115 ( 42.6)	32.1 (20.5, NE )	46/106 ( 43.4)	NE (18.0, NE )	0.87 (0.58, 1.31)	0.5089	
B-Symptom Night Sweat	yes	20/ 56 ( 35.7)	32.1 (26.9, 32.1)	21/ 53 ( 39.6)	NE (18.0, NE )	0.80 (0.43, 1.49)	0.4754	0.6165
	no	31/ 63 ( 49.2)	23.7 ( 8.6, NE )	27/ 62 ( 43.5)	26.5 ( 8.1, NE )	1.06 (0.63, 1.77)	0.8257	
B-Symptom Weight Loss	yes	5/ 18 ( 27.8)	NE (23.7, NE )	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 5.2, NE )	0.67 (0.22, 2.02)	0.4755	0.4632
	no	46/101 ( 45.5)	32.1 (14.0, NE )	39/ 90 ( 43.3)	NE (18.0, NE )	0.99 (0.64, 1.51)	0.9470	
Race Group 2	white	45/108 ( 41.7)	32.1 (20.5, NE )	44/107 ( 41.1)	NE (18.1, NE )	0.92 (0.60, 1.39)	0.6877	0.6748
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	2.6 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835	
TIS risk category	low	5/ 10 ( 50.0)	23.7 ( 5.6, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 2.2, NE )	1.44 (0.39, 5.39)	0.5844	0.8392
	medium	33/ 71 ( 46.5)	32.1 (14.0, NE )	34/ 74 ( 45.9)	NE ( 8.0, NE )	0.92 (0.57, 1.50)	0.7509	
	high	13/ 38 ( 34.2)	NE (10.9, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE (17.1, NE )	0.96 (0.42, 2.19)	0.9243	
CIRS-Score	<= 6	10/ 16 ( 62.5)	5.6 ( 1.6, NE )	10/ 18 ( 55.6)	8.1 ( 1.9, NE )	1.23 (0.51, 2.97)	0.6515	0.5462
	> 6	41/103 ( 39.8)	32.1 (26.9, NE )	38/ 97 ( 39.2)	NE (19.6, NE )	0.91 (0.58, 1.42)	0.6776	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	31/ 66 ( 47.0)	32.1 ( 8.7, NE )	31/ 62 ( 50.0)	20.3 ( 7.9, NE )	0.89 (0.54, 1.47)	0.6527	0.7307
	>= 70 mL/min	20/ 53 ( 37.7)	NE (23.7, NE )	16/ 50 ( 32.0)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.54, 2.00)	0.9166	
IGVH mutational status	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (20.5, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.1, NE )	0.50 (0.03, 9.46)	0.6394	0.8923
	unmutated	48/112 ( 42.9)	32.1 (16.0, NE )	47/111 ( 42.3)	NE (18.1, NE )	0.94 (0.63, 1.41)	0.7624	
TP53 mutation status	mutated	6/ 19 ( 31.6)	NE (20.5, NE )	7/ 17 ( 41.2)	26.5 ( 8.0, NE )	0.62 (0.21, 1.87)	0.3936	0.4943
	unmutated	44/ 99 ( 44.4)	32.1 (16.0, NE )	41/ 98 ( 41.8)	NE (17.1, NE )	0.99 (0.64, 1.52)	0.9565	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.1799
	Del (17p)	4/ 14 ( 28.6)	NE (20.2, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.3, NE )	0.40 (0.10, 1.53)	0.1671	
	Del (11q)	8/ 27 ( 29.6)	32.1 ( NE , NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE ( 3.9, NE )	0.48 (0.18, 1.24)	0.1214	
	Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	23.7 ( 5.2, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE (17.1, NE )	1.24 (0.53, 2.89)	0.6136	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	16/ 31 ( 51.6)	10.3 ( 3.8, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (15.0, NE )	2.07 (0.81, 5.30)	0.1212	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	9/ 19 ( 47.4)	26.9 ( 8.7, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 6.6, NE )	1.06 (0.45, 2.53)	0.8905	
	Serum beta2-microglobulin							0.5241
	<= 3.5 mg/L	14/ 33 ( 42.4)	32.1 (20.2, 32.1)	12/ 36 ( 33.3)	NE (15.0, NE )	1.09 (0.50, 2.39)	0.8255	
	> 3.5 mg/L	32/ 79 ( 40.5)	NE (16.0, NE )	33/ 76 ( 43.4)	26.5 (18.0, NE )	0.88 (0.54, 1.43)	0.6085	
	ECOG Performance Status							0.8071
	0	24/ 53 ( 45.3)	NE (10.3, NE )	26/ 52 ( 50.0)	19.6 ( 8.1, NE )	0.84 (0.48, 1.47)	0.5464	
	1	19/ 48 ( 39.6)	32.1 (20.2, 32.1)	18/ 53 ( 34.0)	NE (26.5, NE )	1.04 (0.54, 2.00)	0.9074	
	>=2	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 7.7, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.9, NE )	0.95 (0.28, 3.16)	0.9430	
	Binet Stage							0.6327
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	32.1 ( 5.6, 32.1)	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 8.0, NE )	1.27 (0.52, 3.11)	0.6036	
	Stage B	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 8.7, NE )	21/ 46 ( 45.7)	20.3 ( 7.9, NE )	0.86 (0.47, 1.56)	0.6240	
	Stage C	16/ 44 ( 36.4)	NE (23.7, NE )	19/ 48 ( 39.6)	NE (15.0, NE )	0.84 (0.43, 1.63)	0.5978	
	Region							0.9954
Australia/New Zealand/Asia	9/ 23 ( 39.1)	NE (16.0, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 5.2, NE )	1.01 (0.39, 2.62)	0.9864		
Central and Eastern Europe	13/ 37 ( 35.1)	32.1 (26.9, NE )	13/ 36 ( 36.1)	NE (18.1, NE )	0.85 (0.39, 1.86)	0.6843		
Latin America	5/ 8 ( 62.5)	10.3 ( 4.2, NE )	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	20.2 ( 5.6, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.8, NE )	0.85 (0.24, 2.93)	0.7907		
Western Europe	19/ 40 ( 47.5)	NE ( 7.7, NE )	22/ 42 ( 52.4)	7.4 ( 3.9, NE )	0.76 (0.41, 1.41)	0.3897		
Time from first diagnosis to randomisation							0.8569	
< 3 years	32/ 69 ( 46.4)	32.1 (10.3, NE )	35/ 75 ( 46.7)	20.3 ( 8.8, NE )	0.89 (0.55, 1.44)	0.6260		
>=3 and <6 years	14/ 36 ( 38.9)	NE (16.0, NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE (26.5, NE )	1.20 (0.48, 2.99)	0.6865		
>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 6.7, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 5.8, NE )	1.02 (0.31, 3.34)	0.9783		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Age							0.6254
	< 75 years	37/ 83 ( 44.6)	NE (12.1, NE )	31/ 72 ( 43.1)	NE ( 8.4, NE )	0.98 (0.61, 1.58)	0.9203	
	>= 75 years	23/ 36 ( 63.9)	12.3 ( 2.9, 26.7)	29/ 43 ( 67.4)	4.7 ( 1.9, 11.5)	0.78 (0.45, 1.36)	0.3779	
	Gender							0.7991
	male	42/ 85 ( 49.4)	26.3 (12.1, NE )	39/ 80 ( 48.8)	12.3 ( 3.9, NE )	0.90 (0.58, 1.40)	0.6456	
	female	18/ 34 ( 52.9)	9.0 ( 3.7, NE )	21/ 35 ( 60.0)	8.8 ( 2.0, NE )	0.85 (0.45, 1.59)	0.6035	
	B-Symptom Fever							0.1700
	yes	3/ 4 ( 75.0)	2.7 ( 1.0, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.1, NE )	2.31 (0.51, 10.4)	0.2644	
	no	57/115 ( 49.6)	26.3 (12.0, NE )	56/106 ( 52.8)	9.3 ( 4.7, NE )	0.83 (0.58, 1.20)	0.3289	
	B-Symptom Night Sweat							0.6448
	yes	24/ 56 ( 42.9)	NE (12.1, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 4.8, NE )	0.97 (0.55, 1.72)	0.9123	
	no	36/ 63 ( 57.1)	12.3 ( 6.0, NE )	37/ 62 ( 59.7)	8.2 ( 2.3, NE )	0.79 (0.50, 1.26)	0.3212	
	B-Symptom Weight Loss							0.9842
	yes	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 2.3, NE )	0.90 (0.36, 2.25)	0.8295	
	no	52/101 ( 51.5)	26.3 ( 9.0, NE )	49/ 90 ( 54.4)	9.3 ( 4.7, NE )	0.86 (0.58, 1.27)	0.4456	
	Race Group 2							0.6991
	white	55/108 ( 50.9)	17.1 (10.8, NE )	57/107 ( 53.3)	9.3 ( 4.7, NE )	0.87 (0.60, 1.26)	0.4514	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.47 (0.03, 7.86)	0.5924	
	TLS risk category							0.9094
low	6/ 10 ( 60.0)	10.8 ( 1.6, NE )	7/ 12 ( 58.3)	9.3 ( 2.1, NE )	0.93 (0.31, 2.78)	0.8894		
medium	38/ 71 ( 53.5)	17.1 ( 8.5, NE )	39/ 74 ( 52.7)	8.8 ( 3.9, NE )	0.93 (0.59, 1.45)	0.7383		
high	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 9.0, NE )	14/ 29 ( 48.3)	17.1 ( 2.3, NE )	0.77 (0.38, 1.59)	0.4832		
CIRS-Score							0.4364	
<= 6	12/ 16 ( 75.0)	2.7 ( 1.1, 12.4)	12/ 18 ( 66.7)	2.1 ( 1.2, NE )	1.22 (0.55, 2.72)	0.6324		
> 6	48/103 ( 46.6)	26.7 (12.3, NE )	48/ 97 ( 49.5)	12.3 ( 7.0, NE )	0.83 (0.56, 1.25)	0.3780		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4893	
< 70 mL/min	39/ 66 ( 59.1)	12.4 ( 3.9, 26.7)	37/ 62 ( 59.7)	8.6 ( 3.7, NE )	1.00 (0.63, 1.56)	0.9720		
>= 70 mL/min	21/ 53 ( 39.6)	NE (12.3, NE )	21/ 50 ( 42.0)	NE ( 4.8, NE )	0.77 (0.42, 1.41)	0.3974		
IGVH mutational status							0.3266	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (12.4, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.36 (0.03, 4.01)	0.3834		
unmutated	58/112 ( 51.8)	17.1 ( 9.0, NE )	58/111 ( 52.3)	9.5 ( 4.8, NE )	0.91 (0.63, 1.32)	0.6266		
TP53 mutation status							0.0839	
mutated	8/ 19 ( 42.1)	NE (12.0, NE )	11/ 17 ( 64.7)	3.7 ( 1.2, NE )	0.38 (0.15, 1.00)	0.0413		
unmutated	51/ 99 ( 51.5)	17.1 ( 8.5, NE )	49/ 98 ( 50.0)	12.3 ( 5.8, NE )	0.99 (0.67, 1.47)	0.9583		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 9.0, NE )	7/ 12 ( 58.3)	3.0 ( 2.1, NE )	0.36 (0.10, 1.26)	0.0966	0.4648	
	Del (11q)	15/ 27 ( 55.6)	17.1 ( 4.0, NE )	14/ 27 ( 51.9)	8.8 ( 1.9, NE )	0.88 (0.42, 1.84)	0.7430		
	Trisomy 12	14/ 25 ( 56.0)	10.8 ( 1.5, NE )	14/ 24 ( 58.3)	10.5 ( 1.7, NE )	0.99 (0.47, 2.10)	0.9854		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	16/ 31 ( 51.6)	13.1 ( 6.3, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 4.7, NE )	1.43 (0.59, 3.47)	0.4324		
	12/Del(13q)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 3.7, NE )	14/ 26 ( 53.8)	10.3 ( 4.8, NE )	0.77 (0.32, 1.84)	0.5513		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	26.3 (12.1, NE )	14/ 36 ( 38.9)	NE ( 4.8, NE )	1.16 (0.57, 2.37)	0.6842		
	> 3.5 mg/L	40/ 79 ( 50.6)	26.3 ( 6.3, NE )	43/ 76 ( 56.6)	9.3 ( 3.9, NE )	0.82 (0.53, 1.27)	0.3745		
	ECOG Performance Status								
0	28/ 53 ( 52.8)	17.0 (10.5, NE )	31/ 52 ( 59.6)	5.8 ( 1.9, NE )	0.71 (0.42, 1.18)	0.1867			
1	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 6.3, NE )	26/ 53 ( 49.1)	12.3 ( 4.2, NE )	0.89 (0.51, 1.58)	0.6929			
>=2	10/ 18 ( 55.6)	17.1 ( 1.3, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 9.3, NE )	1.98 (0.54, 7.26)	0.2951			
Binet Stage									
Stage A	15/ 26 ( 57.7)	12.6 ( 3.7, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 3.7, NE )	1.28 (0.57, 2.85)	0.5546			
Stage B	27/ 49 ( 55.1)	12.4 ( 3.9, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 4.7, NE )	1.13 (0.64, 2.00)	0.6617			
Stage C	18/ 44 ( 40.9)	NE (12.3, NE )	29/ 48 ( 60.4)	5.8 ( 2.3, NE )	0.53 (0.29, 0.97)	0.0358			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	10/ 23 ( 43.5)	NE (12.2, NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	0.79 (0.33, 1.91)	0.6012			
Central and Eastern Europe	17/ 37 ( 45.9)	NE ( 2.0, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 9.3, NE )	1.26 (0.63, 2.53)	0.5201			
Latin America	5/ 8 ( 62.5)	10.5 ( 4.0, NE )	4/ 7 ( 57.1)	7.1 ( 2.3, NE )	0.69 (0.18, 2.62)	0.5845			
US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	26.7 ( 1.4, NE )	5/ 10 ( 50.0)	7.0 ( 1.1, NE )	0.91 (0.28, 3.01)	0.8735			
Western Europe	22/ 40 ( 55.0)	17.0 ( 4.1, NE )	26/ 42 ( 61.9)	3.7 ( 1.6, NE )	0.67 (0.38, 1.19)	0.1672			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	38/ 69 ( 55.1)	13.1 ( 8.5, NE )	43/ 75 ( 57.3)	8.4 ( 3.7, NE )	0.82 (0.53, 1.27)	0.3669			
>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 8.5, NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 5.8, NE )	1.34 (0.55, 3.30)	0.5204			
>= 6 years	7/ 14 ( 50.0)	26.7 ( 1.2, NE )	10/ 18 ( 55.6)	7.2 ( 1.9, NE )	0.90 (0.34, 2.37)	0.8234			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Age							0.0533
	< 75 years	31/ 83 ( 37.3)	NE (26.9, NE )	31/ 72 ( 43.1)	NE ( 9.0, NE )	0.77 (0.47, 1.27)	0.3122	
	>= 75 years	22/ 36 ( 61.1)	18.8 ( 6.5, NE )	15/ 43 ( 34.9)	NE (26.5, NE )	1.67 (0.86, 3.23)	0.1236	
	Gender							0.8555
	male	36/ 85 ( 42.4)	NE (23.5, NE )	30/ 80 ( 37.5)	NE (26.5, NE )	1.00 (0.61, 1.63)	0.9970	
	female	17/ 34 ( 50.0)	27.1 ( 6.5, NE )	16/ 35 ( 45.7)	NE ( 6.7, NE )	1.08 (0.55, 2.15)	0.8224	
	B-Symptom Fever							0.6745
	yes	2/ 4 ( 50.0)	2.9 ( 1.1, NE )	5/ 9 ( 55.6)	8.1 ( 6.5, NE )	1.53 (0.29, 7.99)	0.6094	
	no	51/115 ( 44.3)	29.2 (23.5, NE )	41/106 ( 38.7)	NE (26.5, NE )	1.04 (0.69, 1.57)	0.8591	
	B-Symptom Night Sweat							0.4305
	yes	25/ 56 ( 44.6)	29.2 (13.7, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 8.1, NE )	0.87 (0.50, 1.52)	0.6304	
	no	28/ 63 ( 44.4)	NE (20.5, NE )	21/ 62 ( 33.9)	NE (26.5, NE )	1.18 (0.67, 2.09)	0.5603	
	B-Symptom Weight Loss							0.7182
	yes	9/ 18 ( 50.0)	23.7 ( 5.7, NE )	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 4.4, NE )	0.96 (0.40, 2.28)	0.9234	
	no	44/101 ( 43.6)	29.2 (23.5, NE )	34/ 90 ( 37.8)	NE (26.5, NE )	1.06 (0.68, 1.67)	0.7875	
	Race Group 2							0.9843
	white	48/108 ( 44.4)	29.2 (21.0, NE )	44/107 ( 41.1)	NE (18.1, NE )	1.00 (0.67, 1.51)	0.9832	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.8, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.2707
	low	7/ 10 ( 70.0)	5.0 ( 3.0, 23.7)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.2, NE )	1.84 (0.58, 5.81)	0.2942	
	medium	33/ 71 ( 46.5)	27.1 (17.1, NE )	28/ 74 ( 37.8)	NE (26.5, NE )	1.15 (0.70, 1.91)	0.5766	
	high	13/ 38 ( 34.2)	NE (23.5, NE )	13/ 29 ( 44.8)	NE ( 8.1, NE )	0.66 (0.30, 1.43)	0.2878	
	CIRS-Score							0.1656
	<= 6	11/ 16 ( 68.8)	7.1 ( 2.9, 27.1)	8/ 18 ( 44.4)	26.5 ( 4.4, NE )	1.79 (0.72, 4.47)	0.2044	
	> 6	42/103 ( 40.8)	NE (26.7, NE )	38/ 97 ( 39.2)	NE (18.3, NE )	0.92 (0.59, 1.43)	0.7067	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0086
	< 70 mL/min	33/ 66 ( 50.0)	26.7 (16.4, NE )	19/ 62 ( 30.6)	NE (26.5, NE )	1.62 (0.92, 2.86)	0.0903	
	>= 70 mL/min	20/ 53 ( 37.7)	NE (26.9, NE )	27/ 50 ( 54.0)	9.4 ( 6.5, NE )	0.56 (0.31, 1.00)	0.0469	
	IGVH mutational status							0.9944
	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 6.6, NE )	0.83 (0.11, 6.26)	0.8533	
	unmutated	50/112 ( 44.6)	29.2 (23.5, NE )	44/111 ( 39.6)	NE (26.5, NE )	1.02 (0.68, 1.54)	0.9106	
	TP53 mutation status							0.8900
	mutated	11/ 19 ( 57.9)	20.5 ( 2.0, NE )	11/ 17 ( 64.7)	18.1 ( 6.6, 26.5)	0.91 (0.39, 2.11)	0.8181	
	unmutated	41/ 99 ( 41.4)	NE (26.7, NE )	35/ 98 ( 35.7)	NE ( NE , NE )	1.03 (0.66, 1.62)	0.8917	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	7/ 12 ( 58.3)	10.2 ( 4.4, NE )	0.74 (0.26, 2.14)	0.5734	0.4397	
		Del (11q)	11/ 27 ( 40.7)	NE (19.9, NE )	14/ 27 ( 51.9)	14.9 ( 3.0, NE )	0.54 (0.24, 1.20)	0.1229		
		Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE (23.7, NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE (18.1, NE )	1.00 (0.37, 2.71)	0.9996		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	15/ 31 ( 48.4)	29.2 ( 3.5, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 8.9, NE )	1.46 (0.60, 3.59)	0.4032		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 4.9, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 8.3, NE )	1.28 (0.49, 3.33)	0.6085		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	17/ 33 ( 51.5)	27.1 ( 5.7, NE )	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 8.3, NE )	1.07 (0.54, 2.14)	0.8412		
		> 3.5 mg/L	31/ 79 ( 39.2)	NE (23.5, NE )	29/ 76 ( 38.2)	NE (26.5, NE )	0.90 (0.54, 1.50)	0.6920		
		ECOG Performance Status								
		0	25/ 53 ( 47.2)	29.2 (20.5, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE (18.1, NE )	1.21 (0.67, 2.17)	0.5330		
		1	19/ 48 ( 39.6)	NE (19.9, NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE (10.2, NE )	0.84 (0.46, 1.56)	0.5891		
		>=2	9/ 18 ( 50.0)	26.7 ( 5.0, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 2.2, NE )	0.93 (0.28, 3.10)	0.9059		
	Binet Stage									
	Stage A	12/ 26 ( 46.2)	29.2 ( 7.1, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 5.2, NE )	0.81 (0.35, 1.92)	0.6393			
	Stage B	19/ 49 ( 38.8)	NE (19.9, NE )	16/ 46 ( 34.8)	NE (18.3, NE )	1.01 (0.52, 1.97)	0.9652			
	Stage C	22/ 44 ( 50.0)	26.9 (12.2, NE )	20/ 48 ( 41.7)	NE (17.5, NE )	1.09 (0.59, 2.00)	0.7928			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	7/ 23 ( 30.4)	NE (20.5, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 3.4, NE )	0.93 (0.31, 2.77)	0.8890			
	Central and Eastern Europe	14/ 37 ( 37.8)	NE (19.9, NE )	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 9.0, NE )	0.72 (0.35, 1.48)	0.3664			
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	5.3 ( 2.0, NE )	4/ 7 ( 57.1)	8.9 ( 5.2, NE )	1.48 (0.42, 5.26)	0.5441			
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	26.7 ( 2.8, 26.7)	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 4.0, NE )	1.56 (0.37, 6.52)	0.5386			
	Western Europe	21/ 40 ( 52.5)	27.1 (13.0, NE )	17/ 42 ( 40.5)	NE (17.5, NE )	1.16 (0.61, 2.21)	0.6449			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	31/ 69 ( 44.9)	29.2 (20.5, NE )	29/ 75 ( 38.7)	NE (18.1, NE )	0.99 (0.59, 1.64)	0.9615			
	>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	26.9 ( 3.4, NE )	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 6.6, NE )	1.60 (0.69, 3.68)	0.2669			
	>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (26.7, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 3.4, NE )	0.46 (0.14, 1.49)	0.1841			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Age							0.6010
	< 75 years	49/ 83 ( 59.0)	10.5 ( 5.6, 23.7)	36/ 72 ( 50.0)	27.7 ( 6.7, NE )	1.20 ( 0.78, 1.84)	0.4121	
	>= 75 years	21/ 36 ( 58.3)	9.4 ( 2.9, NE )	25/ 43 ( 58.1)	9.7 ( 3.4, NE )	0.98 ( 0.55, 1.76)	0.9613	
	Gender							0.7913
	male	50/ 85 ( 58.8)	10.5 ( 5.3, 23.7)	41/ 80 ( 51.3)	12.7 ( 6.7, NE )	1.14 ( 0.75, 1.72)	0.5303	
	female	20/ 34 ( 58.8)	8.2 ( 3.6, NE )	20/ 35 ( 57.1)	9.8 ( 4.8, NE )	1.04 ( 0.56, 1.93)	0.9082	
	B-Symptom Fever							0.4423
	yes	2/ 4 ( 50.0)	14.6 ( 9.4, NE )	6/ 9 ( 66.7)	5.8 ( 4.1, NE )	0.47 ( 0.09, 2.40)	0.3514	
	no	68/115 ( 59.1)	8.2 ( 5.6, 20.5)	55/106 ( 51.9)	12.5 ( 6.8, NE )	1.15 ( 0.81, 1.65)	0.4318	
	B-Symptom Night Sweat							0.1743
	yes	34/ 56 ( 60.7)	7.6 ( 5.6, 14.6)	34/ 53 ( 64.2)	6.7 ( 2.9, 11.3)	0.87 ( 0.54, 1.41)	0.5816	
	no	36/ 63 ( 57.1)	15.6 ( 3.6, NE )	27/ 62 ( 43.5)	NE ( 7.2, NE )	1.38 ( 0.84, 2.27)	0.2028	
	B-Symptom Weight Loss							0.3390
	yes	10/ 18 ( 55.6)	5.6 ( 2.9, NE )	15/ 25 ( 60.0)	6.7 ( 1.9, NE )	0.80 ( 0.36, 1.80)	0.5972	
	no	60/101 ( 59.4)	9.4 ( 5.6, 17.8)	46/ 90 ( 51.1)	19.6 ( 6.8, NE )	1.21 ( 0.83, 1.78)	0.3240	
	Race Group 2							0.9999
	white	66/108 ( 61.1)	7.6 ( 5.3, 17.1)	56/107 ( 52.3)	12.5 ( 6.7, NE )	1.21 ( 0.85, 1.72)	0.2976	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.5780
low	7/ 10 ( 70.0)	2.0 ( 1.1, 23.7)	6/ 12 ( 50.0)	6.6 ( 1.2, NE )	1.87 ( 0.62, 5.59)	0.2560		
medium	40/ 71 ( 56.3)	10.6 ( 5.6, NE )	39/ 74 ( 52.7)	10.4 ( 5.8, NE )	1.04 ( 0.67, 1.61)	0.8785		
high	23/ 38 ( 60.5)	7.4 ( 3.6, NE )	16/ 29 ( 55.2)	12.5 ( 3.9, NE )	1.12 ( 0.59, 2.13)	0.7268		
CIRS-Score							0.6151	
<= 6	10/ 16 ( 62.5)	15.6 ( 1.3, 20.5)	9/ 18 ( 50.0)	12.7 ( 1.9, NE )	1.40 ( 0.57, 3.46)	0.4579		
> 6	60/103 ( 58.3)	7.6 ( 5.6, 23.7)	52/ 97 ( 53.6)	10.4 ( 6.7, NE )	1.08 ( 0.74, 1.57)	0.6871		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.1048	
< 70 mL/min	41/ 66 ( 62.1)	7.4 ( 3.6, 17.8)	30/ 62 ( 48.4)	NE ( 7.2, NE )	1.44 ( 0.90, 2.31)	0.1266		
>= 70 mL/min	29/ 53 ( 54.7)	11.1 ( 5.6, NE )	29/ 50 ( 58.0)	8.5 ( 4.0, NE )	0.81 ( 0.48, 1.36)	0.4213		
IGVH mutational status							0.7926	
mutated	3/ 4 ( 75.0)	12.9 ( 1.4, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1.03 ( 0.14, 7.42)	0.9770		
unmutated	65/112 ( 58.0)	10.5 ( 5.6, 23.5)	59/111 ( 53.2)	11.3 ( 6.6, NE )	1.09 ( 0.77, 1.56)	0.6221		
TP53 mutation status							0.4623	
mutated	10/ 19 ( 52.6)	20.5 ( 5.1, NE )	9/ 17 ( 52.9)	7.2 ( 2.8, NE )	0.79 ( 0.32, 1.97)	0.6142		
unmutated	59/ 99 ( 59.6)	7.6 ( 4.9, 17.8)	52/ 98 ( 53.1)	11.3 ( 6.6, NE )	1.16 ( 0.80, 1.69)	0.4268		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 4.1, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.3, NE )	0.99 (0.31, 3.15)	0.9835	0.6977	
	Del (11q)	16/ 27 ( 59.3)	10.6 ( 2.9, NE )	17/ 27 ( 63.0)	6.7 ( 2.3, NE )	0.87 (0.44, 1.73)	0.6905		
	Trisomy 12	14/ 25 ( 56.0)	17.8 ( 2.9, NE )	13/ 24 ( 54.2)	10.5 ( 3.4, NE )	0.98 (0.46, 2.08)	0.9483		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 31 ( 64.5)	7.6 ( 3.6, 17.1)	12/ 20 ( 60.0)	9.7 ( 1.2, NE )	1.04 (0.51, 2.14)	0.9120		
	12/Del(13q)	11/ 19 ( 57.9)	5.9 ( 2.1, NE )	11/ 26 ( 42.3)	27.7 (10.4, NE )	1.78 (0.77, 4.12)	0.1729		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	23.7 ( 5.6, NE )	19/ 36 ( 52.8)	11.3 ( 6.7, NE )	0.86 (0.44, 1.67)	0.6488		0.3418
	> 3.5 mg/L	50/ 79 ( 63.3)	7.6 ( 4.9, 14.9)	39/ 76 ( 51.3)	12.7 ( 4.1, NE )	1.27 (0.84, 1.93)	0.2608		
	ECOG Performance Status								
	0	36/ 53 ( 67.9)	9.4 ( 2.9, 20.5)	26/ 52 ( 50.0)	27.7 ( 8.3, NE )	1.52 (0.91, 2.51)	0.1041		0.1578
	1	23/ 48 ( 47.9)	12.0 ( 5.9, NE )	29/ 53 ( 54.7)	7.2 ( 3.9, NE )	0.75 (0.44, 1.30)	0.3123		
	>=2	11/ 18 ( 61.1)	5.6 ( 1.8, NE )	6/ 10 ( 60.0)	6.6 ( 1.9, NE )	1.10 (0.40, 2.99)	0.8511		
	Binet Stage								
	Stage A	18/ 26 ( 69.2)	7.4 ( 4.4, 17.8)	15/ 21 ( 71.4)	6.7 ( 2.3, 27.7)	0.87 (0.44, 1.74)	0.6943		0.7915
	Stage B	30/ 49 ( 61.2)	6.5 ( 2.9, 20.5)	24/ 46 ( 52.2)	9.7 ( 3.0, NE )	1.20 (0.70, 2.06)	0.4942		
	Stage C	22/ 44 ( 50.0)	23.5 ( 7.6, NE )	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 7.2, NE )	1.08 (0.60, 1.96)	0.7899		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	10/ 23 ( 43.5)	NE (10.5, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 3.0, NE )	0.92 (0.37, 2.27)	0.8610		0.2464
	Central and Eastern Europe	21/ 37 ( 56.8)	7.4 ( 4.4, NE )	17/ 36 ( 47.2)	27.7 ( 6.7, NE )	1.44 (0.76, 2.73)	0.2634		
Latin America	6/ 8 ( 75.0)	2.0 ( 1.0, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 4.1, NE )	2.66 (0.65, 10.8)	0.1546			
US/Canada/Central America	10/ 11 ( 90.9)	2.9 ( 1.8, 5.6)	6/ 10 ( 60.0)	4.5 ( 1.2, NE )	1.71 (0.61, 4.78)	0.2956			
Western Europe	23/ 40 ( 57.5)	15.6 ( 3.9, NE )	26/ 42 ( 61.9)	5.8 ( 2.3, 19.6)	0.76 (0.43, 1.34)	0.3442			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	42/ 69 ( 60.9)	8.2 ( 5.6, 23.5)	41/ 75 ( 54.7)	10.3 ( 5.8, NE )	1.05 (0.68, 1.62)	0.8154	0.7351		
>=3 and <6 years	19/ 36 ( 52.8)	10.6 ( 5.6, NE )	10/ 22 ( 45.5)	27.7 ( 3.4, NE )	1.22 (0.57, 2.63)	0.6031			
>= 6 years	9/ 14 ( 64.3)	3.0 ( 1.8, NE )	10/ 18 ( 55.6)	6.5 ( 3.9, NE )	1.60 (0.65, 3.95)	0.3055			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		G1Cb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Age							0.7421
	< 75 years	43/ 83 ( 51.8)	12.8 ( 3.8, NE )	38/ 72 ( 52.8)	8.3 ( 3.0, NE )	0.96 ( 0.62, 1.48)	0.8469	
	>= 75 years	23/ 36 ( 63.9)	13.4 ( 3.1, NE )	28/ 43 ( 65.1)	4.8 ( 2.3, 21.3)	0.77 ( 0.43, 1.36)	0.3590	
	Gender							0.9543
	male	47/ 85 ( 55.3)	12.3 ( 4.4, NE )	46/ 80 ( 57.5)	12.7 ( 3.0, 28.9)	0.89 ( 0.59, 1.34)	0.5800	
	female	19/ 34 ( 55.9)	12.8 ( 2.2, NE )	20/ 35 ( 57.1)	4.8 ( 2.0, NE )	0.92 ( 0.49, 1.72)	0.7824	
	B-Symptom Fever							0.5811
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	5/ 9 ( 55.6)	8.3 ( 2.3, NE )	0.52 ( 0.06, 4.47)	0.5436	
	no	65/115 ( 56.5)	12.3 ( 4.0, NE )	61/106 ( 57.5)	7.0 ( 2.9, 28.9)	0.90 ( 0.64, 1.28)	0.5678	
	B-Symptom Night Sweat							0.7432
	yes	29/ 56 ( 51.8)	14.0 ( 2.1, NE )	32/ 53 ( 60.4)	3.8 ( 2.1, NE )	0.87 ( 0.53, 1.44)	0.5764	
	no	37/ 63 ( 58.7)	12.8 ( 4.4, NE )	34/ 62 ( 54.8)	14.3 ( 3.5, NE )	0.93 ( 0.58, 1.49)	0.7662	
	B-Symptom Weight Loss							0.5347
	yes	10/ 18 ( 55.6)	9.5 ( 1.3, NE )	13/ 25 ( 52.0)	8.3 ( 3.4, NE )	1.12 ( 0.49, 2.58)	0.7852	
	no	56/101 ( 55.4)	12.8 ( 4.4, NE )	53/ 90 ( 58.9)	4.7 ( 2.3, 28.9)	0.85 ( 0.58, 1.23)	0.3834	
	Race Group 2							0.9815
	white	60/108 ( 55.6)	12.3 ( 4.0, NE )	60/107 ( 56.1)	6.3 ( 2.8, NE )	0.93 ( 0.65, 1.34)	0.6983	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 3.3, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.4581
low	8/ 10 ( 80.0)	1.9 ( 1.1, 6.5)	8/ 12 ( 66.7)	8.3 ( 2.0, NE )	1.76 ( 0.66, 4.74)	0.2462		
medium	41/ 71 ( 57.7)	10.3 ( 3.7, NE )	46/ 74 ( 62.2)	3.8 ( 2.8, 24.2)	0.84 ( 0.55, 1.28)	0.4152		
high	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 10.9, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 2.3, NE )	1.00 ( 0.48, 2.09)	0.9966		
CIRS-Score							0.7607	
<= 6	9/ 16 ( 56.3)	6.5 ( 1.6, NE )	12/ 18 ( 66.7)	3.2 ( 1.9, NE )	0.80 ( 0.33, 1.94)	0.6266		
> 6	57/103 ( 55.3)	12.8 ( 3.8, NE )	54/ 97 ( 55.7)	7.4 ( 3.4, NE )	0.92 ( 0.64, 1.34)	0.6759		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9529	
< 70 mL/min	35/ 66 ( 53.0)	21.4 ( 3.1, NE )	35/ 62 ( 56.5)	12.7 ( 2.8, NE )	0.91 ( 0.57, 1.46)	0.6967		
>= 70 mL/min	31/ 53 ( 58.5)	12.3 ( 3.7, NE )	29/ 50 ( 58.0)	4.8 ( 2.3, NE )	0.88 ( 0.53, 1.46)	0.6098		
IGVH mutational status							0.4303	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 6.0, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	0.36 ( 0.03, 4.01)	0.3834		
unmutated	64/112 ( 57.1)	12.3 ( 3.8, 27.1)	64/111 ( 57.7)	7.0 ( 3.0, 24.2)	0.93 ( 0.66, 1.32)	0.6974		
TP53 mutation status							0.2103	
mutated	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 6.5, NE )	10/ 17 ( 58.8)	12.7 ( 2.1, NE )	0.52 ( 0.19, 1.37)	0.1739		
unmutated	58/ 99 ( 58.6)	10.3 ( 3.1, 27.1)	56/ 98 ( 57.1)	7.0 ( 3.4, NE )	0.98 ( 0.68, 1.42)	0.9128		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.1425
	Del (17p)	4/ 14 ( 28.6)	NE (12.8, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.8 ( 2.1, NE )	0.37 (0.11, 1.27)	0.1006	
	Del (11q)	14/ 27 ( 51.9)	22.8 ( 3.7, NE )	16/ 27 ( 59.3)	3.9 ( 1.3, NE )	0.65 (0.31, 1.34)	0.2409	
	Trisomy 12	16/ 25 ( 64.0)	21.4 ( 2.1, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 3.5, NE )	1.36 (0.62, 2.97)	0.4439	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 31 ( 64.5)	5.6 ( 2.1, NE )	11/ 20 ( 55.0)	16.6 ( 2.0, NE )	1.31 (0.62, 2.74)	0.4766	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 2.1, NE )	16/ 26 ( 61.5)	4.7 ( 2.3, NE )	0.74 (0.32, 1.67)	0.4612	
	Serum beta2-microglobulin							0.6749
	<= 3.5 mg/L	20/ 33 ( 60.6)	21.4 ( 3.7, NE )	18/ 36 ( 50.0)	8.3 ( 2.1, NE )	1.04 (0.55, 1.98)	0.8916	
	> 3.5 mg/L	43/ 79 ( 54.4)	10.9 ( 3.1, NE )	46/ 76 ( 60.5)	6.3 ( 2.9, 24.2)	0.89 (0.58, 1.35)	0.5669	
ECOG Performance Status	0	29/ 53 ( 54.7)	14.5 ( 3.1, NE )	27/ 52 ( 51.9)	7.0 ( 2.0, NE )	0.95 (0.56, 1.60)	0.8403	0.4019
	1	27/ 48 ( 56.3)	12.3 ( 3.7, NE )	35/ 53 ( 66.0)	4.8 ( 2.8, 16.6)	0.75 (0.46, 1.25)	0.2684	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	22.8 ( 1.1, NE )	4/ 10 ( 40.0)	28.9 (14.3, 28.9)	1.58 (0.49, 5.11)	0.4404	
	Binet Stage							0.5071
Stage A	16/ 26 ( 61.5)	4.7 ( 1.9, NE )	15/ 21 ( 71.4)	2.3 ( 1.6, 21.3)	0.74 (0.37, 1.51)	0.4078		
Stage B	28/ 49 ( 57.1)	6.0 ( 2.8, NE )	23/ 46 ( 50.0)	28.9 ( 2.8, NE )	1.14 (0.65, 1.97)	0.6469		
Stage C	22/ 44 ( 50.0)	26.7 (10.9, NE )	28/ 48 ( 58.3)	12.7 ( 3.4, NE )	0.72 (0.41, 1.27)	0.2572		
Region	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 2.6, NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.6, NE )	0.91 (0.39, 2.15)	0.8316	0.8443
	Central and Eastern Europe	17/ 37 ( 45.9)	NE (10.9, NE )	19/ 36 ( 52.8)	8.3 ( 2.1, NE )	0.78 (0.41, 1.51)	0.4648	
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	4.3 ( 1.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.3, NE )	2.01 (0.50, 8.10)	0.3145	
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	3.7 ( 2.1, NE )	6/ 10 ( 60.0)	4.9 ( 1.2, NE )	0.91 (0.31, 2.73)	0.8621	
	Western Europe	25/ 40 ( 62.5)	7.6 ( 2.1, NE )	28/ 42 ( 66.7)	3.9 ( 2.3, 24.2)	0.89 (0.52, 1.54)	0.6723	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	40/ 69 ( 58.0)	10.9 ( 3.3, NE )	45/ 75 ( 60.0)	4.8 ( 2.8, 16.7)	0.86 (0.56, 1.33)	0.5037	0.6852
	>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 3.1, NE )	11/ 22 ( 50.0)	24.2 ( 2.0, NE )	0.93 (0.44, 2.00)	0.8601	
	>= 6 years	9/ 14 ( 64.3)	13.5 ( 1.1, NE )	10/ 18 ( 55.6)	16.4 ( 2.3, NE )	1.35 (0.55, 3.33)	0.5207	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Age							0.6595
	< 75 years	32/ 83 ( 38.6)	32.0 (25.9, NE )	25/ 72 ( 34.7)	NE (23.6, NE )	1.10 (0.65, 1.87)	0.7174	
	>= 75 years	17/ 36 ( 47.2)	26.7 (10.3, NE )	20/ 43 ( 46.5)	NE ( 7.2, NE )	0.94 (0.49, 1.81)	0.8638	
	Gender							0.6002
	male	33/ 85 ( 38.8)	NE (17.3, NE )	28/ 80 ( 35.0)	NE (23.6, NE )	1.10 (0.67, 1.83)	0.6976	
	female	16/ 34 ( 47.1)	32.0 ( 7.2, NE )	17/ 35 ( 48.6)	NE ( 4.3, NE )	0.90 (0.45, 1.80)	0.7584	
	B-Symptom Fever							0.0220
	yes	3/ 4 ( 75.0)	4.8 ( 1.4, 25.9)	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	12.8 (1.28, 128)	0.0060	
	no	46/115 ( 40.0)	32.0 (26.7, NE )	44/106 ( 41.5)	NE (19.5, NE )	0.91 (0.60, 1.38)	0.6687	
	B-Symptom Night Sweat							0.3952
	yes	23/ 56 ( 41.1)	32.0 (13.1, NE )	19/ 53 ( 35.8)	NE (21.3, NE )	1.19 (0.65, 2.21)	0.5715	
	no	26/ 63 ( 41.3)	NE (12.4, NE )	26/ 62 ( 41.9)	NE ( 9.3, NE )	0.89 (0.52, 1.53)	0.6723	
	B-Symptom Weight Loss							0.5541
	yes	5/ 18 ( 27.8)	NE (25.9, NE )	8/ 25 ( 32.0)	NE (12.7, NE )	0.74 (0.24, 2.28)	0.6037	
	no	44/101 ( 43.6)	32.0 (12.4, NE )	37/ 90 ( 41.1)	NE (19.5, NE )	1.06 (0.69, 1.65)	0.7777	
	Race Group 2							0.7971
	white	45/108 ( 41.7)	32.0 (17.1, NE )	42/107 ( 39.3)	NE (23.6, NE )	1.04 (0.68, 1.59)	0.8483	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 6.3, NE )	0.82 (0.05, 13.2)	0.8864	
	TLS risk category							0.2745
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.9, NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.77 (0.29, 10.6)	0.5232	
	medium	28/ 71 ( 39.4)	NE (17.1, NE )	34/ 74 ( 45.9)	NE ( 9.3, NE )	0.82 (0.50, 1.36)	0.4408	
	high	18/ 38 ( 47.4)	32.0 (10.9, 32.0)	9/ 29 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	1.57 (0.70, 3.53)	0.2712	
	CIRS-Score							0.7877
	<= 6	8/ 16 ( 50.0)	12.4 ( 3.7, NE )	11/ 18 ( 61.1)	10.0 ( 6.3, NE )	1.02 (0.41, 2.55)	0.9628	
	> 6	41/103 ( 39.8)	32.0 (26.7, NE )	34/ 97 ( 35.1)	NE ( NE , NE )	1.07 (0.68, 1.70)	0.7632	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8379
	< 70 mL/min	27/ 66 ( 40.9)	NE (17.1, NE )	24/ 62 ( 38.7)	NE (12.7, NE )	1.05 (0.61, 1.83)	0.8529	
	>= 70 mL/min	22/ 53 ( 41.5)	32.0 (12.2, NE )	21/ 50 ( 42.0)	NE (10.8, NE )	0.91 (0.49, 1.66)	0.7471	
	IGVH mutational status							0.7279
	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0.84 (0.12, 6.02)	0.8629	
	unmutated	45/112 ( 40.2)	32.0 (25.9, NE )	43/111 ( 38.7)	NE (23.6, NE )	1.00 (0.66, 1.53)	0.9838	
	TP53 mutation status							0.6386
	mutated	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 3.7, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.8, NE )	0.86 (0.32, 2.30)	0.7670	
	unmutated	40/ 99 ( 40.4)	32.0 (25.9, NE )	37/ 98 ( 37.8)	NE (23.6, NE )	1.03 (0.66, 1.62)	0.8831	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 3.2, NE )	6/ 12 ( 50.0)	6.5 ( 2.8, NE )	0.60 (0.18, 1.97)	0.3903	0.4617		
	Del (11q)	9/ 27 ( 33.3)	32.0 (32.0, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 7.7, NE )	0.67 (0.26, 1.70)	0.3967			
	Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 5.6, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE (10.8, NE )	1.14 (0.46, 2.82)	0.7823			
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	14/ 31 ( 45.2)	25.9 (10.4, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 6.3, NE )	1.08 (0.45, 2.58)	0.8637			
	12/Del(13q)	9/ 19 ( 47.4)	12.2 ( 1.5, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE (21.3, NE )	1.88 (0.74, 4.73)	0.1776			
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	17/ 33 ( 51.5)	25.9 (13.1, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 9.3, NE )	1.06 (0.52, 2.15)	0.8601		0.6593	
	> 3.5 mg/L	27/ 79 ( 34.2)	NE ( NE , NE )	28/ 76 ( 36.8)	NE (21.3, NE )	0.96 (0.57, 1.63)	0.8773			
	ECOG Performance Status									
	0	24/ 53 ( 45.3)	NE (10.5, NE )	21/ 52 ( 40.4)	NE (13.6, NE )	1.10 (0.61, 1.98)	0.7431		0.9351	
	1	18/ 48 ( 37.5)	32.0 (12.3, NE )	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 9.5, NE )	0.95 (0.50, 1.80)	0.8636			
	>=2	7/ 18 ( 38.9)	NE (17.1, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (19.5, NE )	0.99 (0.25, 3.90)	0.9884			
	Binet Stage									
	Stage A	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 3.7, NE )	11/ 21 ( 52.4)	13.6 ( 4.3, NE )	0.92 (0.40, 2.08)	0.8333		0.5112	
	Stage B	19/ 49 ( 38.8)	32.0 (17.1, 32.0)	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.66, 2.86)	0.3895			
	Stage C	18/ 44 ( 40.9)	NE (12.3, NE )	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 7.7, NE )	0.90 (0.48, 1.67)	0.7326			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	9/ 23 ( 39.1)	NE (11.5, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (12.7, NE )	1.54 (0.55, 4.32)	0.4112		0.4032	
	Central and Eastern Europe	13/ 37 ( 35.1)	32.0 (17.1, NE )	11/ 36 ( 30.6)	NE (23.6, NE )	1.18 (0.52, 2.68)	0.6980			
Latin America	5/ 8 ( 62.5)	4.8 ( 2.8, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 3.8, NE )	1.51 (0.36, 6.34)	0.5721				
US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	26.7 ( 5.6, NE )	7/ 10 ( 70.0)	6.7 ( 5.0, NE )	0.38 (0.11, 1.31)	0.1103				
Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE (12.2, NE )	18/ 42 ( 42.9)	NE ( 7.7, NE )	0.91 (0.47, 1.74)	0.7684				
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	28/ 69 ( 40.6)	32.0 (17.1, NE )	29/ 75 ( 38.7)	NE (12.7, NE )	0.96 (0.57, 1.62)	0.8724	0.5026			
>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	17.3 ( 7.2, NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE (13.6, NE )	1.58 (0.65, 3.84)	0.3099				
>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 1.5, NE )	9/ 18 ( 50.0)	23.6 ( 6.3, NE )	0.66 (0.22, 2.01)	0.4542				

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Age							
	< 75 years	43/ 83 ( 51.8)	23.7 ( 4.5, NE )	36/ 72 ( 50.0)	18.0 ( 8.9, NE )	1.12 ( 0.72, 1.74)	0.6253	0.3277
	>= 75 years	18/ 36 ( 50.0)	26.7 ( 7.6, NE )	24/ 43 ( 55.8)	10.2 ( 5.2, NE )	0.76 ( 0.41, 1.41)	0.3780	
	Gender							
	male	43/ 85 ( 50.6)	15.2 ( 6.1, NE )	40/ 80 ( 50.0)	18.0 ( 9.7, NE )	1.06 ( 0.69, 1.64)	0.7826	0.5579
	female	18/ 34 ( 52.9)	25.5 ( 4.5, NE )	20/ 35 ( 57.1)	10.7 ( 5.2, NE )	0.84 ( 0.44, 1.59)	0.5839	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	25.9 ( 2.0, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	1.18 ( 0.21, 6.68)	0.8519	0.7357
	no	59/115 ( 51.3)	15.2 ( 6.4, NE )	56/106 ( 52.8)	14.3 ( 9.3, NE )	0.98 ( 0.68, 1.41)	0.9020	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	25/ 56 ( 44.6)	NE ( 6.1, NE )	31/ 53 ( 58.5)	10.7 ( 5.7, NE )	0.70 ( 0.41, 1.19)	0.1874	0.0886
	no	36/ 63 ( 57.1)	9.5 ( 5.3, NE )	29/ 62 ( 46.8)	NE ( 9.8, NE )	1.33 ( 0.82, 2.18)	0.2488	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	8/ 18 ( 44.4)	25.9 ( 14.9, NE )	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 1.9, NE )	0.68 ( 0.28, 1.68)	0.3978	0.3956
	no	53/101 ( 52.5)	13.0 ( 4.7, NE )	48/ 90 ( 53.3)	14.6 ( 9.3, NE )	1.08 ( 0.73, 1.59)	0.7094	
	Race Group 2							
	white	57/108 ( 52.8)	14.9 ( 6.1, NE )	55/107 ( 51.4)	16.1 ( 9.3, NE )	1.07 ( 0.74, 1.55)	0.7279	0.9822
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.2, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE	
	TLS risk category							
	low	7/ 10 ( 70.0)	3.9 ( 2.9, 23.7)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.0, NE )	2.21 ( 0.69, 7.03)	0.1705	0.1405
	medium	37/ 71 ( 52.1)	14.9 ( 6.2, NE )	45/ 74 ( 60.8)	9.8 ( 6.0, 23.6)	0.81 ( 0.52, 1.25)	0.3407	
	high	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 5.3, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE ( 12.9, NE )	1.45 ( 0.66, 3.18)	0.3501	
	CIRS-Score							
	<= 6	7/ 16 ( 43.8)	13.6 ( 2.8, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 8.9, NE )	1.60 ( 0.56, 4.58)	0.3761	0.3515
	> 6	54/103 ( 52.4)	23.7 ( 6.3, NE )	53/ 97 ( 54.6)	12.9 ( 8.3, NE )	0.91 ( 0.62, 1.33)	0.6248	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	33/ 66 ( 50.0)	25.9 ( 6.3, NE )	30/ 62 ( 48.4)	NE ( 9.3, NE )	1.11 ( 0.68, 1.82)	0.6801	0.5312
	>= 70 mL/min	28/ 53 ( 52.8)	23.7 ( 4.1, NE )	28/ 50 ( 56.0)	10.7 ( 4.0, NE )	0.87 ( 0.51, 1.47)	0.5937	
	IGVH mutational status							
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	10.7 ( 2.3, NE )	3/ 4 ( 75.0)	11.5 ( 2.3, NE )	1.00 ( 0.20, 5.09)	0.9969	0.9756
	unmutated	56/112 ( 50.0)	25.5 ( 6.4, NE )	57/111 ( 51.4)	16.1 ( 9.2, NE )	0.97 ( 0.67, 1.41)	0.8758	
	TP53 mutation status							
	mutated	12/ 19 ( 63.2)	7.8 ( 2.0, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 5.7, NE )	1.69 ( 0.69, 4.14)	0.2477	0.1698
	unmutated	48/ 99 ( 48.5)	25.9 ( 7.5, NE )	52/ 98 ( 53.1)	14.3 ( 8.9, NE )	0.88 ( 0.59, 1.30)	0.5151	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Constipation	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	9/ 14 ( 64.3)	5.9 ( 2.0, NE )	6/ 12 ( 50.0)	11.0 ( 5.7, NE )	1.49 ( 0.53, 4.19)	0.4493	0.8104	
		Del (11q)	13/ 27 ( 48.1)	NE ( 6.2, NE )	15/ 27 ( 55.6)	14.6 ( 4.0, NE )	0.78 ( 0.37, 1.67)	0.5273		
		Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 4.3, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 3.5, NE )	0.83 ( 0.36, 1.94)	0.6739		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 31 ( 58.1)	7.5 ( 3.2, NE )	10/ 20 ( 50.0)	9.7 ( 2.1, NE )	1.21 ( 0.56, 2.62)	0.6317		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 4.1, NE )	15/ 26 ( 57.7)	9.8 ( 6.0, NE )	0.79 ( 0.34, 1.87)	0.5918		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	19/ 33 ( 57.6)	23.7 ( 4.7, NE )	16/ 36 ( 44.4)	23.6 ( 10.2, NE )	1.39 ( 0.71, 2.72)	0.3344		0.1889
		> 3.5 mg/L	37/ 79 ( 46.8)	26.7 ( 7.5, NE )	41/ 76 ( 53.9)	12.9 ( 5.7, NE )	0.84 ( 0.54, 1.31)	0.4456		
		ECOG Performance Status								
		0	30/ 53 ( 56.6)	9.5 ( 4.0, NE )	25/ 52 ( 48.1)	23.6 ( 9.8, NE )	1.37 ( 0.81, 2.34)	0.2434		0.0255
		1	23/ 48 ( 47.9)	NE ( 4.7, NE )	27/ 53 ( 50.9)	14.3 ( 8.1, NE )	0.93 ( 0.53, 1.62)	0.7855		
		>=2	8/ 18 ( 44.4)	26.7 ( 7.5, NE )	8/ 10 ( 80.0)	2.2 ( 1.9, 3.0)	0.27 ( 0.09, 0.82)	0.0146		
	Binet Stage									
	Stage A	16/ 26 ( 61.5)	8.4 ( 3.8, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 10.7, NE )	1.92 ( 0.82, 4.50)	0.1255	0.2204		
	Stage B	23/ 49 ( 46.9)	NE ( 4.0, NE )	24/ 46 ( 52.2)	11.0 ( 5.7, NE )	0.94 ( 0.53, 1.66)	0.8170			
	Stage C	22/ 44 ( 50.0)	25.9 ( 7.5, NE )	28/ 48 ( 58.3)	12.9 ( 8.1, NE )	0.76 ( 0.43, 1.33)	0.3249			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 6.2, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 7.6, NE )	1.80 ( 0.67, 4.87)	0.2435	0.7215		
	Central and Eastern Europe	15/ 37 ( 40.5)	NE ( 4.7, NE )	17/ 36 ( 47.2)	23.6 ( 9.7, NE )	0.93 ( 0.46, 1.87)	0.8414			
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	20.2 ( 2.8, NE )	5/ 7 ( 71.4)	8.9 ( 3.0, NE )	0.59 ( 0.15, 2.27)	0.4368			
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	26.7 ( 1.8, NE )	6/ 10 ( 60.0)	7.2 ( 1.8, NE )	0.68 ( 0.21, 2.23)	0.5146			
	Western Europe	25/ 40 ( 62.5)	6.4 ( 4.0, NE )	26/ 42 ( 61.9)	9.8 ( 3.7, NE )	0.98 ( 0.57, 1.70)	0.9379			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	38/ 69 ( 55.1)	14.9 ( 4.1, NE )	40/ 75 ( 53.3)	14.3 ( 6.2, NE )	1.01 ( 0.65, 1.58)	0.9641	0.7489		
	>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 4.7, NE )	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 9.7, NE )	1.27 ( 0.56, 2.84)	0.5704			
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	26.7 ( 7.5, NE )	11/ 18 ( 61.1)	12.0 ( 7.6, NE )	0.71 ( 0.26, 1.94)	0.4963			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Age							0.7250
	< 75 years	46/ 83 ( 55.4)	14.1 ( 8.5, NE )	31/ 72 ( 43.1)	NE (14.3, NE )	1.43 (0.91, 2.26)	0.1198	
	>= 75 years	26/ 36 ( 72.2)	6.8 ( 4.8, 12.2)	21/ 43 ( 48.8)	15.1 ( 6.7, NE )	1.63 (0.91, 2.90)	0.0945	
	Gender							0.4298
	male	51/ 85 ( 60.0)	8.5 ( 6.1, 28.3)	34/ 80 ( 42.5)	NE (14.2, NE )	1.63 (1.06, 2.52)	0.0254	
	female	21/ 34 ( 61.8)	13.7 ( 5.6, 26.1)	18/ 35 ( 51.4)	17.1 ( 4.9, NE )	1.20 (0.64, 2.25)	0.5661	
	B-Symptom Fever							0.8536
	yes	3/ 4 ( 75.0)	6.6 ( 1.0, NE )	5/ 9 ( 55.6)	17.1 ( 4.1, NE )	1.61 (0.38, 6.81)	0.5139	
	no	69/115 ( 60.0)	9.0 ( 6.8, 21.9)	47/106 ( 44.3)	NE (14.2, NE )	1.50 (1.04, 2.18)	0.0300	
	B-Symptom Night Sweat							0.8214
	yes	34/ 56 ( 60.7)	10.3 ( 5.6, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE (14.2, NE )	1.55 (0.91, 2.63)	0.1040	
	no	38/ 63 ( 60.3)	8.8 ( 6.0, 28.3)	29/ 62 ( 46.8)	NE ( 8.6, NE )	1.42 (0.88, 2.30)	0.1526	
	B-Symptom Weight Loss							0.0320
	yes	13/ 18 ( 72.2)	6.8 ( 3.2, 12.2)	7/ 25 ( 28.0)	NE (17.5, NE )	3.58 (1.41, 9.07)	0.0043	
	no	59/101 ( 58.4)	13.0 ( 7.4, 28.3)	45/ 90 ( 50.0)	16.8 ( 9.2, NE )	1.23 (0.84, 1.82)	0.2904	
	Race Group 2							0.5329
	white	63/108 ( 58.3)	12.1 ( 7.4, 26.1)	47/107 ( 43.9)	NE (14.2, NE )	1.45 (1.00, 2.12)	0.0510	
	non-white	3/ 3 (100.0)	7.9 ( 1.7, 7.9)	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 6.3, NE )	2.33 (0.24, 22.8)	0.4547	
	TLS risk category							0.7082
	low	7/ 10 ( 70.0)	3.3 ( 2.0, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.9, NE )	2.24 (0.71, 7.09)	0.1531	
	medium	43/ 71 ( 60.6)	8.7 ( 5.6, 28.3)	34/ 74 ( 45.9)	NE ( 9.2, NE )	1.43 (0.91, 2.24)	0.1196	
	high	22/ 38 ( 57.9)	14.1 ( 7.4, NE )	13/ 29 ( 44.8)	NE (10.5, NE )	1.45 (0.73, 2.88)	0.2867	
	CIRS-Score							0.4518
	<= 6	11/ 16 ( 68.8)	8.8 ( 1.9, NE )	12/ 18 ( 66.7)	6.9 ( 4.9, NE )	1.07 (0.47, 2.44)	0.8712	
	> 6	61/103 ( 59.2)	10.3 ( 6.7, 21.9)	40/ 97 ( 41.2)	NE (15.1, NE )	1.59 (1.07, 2.37)	0.0209	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.3442
	< 70 mL/min	40/ 66 ( 60.6)	8.7 ( 6.1, 26.1)	25/ 62 ( 40.3)	NE (12.9, NE )	1.73 (1.05, 2.86)	0.0289	
	>= 70 mL/min	32/ 53 ( 60.4)	13.7 ( 4.7, 28.3)	26/ 50 ( 52.0)	16.8 ( 8.1, NE )	1.20 (0.72, 2.02)	0.4894	
	IGVH mutational status							0.8162
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	14.4 ( 3.3, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 6.1, NE )	1.53 (0.25, 9.40)	0.6459	
	unmutated	66/112 ( 58.9)	12.1 ( 7.4, 26.1)	50/111 ( 45.0)	NE (13.9, NE )	1.43 (0.99, 2.06)	0.0562	
	TP53 mutation status							0.9655
	mutated	13/ 19 ( 68.4)	10.3 ( 3.5, NE )	8/ 17 ( 47.1)	15.1 ( 4.7, NE )	1.48 (0.61, 3.59)	0.3757	
	unmutated	58/ 99 ( 58.6)	9.0 ( 7.4, 28.3)	44/ 98 ( 44.9)	NE (13.9, NE )	1.45 (0.98, 2.15)	0.0608	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	10/ 14 ( 71.4)	11.2 ( 3.7, 21.9)	7/ 12 ( 58.3)	14.3 ( 3.9, NE )	1.02 (0.39, 2.70)	0.9657	0.8438	
		Del (11q)	16/ 27 ( 59.3)	8.7 ( 5.1, NE )	12/ 27 ( 44.4)	19.8 ( 9.2, NE )	1.42 (0.67, 3.01)	0.3556		
		Trisomy 12	15/ 25 ( 60.0)	13.7 ( 4.8, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 4.9, NE )	1.25 (0.58, 2.67)	0.5609		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	19/ 31 ( 61.3)	9.0 ( 4.5, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE (16.8, NE )	2.02 (0.85, 4.84)	0.1032		
		12/Del(13q)	12/ 19 ( 63.2)	5.6 ( 3.3, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 6.0, NE )	1.82 (0.81, 4.05)	0.1390		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	20/ 33 ( 60.6)	8.7 ( 3.7, NE )	17/ 36 ( 47.2)	19.8 ( 8.1, NE )	1.38 (0.72, 2.63)	0.3292		0.8861
		> 3.5 mg/L	46/ 79 ( 58.2)	13.0 ( 7.7, 28.3)	33/ 76 ( 43.4)	NE (14.3, NE )	1.48 (0.95, 2.32)	0.0823		
		ECOG Performance Status								
		0	33/ 53 ( 62.3)	8.5 ( 5.6, 17.3)	20/ 52 ( 38.5)	NE (13.9, NE )	1.95 (1.12, 3.40)	0.0170		0.1848
		1	27/ 48 ( 56.3)	14.1 ( 6.7, NE )	28/ 53 ( 52.8)	14.3 ( 7.6, NE )	1.01 (0.60, 1.72)	0.9620		
		>=2	12/ 18 ( 66.7)	5.7 ( 2.9, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE (15.1, NE )	2.16 (0.69, 6.73)	0.1733		
		Binet Stage								
		Stage A	14/ 26 ( 53.8)	15.2 ( 4.7, NE )	10/ 21 ( 47.6)	19.8 ( 8.0, NE )	1.16 (0.51, 2.60)	0.7246		0.7710
	Stage B	30/ 49 ( 61.2)	8.5 ( 4.8, 28.3)	20/ 46 ( 43.5)	17.5 ( 9.2, NE )	1.61 (0.91, 2.84)	0.0976			
	Stage C	28/ 44 ( 63.6)	8.7 ( 5.1, 26.1)	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 6.7, NE )	1.54 (0.88, 2.69)	0.1276			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)	7.9 ( 3.5, NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 4.7, NE )	1.40 (0.62, 3.16)	0.4111	0.8894		
	Central and Eastern Europe	18/ 37 ( 48.6)	26.1 ( 7.7, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE (14.3, NE )	1.28 (0.64, 2.54)	0.4883			
	Latin America	7/ 8 ( 87.5)	5.7 ( 1.1, 14.9)	3/ 7 ( 42.9)	17.5 ( 4.1, NE )	2.93 (0.74, 11.5)	0.1065			
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	4.8 ( 1.8, NE )	6/ 10 ( 60.0)	8.6 ( 3.7, NE )	1.22 (0.41, 3.64)	0.7215			
	Western Europe	26/ 40 ( 65.0)	10.4 ( 5.1, 28.3)	18/ 42 ( 42.9)	NE ( 8.0, NE )	1.54 (0.84, 2.80)	0.1585			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	39/ 69 ( 56.5)	14.1 ( 7.6, NE )	35/ 75 ( 46.7)	19.8 (10.7, NE )	1.19 (0.75, 1.88)	0.4514	0.2264		
	>=3 and <6 years	22/ 36 ( 61.1)	8.0 ( 3.7, NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE (13.9, NE )	2.62 (1.12, 6.16)	0.0215			
	>= 6 years	11/ 14 ( 78.6)	7.1 ( 1.8, 26.1)	10/ 18 ( 55.6)	12.4 ( 6.7, NE )	1.82 (0.77, 4.30)	0.1662			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Age							0.7534
	< 75 years	29/ 83 ( 34.9)	NE (26.4, NE )	26/ 72 ( 36.1)	NE ( NE , NE )	0.89 (0.53, 1.52)	0.6734	
	>= 75 years	14/ 36 ( 38.9)	NE (16.9, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE (10.0, NE )	0.81 (0.40, 1.63)	0.5537	
	Gender							0.9189
	male	30/ 85 ( 35.3)	NE (26.5, NE )	30/ 80 ( 37.5)	NE (23.0, NE )	0.83 (0.50, 1.38)	0.4640	
	female	13/ 34 ( 38.2)	NE (15.4, NE )	14/ 35 ( 40.0)	NE ( 9.5, NE )	0.87 (0.41, 1.85)	0.7107	
	B-Symptom Fever							0.1362
	yes	3/ 4 ( 75.0)	5.4 ( 1.0, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 4.8, NE )	2.14 (0.47, 9.67)	0.3117	
	no	40/115 ( 34.8)	NE (28.1, NE )	40/106 ( 37.7)	NE (23.0, NE )	0.81 (0.52, 1.25)	0.3392	
	B-Symptom Night Sweat							0.3844
	yes	18/ 56 ( 32.1)	NE (26.5, NE )	21/ 53 ( 39.6)	NE (12.3, NE )	0.68 (0.36, 1.28)	0.2234	
	no	25/ 63 ( 39.7)	NE (19.4, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE (19.2, NE )	1.02 (0.58, 1.80)	0.9408	
	B-Symptom Weight Loss							0.0522
	yes	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 7.4, NE )	0.20 (0.04, 0.92)	0.0222	
	no	41/101 ( 40.6)	NE (26.3, NE )	34/ 90 ( 37.8)	NE (19.2, NE )	0.99 (0.63, 1.56)	0.9611	
	Race Group 2							0.9853
	white	39/108 ( 36.1)	NE (26.5, NE )	40/107 ( 37.4)	NE (23.0, NE )	0.86 (0.56, 1.35)	0.5184	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE (10.9, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.2263
	low	6/ 10 ( 60.0)	21.0 ( 3.5, NE )	6/ 12 ( 50.0)	18.1 ( 7.4, NE )	1.07 (0.34, 3.40)	0.8893	
medium	24/ 71 ( 33.8)	NE (28.1, NE )	32/ 74 ( 43.2)	NE (12.3, NE )	0.66 (0.39, 1.12)	0.1215		
high	13/ 38 ( 34.2)	NE (19.4, NE )	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	1.68 (0.64, 4.43)	0.2863		
CIRS-Score							0.8902	
<= 6	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 3.5, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 5.4, NE )	0.92 (0.33, 2.55)	0.8658		
> 6	36/103 ( 35.0)	NE (26.5, NE )	36/ 97 ( 37.1)	NE (23.0, NE )	0.83 (0.53, 1.33)	0.4422		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6028	
< 70 mL/min	25/ 66 ( 37.9)	NE (26.4, NE )	24/ 62 ( 38.7)	NE (19.2, NE )	0.91 (0.52, 1.60)	0.7450		
>= 70 mL/min	18/ 53 ( 34.0)	NE (26.3, NE )	19/ 50 ( 38.0)	NE (12.3, NE )	0.76 (0.40, 1.46)	0.4112		
IGVH mutational status							0.9068	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (20.5, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	0.50 (0.03, 9.46)	0.6394		
unmutated	41/112 ( 36.6)	NE (26.5, NE )	43/111 ( 38.7)	NE (19.2, NE )	0.85 (0.55, 1.30)	0.4508		
TP53 mutation status							0.7734	
mutated	8/ 19 ( 42.1)	28.1 (26.3, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 5.4, NE )	0.60 (0.20, 1.77)	0.3462		
unmutated	35/ 99 ( 35.4)	NE ( NE , NE )	37/ 98 ( 37.8)	NE (23.0, NE )	0.88 (0.55, 1.39)	0.5732		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
	Del (17p)	4/ 14 ( 28.6)	NE (26.3, NE )	7/ 12 ( 58.3)	5.6 ( 3.2, NE )	0.22 (0.05, 0.85)	0.0163	0.0552		
	Del (11q)	9/ 27 ( 33.3)	NE (26.4, NE )	14/ 27 ( 51.9)	9.5 ( 4.8, NE )	0.49 (0.21, 1.15)	0.0934			
	Trisomy 12	9/ 25 ( 36.0)	NE (19.4, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE (18.1, NE )	0.94 (0.36, 2.46)	0.8954			
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	12/ 31 ( 38.7)	NE (12.2, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (23.0, NE )	1.40 (0.52, 3.72)	0.5026			
	12/Del(13q)	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 6.0, NE )	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	1.96 (0.66, 5.84)	0.2192			
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	15/ 33 ( 45.5)	28.1 (19.4, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 4.9, NE )	0.71 (0.35, 1.44)	0.3403		0.8736	
	> 3.5 mg/L	23/ 79 ( 29.1)	NE ( NE , NE )	26/ 76 ( 34.2)	NE (23.0, NE )	0.79 (0.45, 1.39)	0.4132			
	ECOG Performance Status									
	0	19/ 53 ( 35.8)	NE (26.3, NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE (23.0, NE )	1.02 (0.54, 1.95)	0.9444		0.6899	
	1	18/ 48 ( 37.5)	NE (19.4, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 7.4, NE )	0.72 (0.39, 1.33)	0.2940			
	>=2	6/ 18 ( 33.3)	NE (15.4, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (16.8, NE )	0.85 (0.21, 3.46)	0.8180			
	Binet Stage									
	Stage A	12/ 26 ( 46.2)	26.4 ( 7.4, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 7.4, NE )	1.11 (0.45, 2.75)	0.8254		0.7256	
	Stage B	16/ 49 ( 32.7)	NE (26.5, NE )	17/ 46 ( 37.0)	NE (16.8, NE )	0.80 (0.41, 1.59)	0.5298			
	Stage C	15/ 44 ( 34.1)	NE (28.1, NE )	19/ 48 ( 39.6)	NE (17.1, NE )	0.74 (0.37, 1.46)	0.3789			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	8/ 23 ( 34.8)	NE (20.5, NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.98 (0.59, 6.62)	0.2558		0.5462	
	Central and Eastern Europe	12/ 37 ( 32.4)	NE (26.5, NE )	17/ 36 ( 47.2)	18.1 ( 8.6, NE )	0.60 (0.29, 1.27)	0.1746			
Latin America	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 5.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.0, NE )	0.81 (0.11, 5.81)	0.8334				
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 2.8, NE )	7/ 10 ( 70.0)	7.9 ( 3.3, NE )	0.64 (0.20, 2.01)	0.4377				
Western Europe	16/ 40 ( 40.0)	NE (26.3, NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE (16.8, NE )	1.02 (0.50, 2.10)	0.9544				
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	22/ 69 ( 31.9)	NE (28.1, NE )	33/ 75 ( 44.0)	NE (12.3, NE )	0.56 (0.33, 0.96)	0.0340	0.0558			
>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	26.4 ( 6.0, NE )	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	2.24 (0.82, 6.06)	0.1044				
>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (13.7, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (16.5, NE )	0.81 (0.23, 2.86)	0.7371				

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Age							0.8266
	< 75 years	42/ 83 ( 50.6)	20.3 ( 5.6, NE )	38/ 72 ( 52.8)	10.2 ( 3.1, NE )	0.85 ( 0.55, 1.32)	0.4712	
	>= 75 years	19/ 36 ( 52.8)	20.5 ( 5.9, NE )	26/ 43 ( 60.5)	4.7 ( 2.9, NE )	0.73 ( 0.40, 1.33)	0.2979	
	Gender							0.0703
	male	44/ 85 ( 51.8)	20.5 ( 5.1, NE )	40/ 80 ( 50.0)	17.7 ( 3.9, NE )	1.01 ( 0.66, 1.55)	0.9534	
	female	17/ 34 ( 50.0)	27.1 ( 9.9, NE )	24/ 35 ( 68.6)	3.0 ( 1.6, 8.8)	0.47 ( 0.25, 0.89)	0.0176	
	B-Symptom Fever							0.0053
	yes	4/ 4 (100.0)	1.3 ( 1.0, 2.9)	5/ 9 ( 55.6)	17.7 ( 3.0, NE )	7.09 ( 1.26, 39.7)	0.0102	
	no	57/115 ( 49.6)	23.7 ( 10.3, NE )	59/106 ( 55.7)	6.8 ( 3.1, NE )	0.76 ( 0.52, 1.09)	0.1335	
	B-Symptom Night Sweat							0.0999
	yes	21/ 56 ( 37.5)	NE ( 20.6, NE )	28/ 53 ( 52.8)	10.2 ( 2.8, NE )	0.59 ( 0.34, 1.04)	0.0659	
	no	40/ 63 ( 63.5)	9.3 ( 4.0, 20.5)	36/ 62 ( 58.1)	6.7 ( 3.0, NE )	1.03 ( 0.65, 1.61)	0.9041	
	B-Symptom Weight Loss							0.8113
	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 14.0, NE )	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 2.8, NE )	0.73 ( 0.28, 1.85)	0.4966	
	no	54/101 ( 53.5)	13.7 ( 8.7, NE )	52/ 90 ( 57.8)	6.7 ( 2.9, NE )	0.81 ( 0.55, 1.18)	0.2699	
	Race Group 2							0.9813
	white	54/108 ( 50.0)	23.7 ( 10.2, NE )	61/107 ( 57.0)	6.8 ( 3.0, NE )	0.75 ( 0.52, 1.08)	0.1159	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.1774
	low	8/ 10 ( 80.0)	1.8 ( 1.0, 23.7)	6/ 12 ( 50.0)	5.6 ( 1.7, NE )	2.19 ( 0.76, 6.37)	0.1368	
	medium	38/ 71 ( 53.5)	20.3 ( 9.3, NE )	45/ 74 ( 60.8)	4.3 ( 2.9, 26.5)	0.74 ( 0.48, 1.15)	0.1772	
	high	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 10.2, NE )	13/ 29 ( 44.8)	NE ( 2.3, NE )	0.79 ( 0.38, 1.66)	0.5369	
	CIRS-Score							0.2013
	<= 6	12/ 16 ( 75.0)	4.0 ( 1.1, 20.5)	11/ 18 ( 61.1)	3.1 ( 1.6, NE )	1.27 ( 0.56, 2.91)	0.5728	
	> 6	49/103 ( 47.6)	NE ( 10.5, NE )	53/ 97 ( 54.6)	8.3 ( 3.4, NE )	0.75 ( 0.51, 1.11)	0.1555	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0945
	< 70 mL/min	36/ 66 ( 54.5)	10.3 ( 4.1, NE )	32/ 62 ( 51.6)	18.3 ( 3.4, NE )	1.07 ( 0.66, 1.72)	0.7853	
	>= 70 mL/min	25/ 53 ( 47.2)	27.1 ( 10.8, NE )	30/ 50 ( 60.0)	3.5 ( 2.1, NE )	0.57 ( 0.34, 0.98)	0.0400	
	IGVH mutational status							0.3782
	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 20.5, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.00 ( 0.00, Inf)	0.1278	
	unmutated	59/112 ( 52.7)	14.0 ( 8.7, NE )	62/111 ( 55.9)	8.3 ( 3.1, NE )	0.84 ( 0.59, 1.21)	0.3539	
	TP53 mutation status							0.7376
	mutated	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 1.4, NE )	10/ 17 ( 58.8)	3.0 ( 1.2, 26.5)	0.70 ( 0.28, 1.73)	0.4324	
	unmutated	52/ 99 ( 52.5)	20.3 ( 9.3, NE )	54/ 98 ( 55.1)	8.3 ( 3.4, NE )	0.84 ( 0.57, 1.23)	0.3639	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		G1Cb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE (10.2, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.7 ( 2.1, NE )	0.43 (0.13, 1.36)	0.1416	0.2580	
	Del (11q)	10/ 27 ( 37.0)	NE (14.0, NE )	15/ 27 ( 55.6)	3.9 ( 2.0, NE )	0.52 (0.23, 1.18)	0.1079		
	Trisomy 12	17/ 25 ( 68.0)	5.6 ( 1.6, 27.1)	15/ 24 ( 62.5)	4.7 ( 2.2, NE )	1.06 (0.53, 2.16)	0.8687		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 31 ( 58.1)	10.5 ( 5.1, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 3.1, NE )	1.30 (0.58, 2.89)	0.5195		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 4.0, NE )	16/ 26 ( 61.5)	7.6 ( 1.4, NE )	0.70 (0.31, 1.58)	0.3872		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	27.1 ( 9.9, NE )	18/ 36 ( 50.0)	14.3 ( 2.1, NE )	0.78 (0.40, 1.55)	0.4831		0.9900
	> 3.5 mg/L	39/ 79 ( 49.4)	20.5 ( 9.3, NE )	43/ 76 ( 56.6)	6.3 ( 3.1, NE )	0.80 (0.52, 1.24)	0.3202		
	ECOG Performance Status								
	0	34/ 53 ( 64.2)	7.9 ( 3.0, 23.7)	29/ 52 ( 55.8)	6.7 ( 2.0, NE )	1.07 (0.65, 1.76)	0.7870		0.1210
1	17/ 48 ( 35.4)	NE (20.6, NE )	30/ 53 ( 56.6)	8.3 ( 3.4, NE )	0.49 (0.27, 0.88)	0.0154			
>=2	10/ 18 ( 55.6)	8.7 ( 1.8, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	1.16 (0.40, 3.40)	0.7745			
Binet Stage									
Stage A	15/ 26 ( 57.7)	11.9 ( 1.9, NE )	11/ 21 ( 52.4)	8.3 ( 1.9, NE )	1.01 (0.46, 2.19)	0.9920	0.4097		
Stage B	28/ 49 ( 57.1)	10.5 ( 3.2, NE )	25/ 46 ( 54.3)	8.4 ( 2.9, NE )	0.97 (0.56, 1.66)	0.9147			
Stage C	18/ 44 ( 40.9)	NE (20.6, NE )	28/ 48 ( 58.3)	6.8 ( 2.9, NE )	0.55 (0.30, 1.00)	0.0462			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	8/ 23 ( 34.8)	NE (20.5, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 5.8, NE )	1.14 (0.40, 3.30)	0.8022	0.3605		
Central and Eastern Europe	16/ 37 ( 43.2)	NE ( 5.1, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 3.1, NE )	0.85 (0.43, 1.68)	0.6321			
Latin America	7/ 8 ( 87.5)	2.9 ( 1.1, 14.0)	5/ 7 ( 71.4)	3.4 ( 2.2, NE )	1.71 (0.54, 5.46)	0.3671			
US/Canada/Central America	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 5.6, NE )	7/ 10 ( 70.0)	2.4 ( 1.2, NE )	0.27 (0.07, 1.06)	0.0450			
Western Europe	27/ 40 ( 67.5)	9.9 ( 2.9, 20.6)	29/ 42 ( 69.0)	3.1 ( 2.0, 8.3)	0.80 (0.47, 1.36)	0.4166			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	35/ 69 ( 50.7)	23.7 ( 8.7, NE )	45/ 75 ( 60.0)	4.7 ( 2.2, 14.3)	0.69 (0.44, 1.08)	0.1030	0.1823		
>=3 and <6 years	19/ 36 ( 52.8)	20.3 ( 5.1, NE )	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 6.8, NE )	1.70 (0.74, 3.89)	0.1991			
>= 6 years	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 1.8, NE )	11/ 18 ( 61.1)	3.4 ( 2.3, NE )	0.75 (0.29, 1.93)	0.5476			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Age							0.1803
	< 75 years	30/ 83 ( 36.1)	NE ( NE , NE )	21/ 72 ( 29.2)	NE (28.4, NE )	1.21 (0.69, 2.11)	0.5096	
	>= 75 years	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	16/ 43 ( 37.2)	28.6 (25.3, NE )	0.55 (0.24, 1.27)	0.1578	
	Gender							0.1437
	male	24/ 85 ( 28.2)	NE ( NE , NE )	26/ 80 ( 32.5)	28.6 (28.4, NE )	0.74 (0.42, 1.29)	0.2823	
	female	15/ 34 ( 44.1)	NE ( 4.8, NE )	11/ 35 ( 31.4)	NE ( NE , NE )	1.65 (0.76, 3.60)	0.2023	
	B-Symptom Fever							0.3120
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.8, NE )	5/ 9 ( 55.6)	3.4 ( 1.4, NE )	0.34 (0.04, 2.92)	0.2996	
	no	38/115 ( 33.0)	NE ( NE , NE )	32/106 ( 30.2)	NE (28.4, NE )	1.04 (0.65, 1.68)	0.8566	
	B-Symptom Night Sweat							0.2753
	yes	17/ 56 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	19/ 53 ( 35.8)	NE ( NE , NE )	0.76 (0.40, 1.47)	0.4141	
	no	22/ 63 ( 34.9)	NE (26.7, NE )	18/ 62 ( 29.0)	28.6 (28.4, NE )	1.14 (0.61, 2.15)	0.6781	
	B-Symptom Weight Loss							0.2696
	yes	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 5.7, NE )	0.59 (0.18, 1.90)	0.3670	
	no	35/101 ( 34.7)	NE ( NE , NE )	28/ 90 ( 31.1)	NE (28.4, NE )	1.06 (0.64, 1.74)	0.8308	
	Race Group 2							0.9856
	white	37/108 ( 34.3)	NE ( NE , NE )	37/107 ( 34.6)	NE (28.4, NE )	0.96 (0.61, 1.52)	0.8596	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE (25.2, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.0582
low	5/ 10 ( 50.0)	6.2 ( 1.1, NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 6.5, NE )	2.75 (0.65, 11.6)	0.1524		
medium	21/ 71 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	29/ 74 ( 39.2)	28.6 (28.4, NE )	0.66 (0.37, 1.16)	0.1417		
high	13/ 38 ( 34.2)	NE (25.2, NE )	5/ 29 ( 17.2)	NE (25.3, NE )	2.04 (0.73, 5.76)	0.1664		
CIRS-Score							0.6476	
<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 6.2, NE )	6/ 18 ( 33.3)	28.6 ( 6.7, NE )	0.70 (0.19, 2.53)	0.5795		
> 6	35/103 ( 34.0)	NE ( NE , NE )	31/ 97 ( 32.0)	NE (28.4, NE )	1.00 (0.62, 1.62)	0.9982		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0612	
< 70 mL/min	25/ 66 ( 37.9)	NE (25.2, NE )	17/ 62 ( 27.4)	NE (28.6, NE )	1.39 (0.75, 2.58)	0.2956		
>= 70 mL/min	14/ 53 ( 26.4)	NE ( NE , NE )	19/ 50 ( 38.0)	28.4 ( 7.7, NE )	0.60 (0.30, 1.21)	0.1496		
IGVH mutational status							1.0000	
mutated	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
unmutated	38/112 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	37/111 ( 33.3)	NE (28.4, NE )	0.95 (0.60, 1.49)	0.8130		
TP53 mutation status							0.7312	
mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	4/ 17 ( 23.5)	28.6 (28.6, NE )	1.06 (0.28, 4.01)	0.9255		
unmutated	33/ 99 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	33/ 98 ( 33.7)	NE (28.4, NE )	0.91 (0.56, 1.48)	0.7056		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 3.0, NE )	0.57 (0.13, 2.57)	0.4619	0.5228	
	Del (11q)	13/ 27 ( 48.1)	NE ( 4.7, NE )	8/ 27 ( 29.6)	NE (25.3, NE )	1.64 (0.67, 3.96)	0.2714		
	Trisomy 12	7/ 25 ( 28.0)	NE (26.7, NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.39, 4.08)	0.6917		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	9/ 31 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 3.0, NE )	0.81 (0.29, 2.27)	0.6866		
	12/Del(13q)	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 8.2, NE )	12/ 26 ( 46.2)	28.4 ( 6.5, NE )	0.63 (0.23, 1.68)	0.3475		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 5.1, NE )	12/ 36 ( 33.3)	28.4 (28.4, NE )	1.19 (0.55, 2.60)	0.6482		
	> 3.5 mg/L	21/ 79 ( 26.6)	NE ( NE , NE )	23/ 76 ( 30.3)	NE (28.6, NE )	0.81 (0.45, 1.48)	0.4996		
	ECOG Performance Status								
	0	16/ 53 ( 30.2)	NE ( NE , NE )	15/ 52 ( 28.8)	NE (28.4, NE )	0.98 (0.48, 1.99)	0.9566		
	1	16/ 48 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	19/ 53 ( 35.8)	28.6 (28.6, NE )	0.86 (0.44, 1.67)	0.6522		
	>=2	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.8, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 6.5, NE )	1.31 (0.33, 5.19)	0.7003		
	Binet Stage								
	Stage A	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.6, NE )	8/ 21 ( 38.1)	25.3 ( 2.3, NE )	0.96 (0.38, 2.40)	0.9394		
	Stage B	13/ 49 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	17/ 46 ( 37.0)	NE ( 6.7, NE )	0.65 (0.31, 1.34)	0.2359		
	Stage C	15/ 44 ( 34.1)	NE (26.7, NE )	12/ 48 ( 25.0)	NE (28.4, NE )	1.40 (0.65, 3.00)	0.3908		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	7/ 23 ( 30.4)	NE (25.2, NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3.10 (0.64, 15.1)	0.1386		
	Central and Eastern Europe	11/ 37 ( 29.7)	NE ( NE , NE )	12/ 36 ( 33.3)	28.4 ( NE , NE )	0.79 (0.34, 1.80)	0.5679		
Latin America	6/ 8 ( 75.0)	3.7 ( 1.0, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	2.49 (0.61, 10.1)	0.1877			
US/Canada/Central America	3/ 11 ( 27.3)	26.7 (26.7, NE )	5/ 10 ( 50.0)	5.9 ( 2.8, NE )	0.35 (0.07, 1.81)	0.1899			
Western Europe	12/ 40 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	15/ 42 ( 35.7)	NE (28.6, NE )	0.74 (0.34, 1.58)	0.4339			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	25/ 69 ( 36.2)	NE ( NE , NE )	25/ 75 ( 33.3)	28.4 (28.4, NE )	1.04 (0.60, 1.82)	0.8913			
>=3 and <6 years	10/ 36 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	8/ 22 ( 36.4)	28.6 (11.7, NE )	0.71 (0.28, 1.82)	0.4808			
>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (26.7, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.29, 4.65)	0.8343			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Age							
	< 75 years	40/ 83 ( 48.2)	27.9 ( 7.8, NE )	33/ 72 ( 45.8)	NE ( 5.9, NE )	1.05 (0.66, 1.67)	0.8275	0.0878
	>= 75 years	12/ 36 ( 33.3)	33.8 (26.7, NE )	24/ 43 ( 55.8)	14.8 ( 4.1, NE )	0.49 (0.24, 0.98)	0.0389	
	Gender							
	male	36/ 85 ( 42.4)	NE (17.1, NE )	37/ 80 ( 46.3)	NE ( 7.2, NE )	0.88 (0.55, 1.39)	0.5660	0.5385
	female	16/ 34 ( 47.1)	33.8 ( 5.5, NE )	20/ 35 ( 57.1)	10.3 ( 4.0, 31.5)	0.67 (0.34, 1.32)	0.2487	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	6/ 9 ( 66.7)	4.1 ( 2.2, NE )	0.84 (0.17, 4.21)	0.8298	0.8361
	no	50/115 ( 43.5)	33.8 (17.1, NE )	51/106 ( 48.1)	31.5 ( 7.2, NE )	0.85 (0.57, 1.26)	0.4099	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	23/ 56 ( 41.1)	NE (13.7, NE )	26/ 53 ( 49.1)	NE ( 4.6, NE )	0.79 (0.45, 1.39)	0.4110	0.7652
	no	29/ 63 ( 46.0)	33.8 (10.1, NE )	31/ 62 ( 50.0)	17.5 ( 5.9, NE )	0.86 (0.51, 1.42)	0.5449	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 3.9, NE )	13/ 25 ( 52.0)	7.2 ( 3.8, NE )	0.65 (0.26, 1.64)	0.3683	0.5356
	no	45/101 ( 44.6)	33.8 (13.7, NE )	44/ 90 ( 48.9)	31.5 ( 5.9, NE )	0.87 (0.57, 1.32)	0.5075	
	Race Group 2							
	white	50/108 ( 46.3)	33.8 (10.1, NE )	56/107 ( 52.3)	12.7 ( 5.6, NE )	0.84 (0.57, 1.23)	0.3708	0.9999
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							
low	6/ 10 ( 60.0)	9.4 ( 3.5, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.2, NE )	1.48 (0.45, 4.85)	0.5161	0.5819	
medium	34/ 71 ( 47.9)	27.9 ( 8.3, NE )	39/ 74 ( 52.7)	14.8 ( 4.9, 31.5)	0.82 (0.51, 1.30)	0.3904		
high	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	13/ 29 ( 44.8)	NE ( 5.3, NE )	0.70 (0.32, 1.53)	0.3643		
CIRS-Score								
<= 6	10/ 16 ( 62.5)	3.5 ( 1.2, NE )	11/ 18 ( 61.1)	8.8 ( 3.8, NE )	1.31 (0.56, 3.09)	0.5399	0.3461	
> 6	42/103 ( 40.8)	33.8 (26.7, NE )	46/ 97 ( 47.4)	31.5 ( 6.7, NE )	0.77 (0.51, 1.17)	0.2199		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	24/ 66 ( 36.4)	33.8 (26.7, NE )	34/ 62 ( 54.8)	11.1 ( 4.9, NE )	0.58 (0.35, 0.99)	0.0413	0.0394	
>= 70 mL/min	28/ 53 ( 52.8)	13.7 ( 5.5, NE )	21/ 50 ( 42.0)	NE ( 5.9, NE )	1.30 (0.74, 2.29)	0.3673		
IGVH mutational status								
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.3, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 5.1, NE )	0.55 (0.05, 6.08)	0.6195	0.6875	
unmutated	49/112 ( 43.8)	33.8 (13.7, NE )	55/111 ( 49.5)	17.5 ( 5.9, NE )	0.83 (0.56, 1.21)	0.3260		
TP53 mutation status								
mutated	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 3.5, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 5.1, NE )	0.68 (0.24, 1.89)	0.4633	0.6887	
unmutated	45/ 99 ( 45.5)	33.8 (10.8, NE )	49/ 98 ( 50.0)	17.5 ( 5.6, NE )	0.86 (0.57, 1.29)	0.4558		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 3.7, NE )	6/ 12 ( 50.0)	8.4 ( 1.4, NE )	0.48 ( 0.14, 1.65)	0.2403	0.3623	
	Del (11q)	10/ 27 ( 37.0)	NE (12.4, NE )	16/ 27 ( 59.3)	4.8 ( 3.0, NE )	0.47 ( 0.21, 1.04)	0.0554		
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	27.9 (10.8, NE )	12/ 24 ( 50.0)	17.5 ( 5.9, NE )	0.80 ( 0.35, 1.82)	0.5898		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	17/ 31 ( 54.8)	5.1 ( 2.9, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 3.7, NE )	1.33 ( 0.59, 2.98)	0.4925		
	12/Del(13q)	7/ 19 ( 36.8)	33.8 ( 3.9, 33.8)	11/ 26 ( 42.3)	31.5 ( 6.6, 31.5)	0.82 ( 0.30, 2.22)	0.6969		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	27.9 ( 7.8, NE )	18/ 36 ( 50.0)	8.4 ( 4.9, NE )	0.86 ( 0.44, 1.69)	0.6520		0.7794
	> 3.5 mg/L	31/ 79 ( 39.2)	33.8 (26.7, NE )	36/ 76 ( 47.4)	31.5 ( 6.7, NE )	0.78 ( 0.48, 1.27)	0.3135		
	ECOG Performance Status								
	0	25/ 53 ( 47.2)	33.8 ( 5.5, NE )	24/ 52 ( 46.2)	31.5 ( 4.7, 31.5)	0.95 ( 0.54, 1.67)	0.8481		0.5852
	1	19/ 48 ( 39.6)	NE (13.7, NE )	29/ 53 ( 54.7)	12.7 ( 4.9, NE )	0.66 ( 0.37, 1.18)	0.1625		
	>=2	8/ 18 ( 44.4)	26.7 ( 3.9, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 6.7, NE )	0.95 ( 0.28, 3.18)	0.9284		
	Binet Stage								
	Stage A	15/ 26 ( 57.7)	8.9 ( 3.7, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 4.6, NE )	1.17 ( 0.52, 2.64)	0.6916		0.4958
	Stage B	17/ 49 ( 34.7)	NE (20.1, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 4.9, NE )	0.66 ( 0.35, 1.25)	0.1986		
	Stage C	20/ 44 ( 45.5)	33.8 ( 4.9, NE )	26/ 48 ( 54.2)	14.8 ( 5.1, NE )	0.81 ( 0.45, 1.45)	0.4767		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	9/ 23 ( 39.1)	NE (12.4, NE )	11/ 20 ( 55.0)	9.7 ( 2.7, NE )	0.55 ( 0.23, 1.35)	0.1853		0.7435
	Central and Eastern Europe	15/ 37 ( 40.5)	NE (10.1, NE )	18/ 36 ( 50.0)	7.7 ( 4.6, NE )	0.73 ( 0.36, 1.44)	0.3598		
Latin America	5/ 8 ( 62.5)	3.4 ( 1.1, NE )	4/ 7 ( 57.1)	4.1 ( 3.4, NE )	1.28 ( 0.34, 4.87)	0.7138			
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	26.7 ( 3.7, 33.8)	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.9, NE )	1.24 ( 0.27, 5.63)	0.7748			
Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 4.5, NE )	21/ 42 ( 50.0)	31.5 ( 6.7, 31.5)	0.96 ( 0.51, 1.82)	0.9075			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	28/ 69 ( 40.6)	NE (10.8, NE )	36/ 75 ( 48.0)	NE ( 5.6, NE )	0.76 ( 0.47, 1.25)	0.2820	0.1128		
>=3 and <6 years	19/ 36 ( 52.8)	12.4 ( 3.0, 33.8)	9/ 22 ( 40.9)	31.5 ( 5.9, 31.5)	1.49 ( 0.67, 3.31)	0.3307			
>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	27.9 (26.7, NE )	12/ 18 ( 66.7)	5.9 ( 4.1, NE )	0.35 ( 0.12, 1.02)	0.0444			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Age							0.8624
	< 75 years	38/ 83 ( 45.8)	NE (12.2, NE )	27/ 72 ( 37.5)	NE (16.6, NE )	1.23 (0.75, 2.02)	0.4058	
	>= 75 years	18/ 36 ( 50.0)	17.1 ( 7.5, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE ( 7.0, NE )	1.16 (0.60, 2.23)	0.6577	
	Gender							0.3572
	male	40/ 85 ( 47.1)	23.7 (12.3, NE )	28/ 80 ( 35.0)	NE ( NE , NE )	1.37 (0.84, 2.22)	0.1996	
	female	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 5.2, NE )	17/ 35 ( 48.6)	12.3 ( 4.9, NE )	0.94 (0.47, 1.85)	0.8492	
	B-Symptom Fever							0.9331
	yes	2/ 4 ( 50.0)	14.0 ( 4.5, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 9.3, NE )	1.24 (0.23, 6.81)	0.8036	
	no	54/115 ( 47.0)	NE (12.3, NE )	41/106 ( 38.7)	NE (16.6, NE )	1.21 (0.81, 1.82)	0.3533	
	B-Symptom Night Sweat							0.2942
	yes	23/ 56 ( 41.1)	NE (12.3, NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE (10.8, NE )	0.95 (0.53, 1.71)	0.8692	
	no	33/ 63 ( 52.4)	16.4 ( 7.2, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE (11.9, NE )	1.45 (0.85, 2.46)	0.1705	
	B-Symptom Weight Loss							0.6199
	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE (11.1, NE )	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 9.3, NE )	0.95 (0.35, 2.55)	0.9134	
	no	49/101 ( 48.5)	19.9 (10.0, NE )	36/ 90 ( 40.0)	NE (15.7, NE )	1.25 (0.81, 1.92)	0.3109	
	Race Group 2							0.9678
	white	50/108 ( 46.3)	NE (12.3, NE )	42/107 ( 39.3)	NE (15.7, NE )	1.19 (0.79, 1.79)	0.4116	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	6.0 ( 1.7, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.1, NE )	1.41 (0.12, 15.8)	0.7822	
	TLS risk category							0.7715
	low	6/ 10 ( 60.0)	3.5 ( 2.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 4.7, NE )	1.83 (0.55, 6.03)	0.3154	
medium	34/ 71 ( 47.9)	23.4 (11.1, NE )	29/ 74 ( 39.2)	NE (15.7, NE )	1.19 (0.73, 1.96)	0.4872		
high	16/ 38 ( 42.1)	NE (10.2, NE )	11/ 29 ( 37.9)	NE (10.8, NE )	1.14 (0.53, 2.45)	0.7370		
CIRS-Score							0.5199	
<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 3.5, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 4.9, NE )	0.87 (0.30, 2.51)	0.7954		
> 6	50/103 ( 48.5)	23.4 (12.2, NE )	37/ 97 ( 38.1)	NE (16.6, NE )	1.27 (0.83, 1.94)	0.2705		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.2344	
< 70 mL/min	32/ 66 ( 48.5)	19.9 ( 7.2, NE )	22/ 62 ( 35.5)	NE ( NE , NE )	1.49 (0.86, 2.56)	0.1504		
>= 70 mL/min	24/ 53 ( 45.3)	NE (12.2, NE )	22/ 50 ( 44.0)	NE ( 9.3, NE )	0.91 (0.51, 1.63)	0.7652		
IGVH mutational status							0.0353	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.3, NE )	3/ 4 ( 75.0)	1.1 ( 1.0, NE )	0.17 (0.02, 1.77)	0.1005		
unmutated	54/112 ( 48.2)	23.4 (11.1, NE )	42/111 ( 37.8)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.88, 1.98)	0.1706		
TP53 mutation status							0.8067	
mutated	10/ 19 ( 52.6)	11.1 ( 5.1, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 3.5, NE )	1.07 (0.41, 2.81)	0.8908		
unmutated	45/ 99 ( 45.5)	NE (14.0, NE )	38/ 98 ( 38.8)	NE (16.6, NE )	1.20 (0.78, 1.85)	0.4032		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	8/ 14 ( 57.1)	11.1 ( 5.4, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 4.1, NE )	1.36 (0.41, 4.53)	0.6127	0.2021	
	Del (11q)	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 8.6, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE (10.8, NE )	0.99 (0.42, 2.32)	0.9839		
	Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE (12.2, NE )	13/ 24 ( 54.2)	13.8 ( 5.7, NE )	0.70 (0.30, 1.59)	0.3881		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	19/ 31 ( 61.3)	8.3 ( 3.6, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (16.6, NE )	2.75 (1.09, 6.92)	0.0255		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 7.5, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 4.7, NE )	0.70 (0.26, 1.90)	0.4881		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	19/ 33 ( 57.6)	14.0 ( 5.1, NE )	13/ 36 ( 36.1)	NE (11.1, NE )	1.78 (0.88, 3.62)	0.1042		
	> 3.5 mg/L	32/ 79 ( 40.5)	NE (16.4, NE )	30/ 76 ( 39.5)	NE (15.7, NE )	0.98 (0.60, 1.62)	0.9430		
	ECOG Performance Status								
	0	28/ 53 ( 52.8)	12.3 ( 5.6, NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE ( NE , NE )	1.70 (0.94, 3.08)	0.0768		
	1	20/ 48 ( 41.7)	NE (14.7, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 6.5, NE )	0.75 (0.42, 1.36)	0.3469		
	>=2	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 8.3, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2.57 (0.55, 12.1)	0.2157		
	Binet Stage								
	Stage A	15/ 26 ( 57.7)	6.6 ( 3.0, NE )	12/ 21 ( 57.1)	9.3 ( 4.6, NE )	1.05 (0.49, 2.25)	0.8978		
	Stage B	18/ 49 ( 36.7)	NE (17.0, NE )	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	1.47 (0.69, 3.12)	0.3113		
	Stage C	23/ 44 ( 52.3)	14.0 ( 7.5, NE )	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 7.0, NE )	1.16 (0.65, 2.09)	0.6102		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	13/ 23 ( 56.5)	6.0 ( 3.5, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 8.7, NE )	2.04 (0.84, 4.93)	0.1058		
Central and Eastern Europe	10/ 37 ( 27.0)	NE ( NE , NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 5.7, NE )	0.47 (0.21, 1.03)	0.0539			
Latin America	7/ 8 ( 87.5)	8.0 ( 2.8, 23.4)	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 3.4, NE )	2.92 (0.60, 14.2)	0.1642			
US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.0, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 5.7, NE )	0.93 (0.23, 3.74)	0.9192			
Western Europe	22/ 40 ( 55.0)	16.4 ( 7.2, NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE (16.6, NE )	1.63 (0.83, 3.16)	0.1509			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	33/ 69 ( 47.8)	23.7 (12.3, NE )	30/ 75 ( 40.0)	NE (11.1, NE )	1.11 (0.67, 1.82)	0.6833			
>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	12.2 ( 7.2, NE )	8/ 22 ( 36.4)	NE (11.9, NE )	1.63 (0.71, 3.75)	0.2467			
>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 5.2, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 7.4, NE )	0.95 (0.30, 2.98)	0.9234			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Age							0.9841
	< 75 years	44/ 83 ( 53.0)	17.4 ( 7.4, NE )	47/ 72 ( 65.3)	9.8 ( 4.7, 16.6)	0.71 ( 0.47, 1.07)	0.0956	
	>= 75 years	21/ 36 ( 58.3)	18.8 ( 5.6, NE )	29/ 43 ( 67.4)	5.7 ( 3.7, 17.1)	0.70 ( 0.40, 1.23)	0.2144	
	Gender							0.4273
	male	45/ 85 ( 52.9)	17.7 ( 6.8, NE )	55/ 80 ( 68.8)	6.5 ( 3.9, 11.8)	0.65 ( 0.44, 0.96)	0.0299	
	female	20/ 34 ( 58.8)	18.8 ( 6.0, NE )	21/ 35 ( 60.0)	10.8 ( 3.1, NE )	0.84 ( 0.46, 1.56)	0.5923	
	B-Symptom Fever							0.7526
	yes	2/ 4 ( 50.0)	19.5 ( 2.4, NE )	6/ 9 ( 66.7)	9.9 ( 4.8, NE )	0.81 ( 0.16, 4.15)	0.8029	
	no	63/115 ( 54.8)	17.7 ( 8.3, NE )	70/106 ( 66.0)	6.5 ( 4.2, 12.9)	0.69 ( 0.49, 0.98)	0.0343	
	B-Symptom Night Sweat							0.5577
	yes	25/ 56 ( 44.6)	NE ( 10.4, NE )	32/ 53 ( 60.4)	9.8 ( 4.7, 27.1)	0.63 ( 0.37, 1.07)	0.0824	
	no	40/ 63 ( 63.5)	7.6 ( 5.4, 22.7)	44/ 62 ( 71.0)	5.8 ( 3.2, 10.8)	0.77 ( 0.50, 1.18)	0.2276	
	B-Symptom Weight Loss							0.5322
	yes	9/ 18 ( 50.0)	22.7 ( 8.3, NE )	12/ 25 ( 48.0)	17.5 ( 5.4, NE )	0.89 ( 0.38, 2.13)	0.7988	
	no	56/101 ( 55.4)	17.4 ( 6.5, NE )	64/ 90 ( 71.1)	5.8 ( 3.8, 9.8)	0.66 ( 0.46, 0.94)	0.0209	
	Race Group 2							0.4132
	white	57/108 ( 52.8)	19.5 ( 8.3, NE )	71/107 ( 66.4)	7.3 ( 4.8, 13.1)	0.68 ( 0.48, 0.96)	0.0289	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	17.7 ( 2.6, NE )	2/ 2 ( 100.0)	4.6 ( 1.0, 8.1)	0.24 ( 0.02, 2.67)	0.2072	
	TLS risk category							0.3548
	low	7/ 10 ( 70.0)	7.6 ( 1.9, 10.8)	7/ 12 ( 58.3)	7.3 ( 2.1, NE )	1.17 ( 0.41, 3.34)	0.7734	
medium	38/ 71 ( 53.5)	20.0 ( 8.3, NE )	47/ 74 ( 63.5)	8.1 ( 4.9, 17.1)	0.73 ( 0.47, 1.12)	0.1442		
high	20/ 38 ( 52.6)	19.5 ( 5.6, NE )	22/ 29 ( 75.9)	3.7 ( 2.8, 17.1)	0.52 ( 0.28, 0.96)	0.0346		
CIRS-Score							0.9511	
<= 6	9/ 16 ( 56.3)	20.0 ( 4.3, NE )	13/ 18 ( 72.2)	6.8 ( 3.1, 17.5)	0.68 ( 0.29, 1.61)	0.3769		
> 6	56/103 ( 54.4)	17.7 ( 8.3, NE )	63/ 97 ( 64.9)	7.3 ( 4.7, 14.1)	0.71 ( 0.50, 1.02)	0.0644		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4224	
< 70 mL/min	38/ 66 ( 57.6)	18.8 ( 6.0, NE )	41/ 62 ( 66.1)	7.3 ( 3.9, 17.1)	0.77 ( 0.49, 1.20)	0.2456		
>= 70 mL/min	27/ 53 ( 50.9)	17.7 ( 7.4, NE )	34/ 50 ( 68.0)	5.9 ( 3.0, 13.1)	0.59 ( 0.36, 0.98)	0.0409		
IGVH mutational status							0.8706	
mutated	3/ 4 ( 75.0)	15.1 ( 1.4, NE )	3/ 4 ( 75.0)	15.7 ( 1.0, 29.4)	1.15 ( 0.19, 6.95)	0.8828		
unmutated	61/112 ( 54.5)	17.7 ( 7.6, NE )	73/111 ( 65.8)	7.3 ( 4.8, 12.9)	0.71 ( 0.51, 1.00)	0.0492		
TP53 mutation status							0.4471	
mutated	12/ 19 ( 63.2)	9.7 ( 3.2, NE )	10/ 17 ( 58.8)	9.3 ( 2.9, 29.4)	1.03 ( 0.43, 2.45)	0.9519		
unmutated	53/ 99 ( 53.5)	17.7 ( 8.3, NE )	66/ 98 ( 67.3)	7.3 ( 4.7, 12.9)	0.67 ( 0.47, 0.96)	0.0298		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Pain	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	8/ 14 ( 57.1)	15.2 ( 3.0, NE )	6/ 12 ( 50.0)	29.4 ( 2.3, 29.4)	1.16 ( 0.38, 3.56)	0.7957	0.3326	
		Del (11q)	15/ 27 ( 55.6)	12.0 ( 6.2, NE )	20/ 27 ( 74.1)	5.6 ( 2.1, 16.6)	0.58 ( 0.29, 1.13)	0.1054		
		Trisomy 12	14/ 25 ( 56.0)	18.8 ( 5.5, NE )	17/ 24 ( 70.8)	7.1 ( 3.2, 17.1)	0.67 ( 0.32, 1.38)	0.2712		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 31 ( 64.5)	6.8 ( 3.7, 20.0)	12/ 20 ( 60.0)	8.1 ( 3.8, NE )	1.11 ( 0.54, 2.28)	0.7715		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	6/ 19 ( 31.6)	NE (22.7, NE )	17/ 26 ( 65.4)	7.3 ( 3.0, NE )	0.35 ( 0.14, 0.90)	0.0241		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	21/ 33 ( 63.6)	10.8 ( 6.2, NE )	21/ 36 ( 58.3)	16.6 ( 5.7, 29.4)	1.09 ( 0.59, 2.00)	0.7806		
		> 3.5 mg/L	39/ 79 ( 49.4)	22.7 ( 8.5, NE )	53/ 76 ( 69.7)	5.8 ( 3.4, 9.9)	0.57 ( 0.38, 0.86)	0.0073		
		ECOG Performance Status								
		0	33/ 53 ( 62.3)	7.6 ( 4.3, 22.7)	38/ 52 ( 73.1)	5.7 ( 3.0, 12.9)	0.72 ( 0.45, 1.15)	0.1726		
		1	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 9.8, NE )	32/ 53 ( 60.4)	9.3 ( 5.6, 29.4)	0.64 ( 0.37, 1.10)	0.1008		
		>=2	10/ 18 ( 55.6)	20.0 ( 5.6, NE )	6/ 10 ( 60.0)	5.7 ( 2.8, NE )	0.72 ( 0.25, 2.03)	0.5312		
		Binet Stage								
		Stage A	16/ 26 ( 61.5)	10.8 ( 5.6, NE )	15/ 21 ( 71.4)	4.7 ( 2.3, 17.1)	0.64 ( 0.32, 1.30)	0.2147		
		Stage B	25/ 49 ( 51.0)	17.7 ( 6.8, NE )	27/ 46 ( 58.7)	9.1 ( 3.2, NE )	0.74 ( 0.43, 1.27)	0.2734		
		Stage C	24/ 44 ( 54.5)	20.0 ( 5.6, NE )	34/ 48 ( 70.8)	7.3 ( 5.6, 13.1)	0.69 ( 0.41, 1.16)	0.1617		
		Region								
	Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)	7.6 ( 2.6, NE )	13/ 20 ( 65.0)	5.5 ( 2.7, NE )	0.89 ( 0.42, 1.89)	0.7596			
	Central and Eastern Europe	11/ 37 ( 29.7)	NE ( NE , NE )	22/ 36 ( 61.1)	9.1 ( 5.4, 27.1)	0.35 ( 0.17, 0.72)	0.0028			
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	11.5 ( 2.0, NE )	6/ 7 ( 85.7)	9.9 ( 3.2, 17.5)	0.79 ( 0.24, 2.61)	0.6926			
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	7.4 ( 2.9, NE )	9/ 10 ( 90.0)	3.0 ( 2.0, 5.9)	0.45 ( 0.16, 1.23)	0.1099			
	Western Europe	28/ 40 ( 70.0)	5.9 ( 3.7, 13.1)	26/ 42 ( 61.9)	5.8 ( 3.8, 29.4)	1.11 ( 0.65, 1.90)	0.6968			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	38/ 69 ( 55.1)	12.0 ( 7.6, NE )	48/ 75 ( 64.0)	7.4 ( 4.2, 17.1)	0.73 ( 0.48, 1.13)	0.1550			
	>=3 and <6 years	21/ 36 ( 58.3)	8.4 ( 5.4, NE )	15/ 22 ( 68.2)	7.5 ( 2.0, NE )	0.76 ( 0.39, 1.48)	0.4233			
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	26.7 ( 18.8, NE )	13/ 18 ( 72.2)	5.8 ( 3.0, 29.4)	0.50 ( 0.19, 1.34)	0.1588			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Compliance by Visit - MDASI-CLL  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	130	124 ( 95.4)	128	123 ( 96.1)
CYCLE 2 DAY 1	122	118 ( 96.7)	120	115 ( 95.8)
CYCLE 3 DAY 1	120	115 ( 95.8)	118	114 ( 96.6)
CYCLE 4 DAY 1	118	114 ( 96.6)	115	114 ( 99.1)
CYCLE 5 DAY 1	115	108 ( 93.9)	114	109 ( 95.6)
CYCLE 6 DAY 1	112	106 ( 94.6)	111	108 ( 97.3)
CYCLE 7 DAY 1	111	108 ( 97.3)	109	106 ( 97.2)
CYCLE 8 DAY 1	107	103 ( 96.3)	102	98 ( 96.1)
CYCLE 9 DAY 1	105	103 ( 98.1)	101	94 ( 93.1)
CYCLE 10 DAY 1	104	100 ( 96.2)	96	91 ( 94.8)
CYCLE 11 DAY 1	103	99 ( 96.1)	93	85 ( 91.4)
CYCLE 12 DAY 1	105	99 ( 94.3)	91	87 ( 95.6)
FOLLOW UP DAY 28	116	107 ( 92.2)	120	106 ( 88.3)
FOLLOW-UP MONTH 3	117	108 ( 92.3)	109	105 ( 96.3)
FOLLOW-UP MONTH 6	114	103 ( 90.4)	93	88 ( 94.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	109	105 ( 96.3)	84	80 ( 95.2)
FOLLOW-UP MONTH 12	107	100 ( 93.5)	77	73 ( 94.8)
FOLLOW-UP MONTH 15	80	76 ( 95.0)	54	51 ( 94.4)
FOLLOW-UP MONTH 18	58	53 ( 91.4)	33	30 ( 90.9)
FOLLOW-UP MONTH 24	14	12 ( 85.7)	7	7 (100.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 30JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)				GClb (N=117)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Module Symptom Severity Score	BASELINE	117	1.69 ( 1.30)			117	1.59 ( 1.24)		
	CYCLE 2 DAY 1	115	0.97 ( 0.93)	114	-0.71 ( 1.27)	110	0.94 ( 1.24)	110	-0.67 ( 1.21)
	CYCLE 3 DAY 1	112	0.69 ( 0.78)	111	-1.01 ( 1.14)	110	0.84 ( 1.28)	110	-0.77 ( 1.10)
	CYCLE 4 DAY 1	110	0.65 ( 0.86)	109	-1.04 ( 1.17)	110	0.74 ( 1.27)	110	-0.82 ( 1.17)
	CYCLE 5 DAY 1	106	0.53 ( 0.68)	105	-1.11 ( 1.33)	104	0.63 ( 0.90)	104	-0.94 ( 1.26)
	CYCLE 6 DAY 1	103	0.57 ( 0.85)	102	-1.10 ( 1.31)	102	0.52 ( 0.94)	102	-1.04 ( 1.08)
	CYCLE 7 DAY 1	105	0.53 ( 0.61)	104	-1.13 ( 1.27)	101	0.50 ( 0.78)	101	-0.99 ( 1.14)
	CYCLE 8 DAY 1	101	0.50 ( 0.78)	100	-1.12 ( 1.22)	94	0.51 ( 0.86)	94	-0.97 ( 1.19)
	CYCLE 9 DAY 1	100	0.52 ( 0.72)	99	-1.06 ( 1.20)	91	0.48 ( 0.86)	91	-1.01 ( 1.12)
	CYCLE 10 DAY 1	99	0.51 ( 0.71)	98	-1.13 ( 1.28)	86	0.46 ( 0.83)	86	-0.95 ( 1.10)
	CYCLE 11 DAY 1	98	0.57 ( 0.85)	97	-1.05 ( 1.34)	82	0.46 ( 0.83)	82	-1.05 ( 1.14)
	CYCLE 12 DAY 1	97	0.53 ( 0.82)	96	-1.06 ( 1.27)	85	0.44 ( 0.84)	85	-0.98 ( 1.10)
	FOLLOW UP DAY 28	103	0.46 ( 0.70)	102	-1.12 ( 1.19)	101	0.49 ( 0.72)	101	-0.94 ( 1.15)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	0.48 ( 0.68)	104	-1.13 ( 1.22)	101	0.47 ( 0.60)	101	-0.91 ( 1.02)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	0.41 ( 0.63)	100	-1.27 ( 1.35)	85	0.44 ( 0.65)	85	-1.02 ( 1.09)
	FOLLOW-UP MONTH 9	97	0.58 ( 0.83)	96	-1.17 ( 1.41)	79	0.54 ( 0.68)	79	-0.92 ( 0.97)
	FOLLOW-UP MONTH 12	96	0.58 ( 0.85)	95	-1.16 ( 1.49)	71	0.43 ( 0.56)	71	-0.97 ( 1.11)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	0.38 ( 0.70)	75	-1.16 ( 1.24)	50	0.56 ( 0.78)	50	-0.95 ( 0.96)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	0.30 ( 0.50)	52	-1.15 ( 1.18)	30	0.38 ( 0.47)	30	-1.06 ( 1.05)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	0.30 ( 0.36)	11	-2.15 ( 1.74)	7	1.05 ( 1.14)	7	-0.77 ( 1.41)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)				GClb (N=117)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Interference Score	BASELINE	116	2.37 ( 2.21)			117	2.14 ( 2.11)		
	CYCLE 2 DAY 1	115	1.76 ( 2.19)	113	-0.58 ( 2.26)	110	1.67 ( 2.02)	110	-0.49 ( 2.04)
	CYCLE 3 DAY 1	113	1.38 ( 1.74)	111	-0.97 ( 1.77)	110	1.52 ( 2.01)	110	-0.59 ( 1.96)
	CYCLE 4 DAY 1	110	1.25 ( 1.72)	108	-1.13 ( 1.77)	110	1.52 ( 1.98)	110	-0.48 ( 1.80)
	CYCLE 5 DAY 1	107	1.14 ( 1.58)	105	-1.11 ( 1.82)	104	1.38 ( 1.99)	104	-0.67 ( 1.94)
	CYCLE 6 DAY 1	103	1.08 ( 1.64)	101	-1.16 ( 1.85)	102	1.22 ( 1.79)	102	-0.73 ( 1.75)
	CYCLE 7 DAY 1	105	1.14 ( 1.64)	103	-1.15 ( 2.03)	102	1.20 ( 1.71)	102	-0.75 ( 1.81)
	CYCLE 8 DAY 1	101	1.13 ( 1.53)	99	-1.14 ( 1.86)	94	1.28 ( 2.05)	94	-0.67 ( 2.11)
	CYCLE 9 DAY 1	100	1.23 ( 1.78)	98	-1.06 ( 2.11)	90	1.04 ( 1.71)	90	-0.89 ( 2.02)
	CYCLE 10 DAY 1	99	1.21 ( 1.70)	97	-1.12 ( 2.01)	87	1.07 ( 1.71)	87	-0.64 ( 1.89)
	CYCLE 11 DAY 1	97	1.15 ( 1.74)	95	-1.17 ( 1.88)	82	1.08 ( 1.78)	82	-0.76 ( 2.18)
	CYCLE 12 DAY 1	97	1.20 ( 1.77)	95	-1.05 ( 2.07)	85	1.01 ( 1.70)	85	-0.74 ( 2.04)
	FOLLOW UP DAY 28	103	1.21 ( 1.77)	101	-1.16 ( 2.03)	102	1.22 ( 1.75)	102	-0.63 ( 2.01)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	1.31 ( 1.79)	103	-1.02 ( 2.11)	101	1.18 ( 1.86)	101	-0.58 ( 1.97)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	1.16 ( 1.62)	99	-1.14 ( 2.32)	85	1.31 ( 1.86)	85	-0.54 ( 1.70)
	FOLLOW-UP MONTH 9	98	1.24 ( 1.74)	96	-1.18 ( 2.01)	79	1.22 ( 1.96)	79	-0.65 ( 1.71)
	FOLLOW-UP MONTH 12	96	1.17 ( 1.62)	94	-1.23 ( 2.19)	71	1.03 ( 1.59)	71	-0.87 ( 1.84)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	1.17 ( 1.77)	74	-0.92 ( 2.32)	49	1.52 ( 2.15)	49	-0.62 ( 2.19)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	0.79 ( 1.13)	51	-1.22 ( 1.84)	30	1.24 ( 1.91)	30	-0.57 ( 2.17)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	0.95 ( 0.76)	11	-2.20 ( 1.95)	7	4.45 ( 2.62)	7	1.51 ( 1.61)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)				GClb (N=117)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Core Symptom Severity Score	BASELINE	118	1.85 ( 1.59)			117	1.66 ( 1.47)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	1.37 ( 1.26)	117	-0.49 ( 1.39)	111	1.39 ( 1.53)	111	-0.28 ( 1.10)
	CYCLE 3 DAY 1	113	1.13 ( 1.15)	113	-0.74 ( 1.30)	110	1.23 ( 1.51)	110	-0.43 ( 1.17)
	CYCLE 4 DAY 1	111	1.15 ( 1.23)	111	-0.70 ( 1.34)	110	1.25 ( 1.60)	110	-0.39 ( 1.20)
	CYCLE 5 DAY 1	106	0.95 ( 1.02)	106	-0.81 ( 1.26)	104	1.17 ( 1.56)	104	-0.47 ( 1.35)
	CYCLE 6 DAY 1	103	1.07 ( 1.30)	103	-0.70 ( 1.32)	104	1.02 ( 1.34)	104	-0.59 ( 1.20)
	CYCLE 7 DAY 1	106	1.04 ( 1.15)	106	-0.73 ( 1.24)	102	1.03 ( 1.32)	102	-0.58 ( 1.17)
	CYCLE 8 DAY 1	100	1.00 ( 1.21)	100	-0.77 ( 1.15)	95	1.01 ( 1.39)	95	-0.53 ( 1.32)
	CYCLE 9 DAY 1	100	0.93 ( 1.15)	100	-0.84 ( 1.30)	91	0.94 ( 1.33)	91	-0.62 ( 1.24)
	CYCLE 10 DAY 1	99	0.95 ( 1.13)	99	-0.86 ( 1.30)	88	0.93 ( 1.32)	88	-0.56 ( 1.26)
	CYCLE 11 DAY 1	97	0.98 ( 1.22)	97	-0.81 ( 1.31)	82	0.87 ( 1.23)	82	-0.67 ( 1.36)
	CYCLE 12 DAY 1	98	1.05 ( 1.23)	98	-0.72 ( 1.20)	85	0.87 ( 1.32)	85	-0.60 ( 1.31)
	FOLLOW UP DAY 28	104	1.03 ( 1.31)	104	-0.74 ( 1.24)	102	0.94 ( 1.17)	102	-0.51 ( 1.40)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	1.04 ( 1.21)	105	-0.75 ( 1.37)	102	0.88 ( 1.03)	102	-0.58 ( 1.12)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	1.03 ( 1.14)	101	-0.73 ( 1.44)	86	0.91 ( 1.13)	86	-0.57 ( 1.18)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	1.19 ( 1.33)	101	-0.67 ( 1.42)	79	0.93 ( 1.22)	79	-0.55 ( 1.22)
	FOLLOW-UP MONTH 12	96	1.10 ( 1.26)	96	-0.70 ( 1.46)	71	0.99 ( 1.23)	71	-0.43 ( 1.31)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	1.00 ( 1.20)	75	-0.60 ( 1.35)	50	1.02 ( 1.10)	50	-0.54 ( 1.23)
	FOLLOW-UP MONTH 18	52	0.85 ( 1.01)	52	-0.54 ( 1.10)	30	0.97 ( 1.26)	30	-0.31 ( 1.21)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	1.15 ( 1.08)	11	-1.21 ( 1.91)	7	2.49 ( 1.75)	7	0.60 ( 1.43)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Mean Module Symptom Severity Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.59 ( 0.10)		-0.62 ( 0.10)	0.03 (-0.23, 0.29)	0.804	0.03 (-0.23, 0.29)	
	CYCLE 3 DAY 1			-0.86 ( 0.09)		-0.72 ( 0.09)	-0.14 (-0.38, 0.10)	0.251	-0.14 (-0.41, 0.12)	
	CYCLE 4 DAY 1			-0.86 ( 0.10)		-0.80 ( 0.10)	-0.06 (-0.32, 0.20)	0.651	-0.06 (-0.32, 0.21)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.99 ( 0.08)		-0.91 ( 0.08)	-0.08 (-0.29, 0.13)	0.447	-0.10 (-0.37, 0.17)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.96 ( 0.08)		-1.00 ( 0.09)	0.03 (-0.19, 0.26)	0.759	0.04 (-0.23, 0.31)	
	CYCLE 7 DAY 1			-1.03 ( 0.08)		-0.93 ( 0.08)	-0.10 (-0.30, 0.10)	0.336	-0.12 (-0.40, 0.15)	
	CYCLE 8 DAY 1			-1.03 ( 0.08)		-0.91 ( 0.09)	-0.11 (-0.34, 0.11)	0.315	-0.13 (-0.42, 0.15)	
	CYCLE 9 DAY 1			-1.02 ( 0.08)		-0.95 ( 0.08)	-0.08 (-0.29, 0.13)	0.464	-0.10 (-0.38, 0.19)	
	CYCLE 10 DAY 1			-1.05 ( 0.08)		-0.96 ( 0.08)	-0.09 (-0.30, 0.11)	0.362	-0.12 (-0.41, 0.17)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.97 ( 0.08)		-0.99 ( 0.09)	0.02 (-0.20, 0.25)	0.856	0.03 (-0.27, 0.32)	
	CYCLE 12 DAY 1			-1.01 ( 0.09)		-0.98 ( 0.09)	-0.03 (-0.25, 0.20)	0.798	-0.04 (-0.33, 0.26)	
	FOLLOW UP DAY 28			-1.10 ( 0.08)		-0.93 ( 0.08)	-0.17 (-0.38, 0.03)	0.093	-0.22 (-0.49, 0.06)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.08 ( 0.07)		-0.89 ( 0.08)	-0.19 (-0.37, 0.00)	0.055	-0.24 (-0.52, 0.03)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-1.09 ( 0.08)		-0.91 ( 0.09)	-0.18 (-0.39, 0.04)	0.112	-0.22 (-0.51, 0.07)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.98 ( 0.08)		-0.78 ( 0.09)	-0.20 (-0.43, 0.02)	0.079	-0.25 (-0.55, 0.05)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.97 ( 0.08)		-0.89 ( 0.09)	-0.08 (-0.30, 0.15)	0.507	-0.10 (-0.40, 0.21)	
	OVERALL		117	1	-0.97 ( 0.07)	117	0	-0.89 ( 0.07)	-0.09 (-0.27, 0.09)	0.329

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Mean Interference Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.43 ( 0.18)		-0.43 ( 0.19)	0.982	-0.00 (-0.27, 0.26)		
	CYCLE 3 DAY 1			-0.78 ( 0.16)		-0.60 ( 0.16)	0.400	-0.11 (-0.37, 0.16)		
	CYCLE 4 DAY 1			-0.88 ( 0.15)		-0.55 ( 0.16)	0.115	-0.20 (-0.46, 0.07)		
	CYCLE 5 DAY 1			-0.94 ( 0.16)		-0.71 ( 0.16)	0.258	-0.15 (-0.42, 0.13)		
	CYCLE 6 DAY 1			-1.00 ( 0.15)		-0.77 ( 0.16)	0.263	-0.15 (-0.42, 0.13)		
	CYCLE 7 DAY 1			-0.96 ( 0.15)		-0.79 ( 0.16)	0.414	-0.11 (-0.38, 0.17)		
	CYCLE 8 DAY 1			-0.95 ( 0.16)		-0.65 ( 0.17)	0.176	-0.18 (-0.47, 0.10)		
	CYCLE 9 DAY 1			-0.89 ( 0.17)		-0.82 ( 0.17)	0.747	-0.04 (-0.33, 0.24)		
	CYCLE 10 DAY 1			-0.88 ( 0.17)		-0.70 ( 0.17)	0.418	-0.11 (-0.40, 0.18)		
	CYCLE 11 DAY 1			-0.92 ( 0.17)		-0.78 ( 0.18)	0.544	-0.09 (-0.38, 0.21)		
	CYCLE 12 DAY 1			-0.84 ( 0.17)		-0.79 ( 0.18)	0.850	-0.03 (-0.32, 0.27)		
	FOLLOW UP DAY 28			-0.93 ( 0.17)		-0.71 ( 0.17)	0.319	-0.13 (-0.41, 0.14)		
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.84 ( 0.17)		-0.59 ( 0.18)	0.296	-0.14 (-0.41, 0.14)		
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.90 ( 0.17)		-0.53 ( 0.18)	0.126	-0.21 (-0.50, 0.08)		
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.94 ( 0.16)		-0.68 ( 0.17)	0.237	-0.17 (-0.47, 0.13)		
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.97 ( 0.16)		-0.82 ( 0.18)	0.496	-0.10 (-0.41, 0.21)		
	OVERALL		116	2	-0.88 ( 0.13)	117	0	-0.68 ( 0.13)	0.244	-0.14 (-0.39, 0.12)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)			
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)	
Mean Core Symptom Severity Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.39 ( 0.11)		-0.26 ( 0.11)	-0.13 (-0.41, 0.15)	0.354	-0.11 (-0.37, 0.15)		
	CYCLE 3 DAY 1			-0.62 ( 0.11)		-0.44 ( 0.11)	-0.18 (-0.45, 0.10)	0.206	-0.15 (-0.42, 0.11)		
	CYCLE 4 DAY 1			-0.55 ( 0.11)		-0.39 ( 0.12)	-0.16 (-0.45, 0.13)	0.283	-0.13 (-0.40, 0.13)		
	CYCLE 5 DAY 1			-0.69 ( 0.11)		-0.48 ( 0.12)	-0.21 (-0.51, 0.08)	0.149	-0.18 (-0.45, 0.09)		
	CYCLE 6 DAY 1			-0.62 ( 0.11)		-0.57 ( 0.11)	-0.05 (-0.34, 0.23)	0.713	-0.05 (-0.32, 0.23)		
	CYCLE 7 DAY 1			-0.67 ( 0.10)		-0.53 ( 0.11)	-0.14 (-0.40, 0.13)	0.315	-0.13 (-0.40, 0.15)		
	CYCLE 8 DAY 1			-0.70 ( 0.11)		-0.47 ( 0.11)	-0.22 (-0.50, 0.05)	0.113	-0.21 (-0.49, 0.07)		
	CYCLE 9 DAY 1			-0.80 ( 0.11)		-0.54 ( 0.11)	-0.26 (-0.54, 0.01)	0.061	-0.25 (-0.53, 0.04)		
	CYCLE 10 DAY 1			-0.77 ( 0.11)		-0.56 ( 0.11)	-0.21 (-0.49, 0.06)	0.131	-0.20 (-0.49, 0.09)		
	CYCLE 11 DAY 1			-0.72 ( 0.11)		-0.64 ( 0.11)	-0.08 (-0.36, 0.20)	0.579	-0.08 (-0.37, 0.22)		
	CYCLE 12 DAY 1			-0.66 ( 0.11)		-0.56 ( 0.11)	-0.10 (-0.38, 0.19)	0.491	-0.09 (-0.38, 0.20)		
	FOLLOW UP DAY 28			-0.67 ( 0.11)		-0.53 ( 0.12)	-0.14 (-0.43, 0.16)	0.364	-0.12 (-0.39, 0.16)		
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.67 ( 0.11)		-0.55 ( 0.11)	-0.12 (-0.39, 0.15)	0.387	-0.11 (-0.38, 0.16)		
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.60 ( 0.11)		-0.47 ( 0.12)	-0.13 (-0.43, 0.18)	0.406	-0.11 (-0.40, 0.17)		
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.55 ( 0.12)		-0.47 ( 0.13)	-0.08 (-0.39, 0.24)	0.625	-0.07 (-0.36, 0.23)		
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.59 ( 0.12)		-0.43 ( 0.13)	-0.15 (-0.48, 0.17)	0.352	-0.13 (-0.44, 0.17)		
	OVERALL		118	0	-0.64 ( 0.09)	117	0	-0.49 ( 0.10)	-0.15 (-0.38, 0.08)	0.211	-0.14 (-0.40, 0.11)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Module Symptom Severity Score	Age								
	< 75 years	74	-1.16 ( 0.08)	65	-1.06 ( 0.09)	-0.09 (-0.32, 0.13)	0.414	-0.13 (-0.47, 0.20)	0.435
>= 75 years	28	-1.14 ( 0.18)	36	-0.87 ( 0.16)	-0.28 (-0.69, 0.13)	0.181	-0.29 (-0.79, 0.20)		
	Gender								
	male	74	-0.94 ( 0.09)	70	-0.77 ( 0.09)	-0.17 (-0.40, 0.05)	0.134	-0.23 (-0.55, 0.10)	0.468
female	28	-1.33 ( 0.15)	31	-1.33 ( 0.15)	-0.00 (-0.41, 0.41)	0.989	-0.00 (-0.51, 0.51)		
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
no	99	-1.11 ( 0.08)	93	-0.89 ( 0.09)	-0.22 (-0.43,-0.01)	0.045	-0.27 (-0.55, 0.02)		
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	-1.18 ( 0.12)	46	-1.07 ( 0.12)	-0.11 (-0.39, 0.17)	0.442	-0.13 (-0.54, 0.27)	0.679
no	54	-0.94 ( 0.11)	55	-0.74 ( 0.12)	-0.20 (-0.50, 0.10)	0.199	-0.23 (-0.61, 0.15)		
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	NE
no	87	-1.10 ( 0.08)	80	-0.93 ( 0.09)	-0.17 (-0.39, 0.05)	0.124	-0.22 (-0.52, 0.09)		
	Race Group 2								
	white	93	-1.10 ( 0.08)	94	-1.00 ( 0.08)	-0.10 (-0.30, 0.10)	0.308	-0.14 (-0.43, 0.15)	NE
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
	TLS risk category								
	low	6	NE	9	NE	NE		NE	NE
	medium	63	-1.00 ( 0.10)	64	-0.91 ( 0.10)	-0.09 (-0.35, 0.17)	0.475	-0.12 (-0.47, 0.23)	
high	33	-1.47 ( 0.11)	28	-1.06 ( 0.12)	-0.41 (-0.72,-0.10)	0.010	-0.65 (-1.17,-0.13)		
	CIRS-Score								
	<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE	NE
> 6	90	-1.15 ( 0.08)	85	-1.04 ( 0.08)	-0.10 (-0.31, 0.11)	0.336	-0.13 (-0.43, 0.16)		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
	< 70 mL/min	55	-1.14 ( 0.11)	54	-1.08 ( 0.11)	-0.06 (-0.34, 0.22)	0.662	-0.07 (-0.45, 0.30)	0.418
>= 70 mL/min	47	-1.18 ( 0.12)	45	-0.94 ( 0.12)	-0.24 (-0.56, 0.09)	0.149	-0.29 (-0.70, 0.12)		
	IGHV mutational status								
	mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
unmutated	95	-1.11 ( 0.08)	98	-0.92 ( 0.08)	-0.19 (-0.40, 0.03)	0.084	-0.23 (-0.51, 0.05)		
	TP53 mutation status								
	mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
unmutated	84	-1.17 ( 0.08)	87	-0.95 ( 0.08)	-0.22 (-0.43,-0.01)	0.038	-0.29 (-0.59, 0.01)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								NE
	Del (17p)	13	NE	9	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	NE	22	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	20	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	24	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	18	NE	23	NE	NE		NE	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-1.23 ( 0.10)	29	-1.11 ( 0.09)	-0.12 (-0.38, 0.15)	0.375	-0.22 (-0.74, 0.30)	0.567
	> 3.5 mg/L	67	-1.22 ( 0.10)	70	-0.99 ( 0.11)	-0.22 (-0.49, 0.04)	0.093	-0.26 (-0.60, 0.08)	
ECOG Performance Status	0	46	-0.99 ( 0.09)	45	-1.01 ( 0.09)	0.02 (-0.21, 0.25)	0.861	0.04 (-0.38, 0.45)	NE
	1	41	-1.27 ( 0.16)	45	-0.76 ( 0.16)	-0.51 (-0.89,-0.13)	0.009	-0.48 (-0.91,-0.05)	
	>=2	15	NE	11	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	-0.83 ( 0.13)	19	-0.87 ( 0.14)	0.04 (-0.33, 0.41)	0.831	0.06 (-0.53, 0.66)	0.488
	Stage B	38	-1.37 ( 0.15)	39	-1.11 ( 0.15)	-0.26 (-0.65, 0.13)	0.190	-0.27 (-0.72, 0.18)	
	Stage C	39	-1.11 ( 0.12)	43	-0.92 ( 0.11)	-0.19 (-0.50, 0.11)	0.215	-0.27 (-0.70, 0.17)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	29	NE	33	NE	NE		NE	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
	Western Europe	33	NE	32	NE	NE		NE	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	58	-1.13 ( 0.11)	64	-0.87 ( 0.11)	-0.25 (-0.55, 0.04)	0.087	-0.29 (-0.64, 0.07)	NE
	>=3 and <6 years	32	NE	20	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	17	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Interference Score	Age								
	< 75 years	73	-0.87 ( 0.18)	65	-1.01 ( 0.19)	0.14 (-0.37, 0.65)	0.581	0.09 (-0.24, 0.43)	NE
	>= 75 years	28	NE	37	NE	NE		NE	
	Gender								0.477
	male	73	-0.88 ( 0.18)	71	-0.79 ( 0.18)	-0.09 (-0.56, 0.38)	0.708	-0.06 (-0.38, 0.27)	
	female	28	-0.81 ( 0.40)	31	-0.30 ( 0.39)	-0.51 (-1.60, 0.58)	0.351	-0.24 (-0.75, 0.28)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	98	-0.94 ( 0.17)	94	-0.72 ( 0.18)	-0.22 (-0.68, 0.25)	0.354	-0.13 (-0.41, 0.16)	
	B-Symptom Night Sweat								0.184
	yes	47	-0.98 ( 0.24)	46	-1.06 ( 0.24)	0.08 (-0.51, 0.66)	0.790	0.05 (-0.36, 0.45)	
	no	54	-0.81 ( 0.24)	56	-0.31 ( 0.24)	-0.51 (-1.16, 0.14)	0.124	-0.28 (-0.66, 0.09)	
	B-Symptom Weight Loss								0.770
	yes	15	-1.11 ( 0.50)	21	-0.75 ( 0.41)	-0.37 (-1.68, 0.95)	0.575	-0.19 (-0.85, 0.48)	
	no	86	-0.85 ( 0.18)	81	-0.68 ( 0.19)	-0.16 (-0.65, 0.32)	0.503	-0.10 (-0.40, 0.21)	
	Race Group 2								NE
	white	92	-0.91 ( 0.18)	95	-0.74 ( 0.18)	-0.16 (-0.64, 0.32)	0.505	-0.09 (-0.38, 0.19)	
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
	TLS risk category								NE
	low	6	NE	9	NE	NE		NE	
	medium	62	-1.03 ( 0.21)	65	-0.68 ( 0.21)	-0.35 (-0.92, 0.21)	0.221	-0.21 (-0.56, 0.14)	
	high	33	NE	28	NE	NE		NE	
	CIRS-Score								NE
	<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE	
	> 6	89	-0.82 ( 0.18)	86	-0.70 ( 0.19)	-0.12 (-0.61, 0.36)	0.617	-0.07 (-0.37, 0.22)	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.518
	< 70 mL/min	54	-1.29 ( 0.21)	55	-1.04 ( 0.22)	-0.24 (-0.78, 0.29)	0.370	-0.15 (-0.53, 0.22)	
	>= 70 mL/min	47	-0.65 ( 0.26)	45	-0.70 ( 0.26)	0.05 (-0.66, 0.76)	0.899	0.03 (-0.38, 0.43)	
	IGHV mutational status								NE
	mutated	4	NE	4	NE	NE		NE	
	unmutated	94	-0.87 ( 0.18)	98	-0.65 ( 0.17)	-0.21 (-0.68, 0.25)	0.363	-0.12 (-0.41, 0.16)	
	TP53 mutation status								NE
	mutated	17	NE	15	NE	NE		NE	
	unmutated	84	-0.95 ( 0.19)	87	-0.69 ( 0.18)	-0.27 (-0.75, 0.22)	0.284	-0.15 (-0.45, 0.15)	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
		12	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (17p)	24	NE	22	NE	NE		NE	
	Del (11q)	20	-0.55 ( 0.37)	23	-0.47 ( 0.37)	-0.09 (-1.12, 0.95)	0.865	-0.05 (-0.65, 0.55)	
	Trisomy 12	24	-0.96 ( 0.33)	18	-1.23 ( 0.40)	0.26 (-0.78, 1.30)	0.612	0.15 (-0.46, 0.77)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18	NE	23	NE	NE		NE	
	Del (13q)								
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	28	-0.90 ( 0.33)	30	-0.70 ( 0.30)	-0.20 (-1.06, 0.67)	0.650	-0.12 (-0.63, 0.40)	0.990
	> 3.5 mg/L	67	-1.03 ( 0.19)	70	-0.84 ( 0.20)	-0.19 (-0.69, 0.31)	0.450	-0.12 (-0.45, 0.22)	
	ECOG Performance Status								
	0	45	-0.94 ( 0.22)	45	-0.63 ( 0.22)	-0.31 (-0.92, 0.31)	0.324	-0.20 (-0.62, 0.21)	NE
	1	41	-1.12 ( 0.31)	46	-0.89 ( 0.29)	-0.24 (-1.01, 0.54)	0.548	-0.12 (-0.54, 0.30)	
	>=2	15	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								
Stage A	25	-0.59 ( 0.28)	19	-0.51 ( 0.31)	-0.08 (-0.92, 0.75)	0.842	-0.06 (-0.66, 0.54)	0.354	
Stage B	37	-0.83 ( 0.34)	39	-0.75 ( 0.33)	-0.09 (-0.92, 0.75)	0.837	-0.04 (-0.49, 0.41)		
Stage C	39	-1.36 ( 0.22)	44	-0.66 ( 0.21)	-0.69 (-1.29,-0.09)	0.024	-0.49 (-0.93,-0.05)		
Region									
Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE	
Central and Eastern Europe	29	-0.83 ( 0.29)	33	-1.21 ( 0.28)	0.38 (-0.42, 1.19)	0.345	0.24 (-0.26, 0.74)		
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE		
Western Europe	32	-0.73 ( 0.35)	33	-0.43 ( 0.34)	-0.30 (-1.25, 0.66)	0.539	-0.15 (-0.64, 0.34)		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	58	-0.63 ( 0.25)	64	-0.54 ( 0.24)	-0.09 (-0.74, 0.56)	0.785	-0.05 (-0.40, 0.31)	NE	
>=3 and <6 years	31	NE	20	NE	NE		NE		
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Core Symptom Severity Score	Age								
	< 75 years	75	-0.63 ( 0.13)	65	-0.66 ( 0.14)	0.04 (-0.32, 0.39)	0.839	0.03 (-0.30, 0.36)	NE
	>= 75 years	29	NE	37	NE	NE		NE	
	Gender								0.496
	male	76	-0.49 ( 0.13)	71	-0.42 ( 0.14)	-0.07 (-0.41, 0.27)	0.677	-0.06 (-0.39, 0.26)	
	female	28	-0.86 ( 0.21)	31	-0.57 ( 0.21)	-0.30 (-0.87, 0.28)	0.303	-0.26 (-0.77, 0.25)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	101	-0.68 ( 0.12)	94	-0.53 ( 0.12)	-0.15 (-0.46, 0.16)	0.344	-0.13 (-0.41, 0.16)	
	B-Symptom Night Sweat								0.519
	yes	48	-0.80 ( 0.17)	46	-0.74 ( 0.17)	-0.06 (-0.48, 0.36)	0.776	-0.05 (-0.46, 0.35)	
	no	56	-0.63 ( 0.16)	56	-0.37 ( 0.17)	-0.26 (-0.68, 0.17)	0.239	-0.21 (-0.58, 0.17)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
	no	89	-0.62 ( 0.12)	81	-0.51 ( 0.13)	-0.11 (-0.43, 0.20)	0.479	-0.10 (-0.40, 0.20)	
	Race Group 2								NE
	white	95	-0.63 ( 0.12)	95	-0.58 ( 0.12)	-0.05 (-0.35, 0.26)	0.762	-0.04 (-0.33, 0.24)	
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
	TLS risk category								NE
	low	7	NE	9	NE	NE		NE	
	medium	63	-0.74 ( 0.15)	65	-0.43 ( 0.16)	-0.31 (-0.72, 0.11)	0.142	-0.25 (-0.60, 0.10)	
	high	34	-0.88 ( 0.15)	28	-0.80 ( 0.15)	-0.08 (-0.48, 0.31)	0.676	-0.10 (-0.60, 0.40)	
	CIRS-Score								NE
	<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE	
	> 6	91	-0.65 ( 0.12)	86	-0.58 ( 0.12)	-0.07 (-0.39, 0.25)	0.666	-0.06 (-0.36, 0.23)	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.491
	< 70 mL/min	56	-0.88 ( 0.15)	55	-0.72 ( 0.16)	-0.16 (-0.53, 0.21)	0.396	-0.13 (-0.51, 0.24)	
	>= 70 mL/min	48	-0.57 ( 0.16)	45	-0.61 ( 0.17)	0.04 (-0.40, 0.49)	0.850	0.04 (-0.37, 0.44)	
	IGVH mutational status								NE
	mutated	4	NE	4	NE	NE		NE	
	unmutated	97	-0.70 ( 0.12)	98	-0.52 ( 0.12)	-0.18 (-0.48, 0.13)	0.255	-0.15 (-0.43, 0.13)	
	TP53 mutation status								NE
	mutated	18	NE	15	NE	NE		NE	
	unmutated	86	-0.71 ( 0.13)	87	-0.50 ( 0.13)	-0.21 (-0.54, 0.12)	0.219	-0.17 (-0.47, 0.12)	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	NE	22	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	18	NE	23	NE	NE		NE	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-0.75 ( 0.17)	30	-0.83 ( 0.16)	0.08 (-0.37, 0.53)	0.720	0.09 (-0.42, 0.60)	0.264
	> 3.5 mg/L	69	-0.79 ( 0.13)	70	-0.56 ( 0.13)	-0.23 (-0.55, 0.09)	0.157	-0.21 (-0.55, 0.12)	
ECOG Performance Status	0	47	-0.56 ( 0.13)	45	-0.69 ( 0.13)	0.13 (-0.23, 0.50)	0.472	0.15 (-0.26, 0.55)	NE
	1	42	-0.80 ( 0.22)	46	-0.37 ( 0.21)	-0.43 (-0.96, 0.09)	0.106	-0.30 (-0.72, 0.12)	
	>=2	15	NE	11	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	NE
	Stage B	39	-1.09 ( 0.23)	39	-0.71 ( 0.23)	-0.38 (-0.95, 0.20)	0.195	-0.26 (-0.71, 0.18)	
	Stage C	40	-0.71 ( 0.17)	44	-0.52 ( 0.16)	-0.19 (-0.64, 0.26)	0.402	-0.18 (-0.61, 0.25)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	-1.17 ( 0.12)	20	-0.85 ( 0.13)	-0.32 (-0.67, 0.02)	0.067	-0.57 (-1.19, 0.05)	NE
	Central and Eastern Europe	31	-0.49 ( 0.21)	33	-0.64 ( 0.20)	0.15 (-0.42, 0.72)	0.605	0.13 (-0.36, 0.62)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
	Western Europe	33	NE	33	NE	NE		NE	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	-0.53 ( 0.17)	64	-0.39 ( 0.16)	-0.14 (-0.57, 0.30)	0.535	-0.10 (-0.46, 0.25)	NE
	>=3 and <6 years	32	NE	20	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	74 ( 62.7)	73 ( 62.4)
	Number of censored subjects, n (%)	44 ( 37.3)	44 ( 37.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.2 ( 1.1, 1.5)
	Median (95% CI)	2.9 ( 2.1, 5.7)	2.8 ( 1.9, 4.7)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	40.88 (31.88, 49.89)	37.72 (28.86, 46.58)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	36.44 (27.61, 45.27)	36.83 (28.00, 45.65)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	35.50 (26.71, 44.29)	36.83 (28.00, 45.65)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	35.50 (26.71, 44.29)	36.83 (28.00, 45.65)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	35.50 (26.71, 44.29)	36.83 (28.00, 45.65)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.960	
	95% CI	0.689, 1.337	
	p-value	0.7966	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.973	
	95% CI	0.704, 1.345	
	p-value	0.8697	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	65 ( 55.1)	64 ( 54.7)
	Number of censored subjects, n (%)	53 ( 44.9)	53 ( 45.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.4 ( 1.1, 2.0)
	Median (95% CI)	3.0 ( 2.2, NE )	6.3 ( 2.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	45.58 (36.40, 54.75)	50.96 (41.85, 60.06)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	42.79 (33.65, 51.92)	44.62 (35.52, 53.73)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	42.79 (33.65, 51.92)	44.62 (35.52, 53.73)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	42.79 (33.65, 51.92)	44.62 (35.52, 53.73)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	42.79 (33.65, 51.92)	44.62 (35.52, 53.73)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.162	
	95% CI	0.813, 1.660	
	p-value	0.4151	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.094	
	95% CI	0.775, 1.546	
	p-value	0.6151	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	59 ( 50.0)	54 ( 46.2)
	Number of censored subjects, n (%)	59 ( 50.0)	63 ( 53.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 2.6)	2.1 ( 1.4, 3.1)
	Median (95% CI)	9.4 ( 4.1, NE )	NE ( 5.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	51.50 (42.35, 60.64)	58.34 (49.32, 67.36)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	48.82 (39.66, 57.97)	53.83 (44.69, 62.98)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	48.82 (39.66, 57.97)	53.83 (44.69, 62.98)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	48.82 (39.66, 57.97)	52.55 (43.28, 61.82)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.82 (39.66, 57.97)	52.55 (43.28, 61.82)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.183	
	95% CI	0.813, 1.720	
	p-value	0.3849	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.156	
	95% CI	0.799, 1.672	
	p-value	0.4465	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.4682
	< 75 years	57/ 83 ( 68.7)	2.5 ( 1.9, 3.7)	48/ 74 ( 64.9)	2.2 ( 1.8, 3.8)	1.03 (0.70, 1.51)	0.8975	
	>= 75 years	17/ 35 ( 48.6)	5.7 ( 2.8, NE )	25/ 43 ( 58.1)	4.0 ( 2.0, NE )	0.79 (0.43, 1.47)	0.4598	
	Gender							0.8352
	male	49/ 84 ( 58.3)	3.7 ( 2.3, NE )	48/ 81 ( 59.3)	3.0 ( 2.0, NE )	0.95 (0.64, 1.42)	0.8234	
	female	25/ 34 ( 73.5)	2.3 ( 1.1, 3.8)	25/ 36 ( 69.4)	1.9 ( 1.2, 4.0)	1.03 (0.59, 1.79)	0.9306	
	B-Symptom Fever							0.3026
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	6/ 9 ( 66.7)	1.2 ( 1.0, NE )	0.38 (0.05, 3.13)	0.3510	
	no	73/114 ( 64.0)	2.9 ( 2.1, 5.7)	67/108 ( 62.0)	2.8 ( 2.0, 4.7)	1.01 (0.73, 1.41)	0.9494	
	B-Symptom Night Sweat							0.3651
	yes	44/ 56 ( 78.6)	1.9 ( 1.2, 3.0)	38/ 54 ( 70.4)	1.8 ( 1.1, 2.8)	1.11 (0.72, 1.71)	0.6551	
	no	30/ 62 ( 48.4)	9.2 ( 2.8, NE )	35/ 63 ( 55.6)	4.0 ( 2.7, NE )	0.82 (0.50, 1.34)	0.4290	
	B-Symptom Weight Loss							0.0887
	yes	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 1.1, NE )	18/ 25 ( 72.0)	2.0 ( 1.1, 10.6)	0.54 (0.23, 1.24)	0.1298	
	no	66/101 ( 65.3)	2.8 ( 2.1, 4.9)	55/ 92 ( 59.8)	2.8 ( 2.0, 5.7)	1.11 (0.78, 1.59)	0.5546	
	Race Group 2							0.8476
	white	70/108 ( 64.8)	2.8 ( 2.1, 4.9)	68/108 ( 63.0)	2.8 ( 1.9, 4.7)	1.00 (0.72, 1.40)	0.9983	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	2.1 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835	
	TLS risk category							0.1202
	low	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.9, NE )	8/ 12 ( 66.7)	1.7 ( 1.1, NE )	0.41 (0.12, 1.38)	0.1391	
	medium	41/ 70 ( 58.6)	3.7 ( 2.1, NE )	47/ 75 ( 62.7)	2.8 ( 2.0, 5.7)	0.88 (0.58, 1.34)	0.5615	
	high	29/ 38 ( 76.3)	2.3 ( 1.1, 3.0)	18/ 30 ( 60.0)	2.4 ( 1.6, NE )	1.46 (0.81, 2.62)	0.2079	
	CIRS-Score							0.7152
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.9, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.8, NE )	1.14 (0.38, 3.39)	0.8073	
	> 6	68/102 ( 66.7)	2.8 ( 2.0, 4.9)	66/ 99 ( 66.7)	2.2 ( 1.7, 3.8)	0.92 (0.66, 1.30)	0.6448	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9548
	< 70 mL/min	38/ 65 ( 58.5)	4.0 ( 2.6, NE )	37/ 62 ( 59.7)	2.9 ( 2.0, NE )	0.95 (0.60, 1.49)	0.8194	
	>= 70 mL/min	36/ 53 ( 67.9)	2.3 ( 1.9, 3.7)	35/ 52 ( 67.3)	2.0 ( 1.4, 4.7)	0.97 (0.61, 1.55)	0.8883	
	IGHV mutational status							0.8546
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	4.7 ( 1.4, NE )	3/ 5 ( 60.0)	3.1 ( 1.1, NE )	1.06 (0.21, 5.29)	0.9449	
	unmutated	68/111 ( 61.3)	3.0 ( 2.1, 7.3)	70/112 ( 62.5)	2.8 ( 1.9, 4.7)	0.95 (0.68, 1.33)	0.7589	
	TP53 mutation status							0.2692
	mutated	13/ 19 ( 68.4)	2.3 ( 1.9, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	1.52 (0.65, 3.56)	0.3399	
	unmutated	60/ 98 ( 61.2)	3.0 ( 2.1, 8.4)	64/ 99 ( 64.6)	2.3 ( 1.8, 4.2)	0.89 (0.63, 1.27)	0.5179	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.0954
	Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	4.7 ( 1.3, 9.2)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.0, NE )	2.19 (0.76, 6.33)	0.1413	
	Del (11q)	16/ 26 ( 61.5)	3.9 ( 1.9, NE )	20/ 28 ( 71.4)	1.7 ( 1.1, 3.9)	0.64 (0.33, 1.23)	0.1803	
	Trisomy 12	13/ 25 ( 52.0)	5.7 ( 2.1, NE )	18/ 24 ( 75.0)	2.6 ( 1.6, 4.7)	0.58 (0.28, 1.19)	0.1348	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	22/ 31 ( 71.0)	1.5 ( 1.1, 3.0)	10/ 20 ( 50.0)	2.7 ( 1.2, NE )	1.64 (0.77, 3.46)	0.1912	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 2.3, NE )	17/ 26 ( 65.4)	2.5 ( 1.7, NE )	0.67 (0.30, 1.51)	0.3347	
	Serum beta2-microglobulin							0.7367
	<= 3.5 mg/L	20/ 33 ( 60.6)	3.7 ( 1.9, NE )	22/ 37 ( 59.5)	2.2 ( 1.2, NE )	0.91 (0.50, 1.67)	0.7609	
	> 3.5 mg/L	51/ 79 ( 64.6)	2.8 ( 1.9, 5.7)	49/ 77 ( 63.6)	3.0 ( 1.9, 5.3)	1.03 (0.70, 1.52)	0.8825	
	ECOG Performance Status							0.1243
	0	27/ 53 ( 50.9)	17.3 ( 2.6, NE )	31/ 52 ( 59.6)	2.2 ( 1.6, NE )	0.71 (0.42, 1.19)	0.1861	
	1	34/ 47 ( 72.3)	2.3 ( 1.2, 3.0)	33/ 54 ( 61.1)	3.8 ( 1.9, NE )	1.41 (0.87, 2.29)	0.1536	
	>=2	13/ 18 ( 72.2)	1.9 ( 1.1, 5.7)	9/ 11 ( 81.8)	1.2 ( 1.0, 3.0)	0.71 (0.30, 1.66)	0.4520	
	Binet Stage							0.9426
	Stage A	14/ 26 ( 53.8)	13.3 ( 1.9, NE )	11/ 21 ( 52.4)	2.2 ( 1.1, NE )	0.89 (0.40, 1.97)	0.7825	
	Stage B	36/ 49 ( 73.5)	2.3 ( 1.9, 3.0)	32/ 48 ( 66.7)	2.0 ( 1.2, 3.9)	1.03 (0.64, 1.65)	0.9193	
	Stage C	24/ 43 ( 55.8)	4.9 ( 2.5, NE )	30/ 48 ( 62.5)	3.1 ( 2.7, NE )	0.93 (0.54, 1.59)	0.7852	
	Region							0.7904
	Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)	3.8 ( 2.1, NE )	11/ 20 ( 55.0)	5.2 ( 1.9, NE )	1.17 (0.53, 2.58)	0.6937	
	Central and Eastern Europe	28/ 37 ( 75.7)	1.9 ( 1.1, 3.0)	25/ 37 ( 67.6)	1.8 ( 1.1, 2.8)	1.19 (0.69, 2.04)	0.5189	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	4/ 7 ( 57.1)	5.3 ( 1.2, NE )	0.86 (0.21, 3.46)	0.8115	
	US/Canada/Central America	8/ 11 ( 72.7)	2.3 ( 1.9, NE )	8/ 10 ( 80.0)	2.1 ( 1.1, 10.6)	0.71 (0.27, 1.90)	0.5112	
	Western Europe	20/ 39 ( 51.3)	17.3 ( 2.3, NE )	25/ 43 ( 58.1)	3.8 ( 1.9, NE )	0.80 (0.44, 1.44)	0.4391	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.8987
	< 3 years	47/ 68 ( 69.1)	2.3 ( 1.9, 5.7)	49/ 75 ( 65.3)	2.8 ( 1.8, 4.2)	1.06 (0.71, 1.58)	0.7966	
	>=3 and <6 years	19/ 36 ( 52.8)	3.7 ( 2.0, NE )	12/ 24 ( 50.0)	4.0 ( 1.2, NE )	0.95 (0.46, 1.95)	0.8920	
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	3.8 ( 2.1, NE )	12/ 18 ( 66.7)	2.6 ( 1.4, NE )	0.83 (0.34, 2.04)	0.6898	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GClb (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	45/ 83 ( 54.2)	4.7 ( 2.3, NE )	37/ 74 ( 50.0)	10.3 ( 2.9, NE )	1.16 (0.75, 1.80)	0.4911	0.8052
>= 75 years	20/ 35 ( 57.1)	2.3 ( 1.2, NE )	27/ 43 ( 62.8)	5.1 ( 1.9, NE )	1.08 (0.60, 1.93)	0.8149		
	Gender							
	male	44/ 84 ( 52.4)	5.8 ( 2.2, NE )	43/ 81 ( 53.1)	7.8 ( 2.8, NE )	1.09 (0.71, 1.65)	0.7022	0.9264
female	21/ 34 ( 61.8)	2.7 ( 1.2, NE )	21/ 36 ( 58.3)	5.6 ( 2.0, NE )	1.14 (0.62, 2.09)	0.6834		
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	6/ 9 ( 66.7)	2.3 ( 1.9, NE )	0.39 (0.05, 3.23)	0.3614	0.2995
no	64/114 ( 56.1)	3.0 ( 2.2, NE )	58/108 ( 53.7)	7.6 ( 2.8, NE )	1.15 (0.80, 1.64)	0.4507		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	34/ 56 ( 60.7)	2.4 ( 1.9, 8.1)	30/ 54 ( 55.6)	3.8 ( 2.0, NE )	1.19 (0.73, 1.94)	0.4964	0.6227
no	31/ 62 ( 50.0)	6.7 ( 2.3, NE )	34/ 63 ( 54.0)	10.3 ( 2.8, NE )	1.01 (0.62, 1.64)	0.9725		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	10/ 17 ( 58.8)	3.0 ( 2.1, NE )	16/ 25 ( 64.0)	2.5 ( 1.9, NE )	0.79 (0.36, 1.75)	0.5685	0.3849
no	55/101 ( 54.5)	3.0 ( 2.0, NE )	48/ 92 ( 52.2)	10.3 ( 2.9, NE )	1.19 (0.80, 1.75)	0.3935		
	Race Group 2							
	white	61/108 ( 56.5)	3.0 ( 2.2, NE )	57/108 ( 52.8)	7.6 ( 2.8, NE )	1.18 (0.82, 1.70)	0.3679	0.6874
non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.9 ( 1.2, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.9, NE )	2.27 (0.19, 26.5)	0.5019		
	TLS risk category							
	low	5/ 10 ( 50.0)	1.9 ( 1.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	6.9 ( 1.1, NE )	0.93 (0.29, 2.94)	0.9193	0.9371
medium	39/ 70 ( 55.7)	3.7 ( 2.2, NE )	39/ 75 ( 52.0)	10.3 ( 2.8, NE )	1.16 (0.74, 1.80)	0.5246		
	high	21/ 38 ( 55.3)	3.0 ( 1.5, NE )	18/ 30 ( 60.0)	5.0 ( 1.6, NE )	1.03 (0.55, 1.93)	0.9452	
	CIRS-Score							
	<= 6	8/ 16 ( 50.0)	2.2 ( 1.1, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE )	2.24 (0.77, 6.48)	0.1282	0.1445
> 6	57/102 ( 55.9)	3.0 ( 2.3, NE )	58/ 99 ( 58.6)	5.1 ( 2.1, NE )	0.98 (0.68, 1.41)	0.9016		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	33/ 65 ( 50.8)	5.8 ( 2.2, NE )	33/ 62 ( 53.2)	6.2 ( 2.3, NE )	1.03 (0.63, 1.66)	0.9155	0.7779
>= 70 mL/min	32/ 53 ( 60.4)	2.5 ( 1.9, NE )	30/ 52 ( 57.7)	5.6 ( 2.0, NE )	1.13 (0.69, 1.86)	0.6259		
	IGVH mutational status							
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 2.3, NE )	3/ 5 ( 60.0)	1.4 ( 1.1, NE )	0.82 (0.16, 4.16)	0.7395	0.9359
unmutated	59/111 ( 53.2)	4.7 ( 2.0, NE )	61/112 ( 54.5)	6.3 ( 2.8, NE )	1.07 (0.74, 1.52)	0.7391		
	TP53 mutation status							
	mutated	16/ 19 ( 84.2)	1.9 ( 1.1, 2.3)	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	5.42 (2.00, 14.7)	0.0003	0.0014
unmutated	49/ 98 ( 50.0)	8.1 ( 2.5, NE )	58/ 99 ( 58.6)	4.9 ( 2.1, NE )	0.86 (0.59, 1.26)	0.4239		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GClb (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.2736
	Del (17p)	12/ 14 ( 85.7)	2.3 ( 1.2, 2.8)	6/ 12 ( 50.0)	10.7 ( 1.4, NE )	3.28 ( 1.12, 9.65)	0.0215	
	Del (11q)	14/ 26 ( 53.8)	2.9 ( 1.0, NE )	19/ 28 ( 67.9)	3.0 ( 1.9, 7.6)	0.82 ( 0.41, 1.64)	0.5438	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 2.0, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 2.3, NE )	1.00 ( 0.43, 2.31)	0.9981	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	17/ 31 ( 54.8)	6.7 ( 1.9, NE )	14/ 20 ( 70.0)	1.6 ( 1.1, NE )	0.66 ( 0.32, 1.34)	0.2501	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	10/ 19 ( 52.6)	2.3 ( 1.2, NE )	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	1.26 ( 0.55, 2.89)	0.5780	
	Serum beta2-microglobulin							0.6361
	<= 3.5 mg/L	17/ 33 ( 51.5)	4.7 ( 2.0, NE )	21/ 37 ( 56.8)	5.1 ( 2.1, NE )	0.95 ( 0.50, 1.81)	0.8773	
	> 3.5 mg/L	44/ 79 ( 55.7)	2.4 ( 1.9, NE )	41/ 77 ( 53.2)	10.3 ( 2.0, NE )	1.14 ( 0.74, 1.74)	0.5572	
ECOG Performance Status	0	24/ 53 ( 45.3)	NE ( 2.6, NE )	24/ 52 ( 46.2)	NE ( 5.1, NE )	1.04 ( 0.59, 1.84)	0.8861	0.8869
	1	30/ 47 ( 63.8)	2.3 ( 1.6, 4.7)	33/ 54 ( 61.1)	2.5 ( 1.9, NE )	1.18 ( 0.72, 1.94)	0.5035	
	>=2	11/ 18 ( 61.1)	3.0 ( 1.1, NE )	7/ 11 ( 63.6)	2.3 ( 1.0, NE )	0.91 ( 0.35, 2.36)	0.8693	
	Binet Stage							0.3715
Stage A	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 2.8, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 1.8, NE )	0.99 ( 0.42, 2.34)	0.9870		
Stage B	26/ 49 ( 53.1)	3.0 ( 1.9, NE )	29/ 48 ( 60.4)	2.8 ( 1.9, NE )	0.90 ( 0.53, 1.53)	0.6838		
Stage C	27/ 43 ( 62.8)	2.0 ( 1.5, 6.7)	26/ 48 ( 54.2)	6.2 ( 2.8, NE )	1.57 ( 0.91, 2.69)	0.1010		
Region	Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	1.9 ( 1.5, NE )	11/ 20 ( 55.0)	9.2 ( 1.9, NE )	1.40 ( 0.64, 3.06)	0.4004	0.5177
	Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	2.5 ( 1.6, NE )	19/ 37 ( 51.4)	3.8 ( 1.8, NE )	1.35 ( 0.73, 2.49)	0.3417	
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	6.0 ( 1.0, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.3, NE )	1.59 ( 0.38, 6.73)	0.5207	
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	2.8 ( 2.0, NE )	7/ 10 ( 70.0)	5.0 ( 2.0, NE )	1.08 ( 0.38, 3.09)	0.8826	
	Western Europe	16/ 39 ( 41.0)	NE ( 2.6, NE )	24/ 43 ( 55.8)	6.3 ( 2.0, NE )	0.71 ( 0.38, 1.34)	0.2829	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	37/ 68 ( 54.4)	4.7 ( 2.3, NE )	41/ 75 ( 54.7)	7.6 ( 2.8, NE )	1.05 ( 0.68, 1.64)	0.8177	0.5891
	>=3 and <6 years	20/ 36 ( 55.6)	2.6 ( 1.3, NE )	16/ 24 ( 66.7)	2.9 ( 1.2, NE )	0.89 ( 0.46, 1.72)	0.7166	
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	2.8 ( 1.5, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 1.4, NE )	1.58 ( 0.57, 4.36)	0.3698	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.4536
	< 75 years	42/ 83 ( 50.6)	9.4 ( 4.5, NE )	32/ 74 ( 43.2)	NE ( 6.7, NE )	1.29 (0.81, 2.04)	0.2785	
	>= 75 years	17/ 35 ( 48.6)	5.6 ( 2.6, NE )	22/ 43 ( 51.2)	6.5 ( 2.2, NE )	0.96 (0.51, 1.81)	0.8886	
	Gender							0.7368
	male	42/ 84 ( 50.0)	8.4 ( 4.0, NE )	36/ 81 ( 44.4)	NE ( 6.5, NE )	1.21 (0.78, 1.89)	0.3990	
	female	17/ 34 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	18/ 36 ( 50.0)	6.3 ( 2.8, NE )	1.08 (0.56, 2.10)	0.8288	
	B-Symptom Fever							0.9773
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	5/ 9 ( 55.6)	21.5 ( 3.1, NE )	NE	NE	
	no	59/114 ( 51.8)	8.4 ( 4.1, NE )	49/108 ( 45.4)	NE ( 5.8, NE )	1.21 (0.83, 1.77)	0.3200	
	B-Symptom Night Sweat							0.7086
	yes	31/ 56 ( 55.4)	4.7 ( 2.3, NE )	27/ 54 ( 50.0)	11.2 ( 3.7, NE )	1.24 (0.74, 2.08)	0.4228	
	no	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 4.1, NE )	27/ 63 ( 42.9)	NE ( 6.5, NE )	1.07 (0.63, 1.82)	0.7960	
	B-Symptom Weight Loss							0.5032
	yes	10/ 17 ( 58.8)	5.6 ( 2.1, NE )	14/ 25 ( 56.0)	3.1 ( 1.9, NE )	0.91 (0.40, 2.05)	0.8167	
	no	49/101 ( 48.5)	NE ( 4.1, NE )	40/ 92 ( 43.5)	NE ( 6.7, NE )	1.25 (0.82, 1.89)	0.3066	
	Race Group 2							0.5893
	white	54/108 ( 50.0)	9.4 ( 4.5, NE )	48/108 ( 44.4)	NE ( 5.8, NE )	1.20 (0.81, 1.77)	0.3603	
	non-white	3/ 3 (100.0)	2.1 ( 1.7, 3.3)	2/ 2 (100.0)	14.5 ( 7.5, 21.5)	28E7 (0.00, Inf)	0.0634	
	TLS risk category							0.6954
	low	5/ 10 ( 50.0)	4.7 ( 1.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.0, NE )	1.30 (0.37, 4.50)	0.6829	
	medium	36/ 70 ( 51.4)	9.4 ( 3.3, NE )	33/ 75 ( 44.0)	NE ( 5.9, NE )	1.28 (0.80, 2.06)	0.3050	
	high	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 3.8, NE )	16/ 30 ( 53.3)	7.5 ( 1.6, NE )	0.90 (0.46, 1.77)	0.7721	
	CIRS-Score							0.7757
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 4.0, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	1.00 (0.35, 2.89)	0.9882	
	> 6	53/102 ( 52.0)	5.8 ( 3.9, NE )	46/ 99 ( 46.5)	NE ( 5.1, NE )	1.17 (0.79, 1.74)	0.4330	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7178
	< 70 mL/min	30/ 65 ( 46.2)	NE ( 4.1, NE )	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 5.1, NE )	1.08 (0.64, 1.80)	0.7839	
	>= 70 mL/min	29/ 53 ( 54.7)	5.6 ( 2.1, NE )	25/ 52 ( 48.1)	11.2 ( 3.9, NE )	1.23 (0.72, 2.11)	0.4464	
	IGVH mutational status							0.9190
	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.4, NE )	1.35 (0.19, 9.73)	0.7649	
	unmutated	55/111 ( 49.5)	10.9 ( 4.1, NE )	52/112 ( 46.4)	NE ( 5.9, NE )	1.14 (0.78, 1.66)	0.5148	
	TP53 mutation status							0.4416
	mutated	11/ 19 ( 57.9)	4.1 ( 1.9, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.9, NE )	1.62 (0.65, 4.02)	0.2938	
	unmutated	47/ 98 ( 48.0)	NE ( 4.5, NE )	46/ 99 ( 46.5)	NE ( 5.8, NE )	1.07 (0.71, 1.61)	0.7469	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.4403
	Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	2.4 ( 1.2, 9.4)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.9, NE )	2.35 ( 0.81, 6.81)	0.0999	
	Del (11q)	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.8, NE )	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 5.8, NE )	1.14 ( 0.50, 2.64)	0.7556	
	Trisomy 12	13/ 25 ( 52.0)	4.1 ( 1.9, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 2.8, NE )	1.28 ( 0.58, 2.87)	0.5418	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	15/ 31 ( 48.4)	10.9 ( 4.0, NE )	11/ 20 ( 55.0)	5.9 ( 1.3, NE )	0.80 ( 0.37, 1.74)	0.5672	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 2.1, NE )	15/ 26 ( 57.7)	5.7 ( 2.9, NE )	0.75 ( 0.32, 1.77)	0.5087	
	Serum beta2-microglobulin							0.5980
	<= 3.5 mg/L	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 2.0, NE )	17/ 37 ( 45.9)	NE ( 4.7, NE )	0.99 ( 0.49, 2.00)	0.9630	
	> 3.5 mg/L	42/ 79 ( 53.2)	5.8 ( 3.9, NE )	35/ 77 ( 45.5)	NE ( 4.7, NE )	1.24 ( 0.79, 1.94)	0.3510	
	ECOG Performance Status							0.3740
	0	22/ 53 ( 41.5)	NE ( 4.1, NE )	22/ 52 ( 42.3)	NE ( 5.8, NE )	1.00 ( 0.55, 1.81)	0.9967	
	1	28/ 47 ( 59.6)	4.7 ( 2.3, NE )	25/ 54 ( 46.3)	NE ( 3.7, NE )	1.49 ( 0.87, 2.56)	0.1481	
	>=2	9/ 18 ( 50.0)	4.1 ( 1.9, NE )	7/ 11 ( 63.6)	3.1 ( 1.2, NE )	0.73 ( 0.27, 1.98)	0.5485	
	Binet Stage							0.4756
	Stage A	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 5.5, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 4.3, NE )	0.76 ( 0.31, 1.82)	0.5286	
	Stage B	27/ 49 ( 55.1)	4.7 ( 2.0, NE )	21/ 48 ( 43.8)	NE ( 5.8, NE )	1.43 ( 0.81, 2.52)	0.2234	
	Stage C	22/ 43 ( 51.2)	5.8 ( 3.8, NE )	23/ 48 ( 47.9)	NE ( 3.7, NE )	1.12 ( 0.63, 2.02)	0.6965	
	Region							0.5625
	Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	4.0 ( 1.7, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 2.8, NE )	1.70 ( 0.74, 3.89)	0.2031	
	Central and Eastern Europe	18/ 37 ( 48.6)	10.9 ( 2.3, NE )	15/ 37 ( 40.5)	NE ( 4.7, NE )	1.42 ( 0.72, 2.82)	0.3119	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	4/ 7 ( 57.1)	11.2 ( 2.5, NE )	0.83 ( 0.21, 3.34)	0.7710	
	US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	5.5 ( 1.9, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 5.1, NE )	1.34 ( 0.41, 4.39)	0.6308	
	Western Europe	16/ 39 ( 41.0)	NE ( 4.1, NE )	21/ 43 ( 48.8)	6.7 ( 2.1, NE )	0.78 ( 0.41, 1.50)	0.4434	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.6335
	< 3 years	36/ 68 ( 52.9)	5.8 ( 3.3, NE )	34/ 75 ( 45.3)	NE ( 5.1, NE )	1.28 ( 0.80, 2.05)	0.3029	
	>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 2.6, NE )	13/ 24 ( 54.2)	4.7 ( 2.1, NE )	0.84 ( 0.41, 1.73)	0.6278	
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 3.9, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 11.2, NE )	1.24 ( 0.42, 3.69)	0.6952	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 17.8)	24 ( 20.5)
	Number of censored subjects, n (%)	97 ( 82.2)	93 ( 79.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE (23.7, NE )	NE ( 6.7, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	87.85 (81.88, 93.82)	82.76 (75.88, 89.64)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	85.13 (78.61, 91.66)	80.98 (73.82, 88.14)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	85.13 (78.61, 91.66)	79.91 (72.55, 87.28)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	82.04 (74.86, 89.21)	78.31 (70.46, 86.17)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	80.17 (72.29, 88.06)	78.31 (70.46, 86.17)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.846	
	95% CI	0.462, 1.549	
	p-value	0.5897	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.819	
	95% CI	0.455, 1.474	
	p-value	0.5065	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 44.1)	52 ( 44.4)
	Number of censored subjects, n (%)	66 ( 55.9)	65 ( 55.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.9 ( 2.0, 8.1)	3.1 ( 1.9, 7.2)
	Median (95% CI)	32.1 (16.0, NE )	28.9 (17.5, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (32.1, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	72.25 (64.07, 80.43)	68.84 (60.38, 77.29)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	63.33 (54.48, 72.17)	62.50 (53.61, 71.39)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	58.79 (49.72, 67.85)	58.25 (49.04, 67.46)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	56.77 (47.59, 65.94)	54.18 (44.51, 63.86)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.68 (44.02, 63.34)	45.63 (31.46, 59.80)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.914	
	95% CI	0.614, 1.359	
	p-value	0.6494	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.918	
	95% CI	0.623, 1.352	
	p-value	0.6632	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	36 ( 30.5)	32 ( 27.4)
	Number of censored subjects, n (%)	82 ( 69.5)	85 ( 72.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	16.3 ( 6.7, NE )	19.5 ( 3.7, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	83.64 (76.91, 90.38)	79.18 (71.77, 86.60)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	80.09 (72.81, 87.38)	77.38 (69.73, 85.04)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	73.76 (65.67, 81.84)	76.44 (68.66, 84.22)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	69.80 (61.27, 78.34)	71.16 (62.33, 79.99)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	66.03 (56.48, 75.57)	67.92 (57.46, 78.39)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.113	
	95% CI	0.683, 1.814	
	p-value	0.6685	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.018	
	95% CI	0.632, 1.640	
	p-value	0.9408	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.9110
	< 75 years	13/ 83 ( 15.7)	NE ( NE , NE )	13/ 74 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	0.84 ( 0.39, 1.82)	0.6650	
	>= 75 years	8/ 35 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	0.81 ( 0.32, 2.02)	0.6541	
	Gender							0.2768
	male	16/ 84 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	15/ 81 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	1.00 ( 0.49, 2.03)	0.9969	
	female	5/ 34 ( 14.7)	NE ( NE , NE )	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.52 ( 0.18, 1.56)	0.2367	
	B-Symptom Fever							0.9880
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	21/114 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	23/108 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	0.81 ( 0.45, 1.46)	0.4762	
	B-Symptom Night Sweat							0.5910
	yes	8/ 56 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	11/ 54 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	0.70 ( 0.28, 1.74)	0.4406	
	no	13/ 62 ( 21.0)	NE ( NE , NE )	13/ 63 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	0.91 ( 0.42, 1.97)	0.8096	
	B-Symptom Weight Loss							0.7525
	yes	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	7/ 25 ( 28.0)	NE ( 23.4, NE )	0.63 ( 0.18, 2.16)	0.4553	
	no	17/101 ( 16.8)	NE ( NE , NE )	17/ 92 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	0.90 ( 0.46, 1.77)	0.7665	
	Race Group 2							1.0000
	white	19/108 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	21/108 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	0.88 ( 0.47, 1.63)	0.6803	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.1129
	low	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 5.0, NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	2.75 ( 0.50, 15.0)	0.2235	
	medium	14/ 70 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	15/ 75 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.94 ( 0.45, 1.95)	0.8720	
	high	3/ 38 ( 7.9)	NE ( NE , NE )	7/ 30 ( 23.3)	NE ( NE , NE )	0.32 ( 0.08, 1.25)	0.0852	
	CIRS-Score							0.7166
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 3.7, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.9, NE )	1.07 ( 0.36, 3.19)	0.9010	
	> 6	15/102 ( 14.7)	NE ( NE , NE )	17/ 99 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	0.78 ( 0.39, 1.57)	0.4887	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9857
	< 70 mL/min	11/ 65 ( 16.9)	NE ( NE , NE )	12/ 62 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.36, 1.87)	0.6394	
	>= 70 mL/min	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	11/ 52 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.35, 1.95)	0.6603	
	IGVH mutational status							0.9999
	mutated	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	unmutated	20/111 ( 18.0)	NE ( NE , NE )	24/112 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	0.79 ( 0.44, 1.43)	0.4360	
	TP53 mutation status							0.3208
	mutated	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.92 ( 0.35, 10.5)	0.4443	
	unmutated	17/ 98 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	22/ 99 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.73 ( 0.38, 1.37)	0.3216	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.9592
	Del (17p)	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.5, NE )	0.47 ( 0.08, 2.81)	0.3953	
	Del (11q)	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	1.00 ( 0.29, 3.47)	0.9975	
	Trisomy 12	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.79 ( 0.23, 2.79)	0.7162	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/ 31 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.66 ( 0.19, 2.27)	0.5071	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	0.83 ( 0.20, 3.46)	0.7940	
	Serum beta2-microglobulin							0.6679
	<= 3.5 mg/L	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	8/ 37 ( 21.6)	NE ( NE , NE )	0.89 ( 0.32, 2.47)	0.8206	
	> 3.5 mg/L	11/ 79 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	14/ 77 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	0.72 ( 0.33, 1.59)	0.4126	
ECOG Performance Status								0.8141
	0	9/ 53 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	9/ 52 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	0.86 ( 0.34, 2.18)	0.7555	
	1	8/ 47 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	15/ 54 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	0.62 ( 0.26, 1.47)	0.2721	
>=2	4/ 18 ( 22.2)	NE (26.7, NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
Binet Stage								0.3325
	Stage A	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	1.05 ( 0.28, 3.90)	0.9455	
	Stage B	5/ 49 ( 10.2)	NE ( NE , NE )	10/ 48 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.44 ( 0.15, 1.30)	0.1275	
	Stage C	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	10/ 48 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.21 ( 0.51, 2.86)	0.6578	
Region								0.4692
	Australia/New Zealand/Asia	1/ 23 ( 4.3)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.26 ( 0.03, 2.48)	0.2054	
	Central and Eastern Europe	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	1.13 ( 0.23, 5.61)	0.8793	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 9.0, NE )	1.77 ( 0.32, 9.87)	0.5077	
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	26.7 ( 3.7, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.77 ( 0.32, 9.78)	0.5060	
Western Europe	9/ 39 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	14/ 43 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	0.60 ( 0.26, 1.38)	0.2245		
Time from first diagnosis to randomisation								0.5174
	< 3 years	12/ 68 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	18/ 75 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	0.68 ( 0.33, 1.42)	0.3069	
	>=3 and <6 years	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.98 ( 0.27, 3.47)	0.9697	
	>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	NE (26.7, NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.88 ( 0.31, 11.4)	0.4834	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	37/ 83 ( 44.6)	32.1 (14.3, 32.1)	27/ 74 ( 36.5)	NE (28.9, NE )	1.21 (0.73, 1.99)	0.4594	0.0636
>= 75 years	15/ 35 ( 42.9)	NE (10.3, NE )	25/ 43 ( 58.1)	14.3 ( 5.4, NE )	0.58 (0.30, 1.12)	0.1018		
	Gender							
	male	36/ 84 ( 42.9)	32.1 (20.5, 32.1)	33/ 81 ( 40.7)	28.9 (23.4, NE )	0.95 (0.59, 1.54)	0.8401	0.6580
female	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 3.7, NE )	19/ 36 ( 52.8)	17.5 ( 7.7, NE )	0.88 (0.45, 1.70)	0.6946		
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	1.47 (0.24, 8.85)	0.6744	0.5432
no	50/114 ( 43.9)	32.1 (16.0, NE )	49/108 ( 45.4)	28.9 (17.1, NE )	0.88 (0.59, 1.32)	0.5459		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	23/ 56 ( 41.1)	32.1 (14.6, 32.1)	22/ 54 ( 40.7)	28.9 (18.1, NE )	0.95 (0.53, 1.72)	0.8571	0.7773
no	29/ 62 ( 46.8)	26.7 (12.1, NE )	30/ 63 ( 47.6)	23.4 (11.1, NE )	0.88 (0.53, 1.47)	0.6265		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.0, NE )	10/ 25 ( 40.0)	NE (14.3, NE )	1.26 (0.49, 3.19)	0.6350	0.4358
no	44/101 ( 43.6)	32.1 (16.0, NE )	42/ 92 ( 45.7)	28.9 (16.5, NE )	0.86 (0.56, 1.31)	0.4769		
	Race Group 2							
	white	46/108 ( 42.6)	32.1 (20.5, NE )	47/108 ( 43.5)	NE (17.5, NE )	0.91 (0.60, 1.37)	0.6531	0.8565
non-white	2/ 3 ( 66.7)	12.1 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835		
	TLS risk category							
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE (23.7, NE )	5/ 12 ( 41.7)	18.1 ( 3.0, NE )	0.57 (0.13, 2.44)	0.4415	0.5884
	medium	35/ 70 ( 50.0)	26.7 (10.3, NE )	34/ 75 ( 45.3)	28.9 (10.2, NE )	1.05 (0.65, 1.69)	0.8344	
high	14/ 38 ( 36.8)	NE ( 8.5, NE )	13/ 30 ( 43.3)	NE ( 6.9, NE )	0.80 (0.38, 1.71)	0.5712		
	CIRS-Score							
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 7.5, NE )	10/ 18 ( 55.6)	17.5 ( 5.4, NE )	0.63 (0.23, 1.75)	0.3679	0.4772
> 6	46/102 ( 45.1)	32.1 (14.3, NE )	42/ 99 ( 42.4)	28.9 (18.1, NE )	0.98 (0.64, 1.49)	0.9189		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	29/ 65 ( 44.6)	32.1 (10.3, NE )	28/ 62 ( 45.2)	26.5 (17.1, NE )	0.96 (0.57, 1.63)	0.8898	0.8978
>= 70 mL/min	23/ 53 ( 43.4)	NE (14.3, NE )	22/ 52 ( 42.3)	28.9 ( 6.7, NE )	0.92 (0.51, 1.65)	0.7692		
	IGVH mutational status							
	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE (10.2, NE )	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.0, NE )	0.81 (0.11, 6.19)	0.8342	0.9727
unmutated	49/111 ( 44.1)	32.1 (14.6, NE )	50/112 ( 44.6)	28.9 (17.5, NE )	0.92 (0.62, 1.38)	0.6969		
	TP53 mutation status							
	mutated	7/ 19 ( 36.8)	NE (13.1, NE )	11/ 18 ( 61.1)	10.2 ( 1.9, 26.5)	0.44 (0.17, 1.16)	0.0861	0.1098
unmutated	44/ 98 ( 44.9)	32.1 (14.6, NE )	41/ 99 ( 41.4)	NE (23.3, NE )	1.03 (0.67, 1.59)	0.8786		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GClb (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	13.1 ( 4.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	6.0 ( 3.0, NE )	0.70 (0.24, 2.02)	0.5148	0.3940	
		Del (11q)	13/ 26 ( 50.0)	32.1 ( 3.1, 32.1)	15/ 28 ( 53.6)	8.8 ( 2.7, NE )	0.78 (0.36, 1.67)	0.5186		
		Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE (14.6, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE (17.1, NE )	0.96 (0.39, 2.39)	0.9337		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	15/ 31 ( 48.4)	16.0 ( 6.6, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (28.9, NE )	2.06 (0.79, 5.33)	0.1315		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 6.9, NE )	0.55 (0.19, 1.59)	0.2640		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	19/ 33 ( 57.6)	12.1 ( 2.6, 32.1)	15/ 37 ( 40.5)	NE (14.3, NE )	1.44 (0.73, 2.86)	0.2935		
		> 3.5 mg/L	31/ 79 ( 39.2)	NE (20.5, NE )	35/ 77 ( 45.5)	28.9 (16.5, NE )	0.78 (0.48, 1.27)	0.3121		
		ECOG Performance Status								
		0	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 8.5, NE )	25/ 52 ( 48.1)	23.4 ( 8.8, NE )	0.93 (0.53, 1.62)	0.7894		0.2694
	1	17/ 47 ( 36.2)	32.1 (25.1, 32.1)	24/ 54 ( 44.4)	26.5 ( 6.9, NE )	0.70 (0.37, 1.32)	0.2713			
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	13.1 ( 3.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	28.9 (28.9, NE )	2.31 (0.63, 8.45)	0.1890			
	Binet Stage									
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	32.1 ( 3.9, 32.1)	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 1.9, NE )	0.98 (0.41, 2.33)	0.9776	0.7170		
	Stage B	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 7.8, NE )	21/ 48 ( 43.8)	28.9 ( 8.8, NE )	1.05 (0.58, 1.91)	0.8764			
	Stage C	17/ 43 ( 39.5)	NE (23.7, NE )	22/ 48 ( 45.8)	26.5 (11.1, NE )	0.73 (0.39, 1.39)	0.3405			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	10/ 23 ( 43.5)	NE (16.0, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 3.0, NE )	0.92 (0.37, 2.26)	0.8600	0.8929		
	Central and Eastern Europe	15/ 37 ( 40.5)	32.1 ( 7.8, 32.1)	14/ 37 ( 37.8)	NE (18.1, NE )	1.03 (0.49, 2.16)	0.9412			
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	8.6 ( 1.1, NE )	3/ 7 ( 42.9)	17.5 ( 6.9, NE )	1.66 (0.39, 6.94)	0.4860			
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	26.7 ( 3.1, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	0.81 (0.20, 3.25)	0.7636			
	Western Europe	18/ 39 ( 46.2)	NE ( 6.5, NE )	22/ 43 ( 51.2)	26.5 ( 6.0, NE )	0.81 (0.43, 1.52)	0.5161			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	33/ 68 ( 48.5)	32.1 ( 8.1, NE )	35/ 75 ( 46.7)	23.3 ( 8.8, NE )	0.97 (0.60, 1.56)	0.8819	0.7015		
	>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE (14.3, NE )	9/ 24 ( 37.5)	26.5 (23.4, NE )	1.11 (0.48, 2.53)	0.8043			
	>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (26.7, NE )	8/ 18 ( 44.4)	28.9 (10.2, NE )	0.59 (0.18, 1.96)	0.3828			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.2468
	< 75 years	23/ 83 ( 27.7)	NE ( NE , NE )	15/ 74 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	1.33 (0.70, 2.56)	0.3842	
	>= 75 years	13/ 35 ( 37.1)	NE (26.7, NE)	17/ 43 ( 39.5)	NE (13.4, NE)	0.71 (0.34, 1.49)	0.3675	
	Gender							0.9633
	male	25/ 84 ( 29.8)	NE ( NE , NE )	22/ 81 ( 27.2)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.57, 1.80)	0.9679	
	female	11/ 34 ( 32.4)	NE (27.1, NE)	10/ 36 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	1.07 (0.45, 2.51)	0.8838	
	B-Symptom Fever							1.0000
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	36/114 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	32/108 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.59, 1.53)	0.8379	
	B-Symptom Night Sweat							0.7509
	yes	14/ 56 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	12/ 54 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.52, 2.44)	0.7592	
	no	22/ 62 ( 35.5)	NE (27.1, NE)	20/ 63 ( 31.7)	NE (26.5, NE)	0.93 (0.50, 1.71)	0.8136	
	B-Symptom Weight Loss							0.8220
	yes	5/ 17 ( 29.4)	NE (23.7, NE)	6/ 25 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.35, 3.81)	0.8205	
	no	31/101 ( 30.7)	NE ( NE , NE )	26/ 92 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	0.99 (0.59, 1.67)	0.9690	
	Race Group 2							1.0000
	white	33/108 ( 30.6)	NE ( NE , NE )	29/108 ( 26.9)	NE ( NE , NE )	1.06 (0.64, 1.75)	0.8151	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.2277
	low	5/ 10 ( 50.0)	23.7 ( 2.9, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 2.0, NE )	1.56 (0.42, 5.81)	0.5062	
	medium	24/ 70 ( 34.3)	NE (27.1, NE)	19/ 75 ( 25.3)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.70, 2.33)	0.4267	
	high	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	9/ 30 ( 30.0)	NE (23.3, NE)	0.53 (0.20, 1.43)	0.2040	
	CIRS-Score							0.5886
	<= 6	8/ 16 ( 50.0)	27.1 ( 2.9, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 5.4, NE )	1.32 (0.47, 3.66)	0.5967	
	> 6	28/102 ( 27.5)	NE ( NE , NE )	25/ 99 ( 25.3)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.57, 1.69)	0.9570	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5380
	< 70 mL/min	21/ 65 ( 32.3)	NE ( NE , NE )	16/ 62 ( 25.8)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.61, 2.25)	0.6329	
	>= 70 mL/min	15/ 53 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	15/ 52 ( 28.8)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.42, 1.78)	0.6946	
	IGVH mutational status							0.9166
	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (20.5, NE)	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.0, NE )	0.79 (0.05, 13.6)	0.8711	
	unmutated	35/111 ( 31.5)	NE ( NE , NE )	31/112 ( 27.7)	NE ( NE , NE )	1.05 (0.65, 1.71)	0.8375	
	TP53 mutation status							0.4598
	mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	6/ 18 ( 33.3)	26.5 (18.1, NE)	0.64 (0.19, 2.15)	0.4701	
	unmutated	31/ 98 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	26/ 99 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.66, 1.87)	0.6972	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.7, NE )	0.21 (0.04, 1.12)	0.0461	0.1870	
	Del (11q)	9/ 26 ( 34.6)	NE (17.1, NE )	9/ 28 ( 32.1)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.39, 2.52)	0.9931		
	Trisomy 12	6/ 25 ( 24.0)	NE (27.1, NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.70 (0.22, 2.27)	0.5505		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	13/ 31 ( 41.9)	NE (14.3, NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2.66 (0.86, 8.18)	0.0772		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.85 (0.24, 3.00)	0.7962		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	15/ 33 ( 45.5)	27.1 (12.1, NE )	9/ 37 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	1.94 (0.85, 4.43)	0.1095		0.0445
	> 3.5 mg/L	17/ 79 ( 21.5)	NE ( NE , NE )	21/ 77 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	0.69 (0.36, 1.30)	0.2472		
ECOG Performance Status									
0	20/ 53 ( 37.7)	NE (23.7, NE )	13/ 52 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.37 (0.68, 2.76)	0.3728	0.4950		
1	12/ 47 ( 25.5)	NE ( NE , NE )	16/ 54 ( 29.6)	NE (26.5, NE )	0.84 (0.39, 1.77)	0.6372			
>=2	4/ 18 ( 22.2)	NE (26.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (19.5, NE )	0.60 (0.13, 2.78)	0.5051			
Binet Stage									
Stage A	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 8.7, NE )	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	2.71 (0.87, 8.42)	0.0717	0.1781		
Stage B	11/ 49 ( 22.4)	NE ( NE , NE )	12/ 48 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.34, 1.75)	0.5338			
Stage C	13/ 43 ( 30.2)	NE (27.1, NE )	16/ 48 ( 33.3)	NE (26.5, NE )	0.78 (0.38, 1.63)	0.5143			
Region									
Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.17, 2.36)	0.4918	0.7795		
Central and Eastern Europe	10/ 37 ( 27.0)	NE ( NE , NE )	9/ 37 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.46, 2.77)	0.7997			
Latin America	4/ 8 ( 50.0)	22.9 ( 2.8, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3.22 (0.36, 29.1)	0.2704			
US/Canada/Central America	2/ 11 ( 18.2)	NE (26.7, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.75 (0.10, 5.59)	0.7773			
Western Europe	16/ 39 ( 41.0)	NE (20.3, NE )	15/ 43 ( 34.9)	NE (26.5, NE )	1.02 (0.51, 2.07)	0.9515			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	19/ 68 ( 27.9)	NE ( NE , NE )	21/ 75 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.47, 1.62)	0.6590	0.3904		
>=3 and <6 years	13/ 36 ( 36.1)	NE (20.5, NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE (26.5, NE )	1.91 (0.68, 5.35)	0.2142			
>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (26.7, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (19.5, NE )	0.78 (0.22, 2.77)	0.6976			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	64 ( 54.2)	56 ( 47.9)
	Number of censored subjects, n (%)	54 ( 45.8)	61 ( 52.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.1, 2.1)	1.9 ( 1.2, 3.0)
	Median (95% CI)	6.5 ( 2.9, NE )	NE ( 3.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (30.3, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	50.33 (41.16, 59.50)	54.09 (44.98, 63.20)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	45.84 (36.67, 55.00)	51.38 (42.22, 60.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.94 (35.79, 54.09)	51.38 (42.22, 60.53)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.94 (35.79, 54.09)	51.38 (42.22, 60.53)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	44.94 (35.79, 54.09)	51.38 (42.22, 60.53)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.194	
	95% CI	0.827, 1.723	
	p-value	0.3504	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.201	
	95% CI	0.838, 1.720	
	p-value	0.3189	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	61 ( 51.7)	55 ( 47.0)
	Number of censored subjects, n (%)	57 ( 48.3)	62 ( 53.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.9 ( 1.2, 2.3)
	Median (95% CI)	4.7 ( 2.5, NE )	NE ( 5.6, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	49.03 (39.82, 58.24)	58.74 (49.78, 67.70)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	47.18 (37.96, 56.39)	53.37 (44.25, 62.48)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	46.23 (37.02, 55.45)	53.37 (44.25, 62.48)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	46.23 (37.02, 55.45)	52.00 (42.73, 61.26)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	46.23 (37.02, 55.45)	52.00 (42.73, 61.26)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.281	
	95% CI	0.879, 1.866	
	p-value	0.2029	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.221	
	95% CI	0.848, 1.758	
	p-value	0.2876	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	53 ( 44.9)	44 ( 37.6)
	Number of censored subjects, n (%)	65 ( 55.1)	73 ( 62.4)
Time to Event			
	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.6, 4.1)	2.8 ( 1.9, 5.8)
	Median (95% CI)	NE ( 8.4, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis			
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.12 (52.22, 70.02)	65.28 (56.58, 73.99)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	55.80 (46.72, 64.89)	62.50 (53.61, 71.38)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	54.90 (45.80, 64.01)	61.55 (52.60, 70.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	53.96 (44.82, 63.09)	61.55 (52.60, 70.49)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.96 (44.82, 63.09)	61.55 (52.60, 70.49)
Stratified Analysis			
	Hazard Ratio	1.285	
	95% CI	0.856, 1.931	
	p-value	0.2288	
Unstratified Analysis			
	Hazard Ratio	1.258	
	95% CI	0.844, 1.877	
	p-value	0.2600	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.8966
	< 75 years	49/ 83 ( 59.0)	4.1 ( 2.5, NE )	40/ 74 ( 54.1)	5.1 ( 3.1, NE )	1.16 (0.76, 1.76)	0.4998	
	>= 75 years	15/ 35 ( 42.9)	30.3 ( 3.8, NE )	16/ 43 ( 37.2)	NE ( 4.7, NE )	1.19 (0.58, 2.42)	0.6370	
	Gender							0.9962
	male	40/ 84 ( 47.6)	NE ( 3.0, NE )	34/ 81 ( 42.0)	NE ( 6.3, NE )	1.22 (0.77, 1.92)	0.4001	
	female	24/ 34 ( 70.6)	2.7 ( 1.2, 5.4)	22/ 36 ( 61.1)	3.9 ( 2.0, NE )	1.18 (0.66, 2.12)	0.5825	
	B-Symptom Fever							0.2446
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.0 ( 1.0, NE )	0.38 (0.05, 3.13)	0.3510	
	no	63/114 ( 55.3)	5.6 ( 2.8, NE )	50/108 ( 46.3)	NE ( 4.7, NE )	1.28 (0.88, 1.86)	0.1907	
	B-Symptom Night Sweat							0.1441
	yes	40/ 56 ( 71.4)	2.5 ( 1.9, 5.6)	29/ 54 ( 53.7)	4.9 ( 2.8, NE )	1.50 (0.93, 2.43)	0.0995	
	no	24/ 62 ( 38.7)	NE ( 7.8, NE )	27/ 63 ( 42.9)	NE ( 4.1, NE )	0.91 (0.52, 1.58)	0.7368	
	B-Symptom Weight Loss							0.0903
	yes	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 1.1, NE )	16/ 25 ( 64.0)	3.1 ( 1.1, NE )	0.63 (0.27, 1.48)	0.2730	
	no	56/101 ( 55.4)	5.4 ( 2.8, NE )	40/ 92 ( 43.5)	NE ( 4.7, NE )	1.43 (0.95, 2.15)	0.0831	
	Race Group 2							0.6607
	white	60/108 ( 55.6)	5.6 ( 2.8, NE )	52/108 ( 48.1)	NE ( 3.8, NE )	1.20 (0.83, 1.75)	0.3284	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	2.1 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.9, NE )	2.27 (0.19, 26.5)	0.5019	
	TLS risk category							0.0788
	low	4/ 10 ( 40.0)	30.3 ( 2.9, NE )	8/ 12 ( 66.7)	3.0 ( 1.7, 3.8)	0.33 (0.09, 1.23)	0.0832	
	medium	34/ 70 ( 48.6)	NE ( 3.8, NE )	34/ 75 ( 45.3)	NE ( 4.9, NE )	1.10 (0.69, 1.78)	0.6839	
	high	26/ 38 ( 68.4)	2.8 ( 1.5, 7.8)	14/ 30 ( 46.7)	NE ( 2.7, NE )	1.88 (0.98, 3.60)	0.0537	
	CIRS-Score							0.5640
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 2.9, NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	1.62 (0.49, 5.33)	0.4199	
	> 6	58/102 ( 56.9)	5.4 ( 2.6, NE )	51/ 99 ( 51.5)	6.3 ( 3.6, NE )	1.13 (0.77, 1.65)	0.5335	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9860
	< 70 mL/min	33/ 65 ( 50.8)	12.2 ( 2.9, NE )	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 3.8, NE )	1.18 (0.71, 1.95)	0.5249	
	>= 70 mL/min	31/ 53 ( 58.5)	3.7 ( 2.0, NE )	27/ 52 ( 51.9)	6.6 ( 2.9, NE )	1.20 (0.72, 2.02)	0.4827	
	IGVH mutational status							0.9235
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	4.7 ( 1.4, NE )	3/ 5 ( 60.0)	3.1 ( 1.1, NE )	1.06 (0.21, 5.29)	0.9449	
	unmutated	59/111 ( 53.2)	6.5 ( 2.9, NE )	53/112 ( 47.3)	NE ( 4.1, NE )	1.20 (0.83, 1.73)	0.3474	
	TP53 mutation status							0.7610
	mutated	11/ 19 ( 57.9)	5.6 ( 1.9, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	1.36 (0.55, 3.38)	0.5081	
	unmutated	52/ 98 ( 53.1)	6.5 ( 2.9, NE )	48/ 99 ( 48.5)	NE ( 3.9, NE )	1.16 (0.78, 1.71)	0.4770	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.7715
	Del (17p)	8/ 14 ( 57.1)	7.5 ( 1.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.0, NE )	1.35 (0.44, 4.12)	0.6013	
	Del (11q)	13/ 26 ( 50.0)	12.2 ( 2.8, NE )	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.9, NE )	1.01 (0.47, 2.19)	0.9691	
	Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	30.3 ( 2.1, NE )	13/ 24 ( 54.2)	5.5 ( 3.1, NE )	0.85 (0.38, 1.91)	0.6978	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 31 ( 64.5)	2.8 ( 1.2, 8.4)	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.2, NE )	1.62 (0.74, 3.57)	0.2205	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 2.5, NE )	13/ 26 ( 50.0)	11.3 ( 2.4, NE )	0.85 (0.35, 2.06)	0.7234	
	Serum beta2-microglobulin							0.3027
	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 2.6, NE )	19/ 37 ( 51.4)	6.6 ( 2.8, NE )	0.95 (0.49, 1.85)	0.8702	
	> 3.5 mg/L	46/ 79 ( 58.2)	4.1 ( 2.3, NE )	35/ 77 ( 45.5)	NE ( 3.8, NE )	1.43 (0.92, 2.23)	0.1069	
	ECOG Performance Status							0.1828
	0	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 5.2, NE )	26/ 52 ( 50.0)	6.6 ( 3.1, NE )	0.82 (0.47, 1.43)	0.4758	
	1	28/ 47 ( 59.6)	2.9 ( 2.0, NE )	23/ 54 ( 42.6)	NE ( 4.7, NE )	1.65 (0.95, 2.86)	0.0734	
	>=2	13/ 18 ( 72.2)	3.0 ( 1.3, 30.3)	7/ 11 ( 63.6)	3.1 ( 1.2, NE )	1.16 (0.45, 2.95)	0.7534	
	Binet Stage							0.8131
	Stage A	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 2.9, NE )	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 2.9, NE )	1.48 (0.58, 3.75)	0.4169	
	Stage B	32/ 49 ( 65.3)	3.0 ( 1.9, 8.4)	26/ 48 ( 54.2)	4.7 ( 1.2, NE )	1.18 (0.70, 1.98)	0.5254	
	Stage C	20/ 43 ( 46.5)	30.3 ( 2.8, NE )	23/ 48 ( 47.9)	NE ( 3.9, NE )	1.06 (0.58, 1.95)	0.8455	
	Region							0.6952
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 2.1, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.0, NE )	1.60 (0.62, 4.14)	0.3262	
	Central and Eastern Europe	25/ 37 ( 67.6)	2.9 ( 1.6, 7.1)	20/ 37 ( 54.1)	6.3 ( 2.8, NE )	1.57 (0.87, 2.83)	0.1300	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	4/ 7 ( 57.1)	11.3 ( 1.2, NE )	0.86 (0.22, 3.46)	0.8357	
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	3.0 ( 2.0, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	1.32 (0.42, 4.16)	0.6378	
	Western Europe	17/ 39 ( 43.6)	30.3 ( 5.2, NE )	20/ 43 ( 46.5)	NE ( 3.6, NE )	0.85 (0.44, 1.63)	0.6193	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.4926
	< 3 years	41/ 68 ( 60.3)	5.2 ( 2.1, 30.3)	39/ 75 ( 52.0)	5.1 ( 3.8, NE )	1.24 (0.80, 1.92)	0.3427	
	>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 1.9, NE )	0.88 (0.41, 1.90)	0.7509	
	>= 6 years	7/ 14 ( 50.0)	3.8 ( 2.1, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.6, NE )	1.91 (0.64, 5.70)	0.2327	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	42/ 83 ( 50.6)	6.7 ( 2.3, NE )	31/ 74 ( 41.9)	NE ( 6.2, NE )	1.34 (0.84, 2.14)	0.2103	0.5694
>= 75 years	19/ 35 ( 54.3)	3.9 ( 1.9, NE )	24/ 43 ( 55.8)	7.8 ( 2.0, NE )	1.10 (0.60, 2.01)	0.7580		
Gender	male	40/ 84 ( 47.6)	14.1 ( 3.2, NE )	37/ 81 ( 45.7)	NE ( 4.9, NE )	1.15 (0.73, 1.79)	0.5492	0.5702
	female	21/ 34 ( 61.8)	2.7 ( 1.2, NE )	18/ 36 ( 50.0)	21.9 ( 2.0, NE )	1.44 (0.77, 2.70)	0.2613	
B-Symptom Fever	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	6/ 9 ( 66.7)	4.0 ( 2.0, NE )	NE	NE	0.9761
	no	61/114 ( 53.5)	4.7 ( 2.3, NE )	49/108 ( 45.4)	NE ( 6.2, NE )	1.32 (0.91, 1.93)	0.1442	
B-Symptom Night Sweat	yes	31/ 56 ( 55.4)	3.3 ( 2.2, NE )	26/ 54 ( 48.1)	21.9 ( 2.8, NE )	1.29 (0.77, 2.18)	0.3388	0.7387
	no	30/ 62 ( 48.4)	14.1 ( 2.3, NE )	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 4.0, NE )	1.15 (0.69, 1.92)	0.5854	
B-Symptom Weight Loss	yes	10/ 17 ( 58.8)	3.7 ( 2.2, NE )	16/ 25 ( 64.0)	4.0 ( 2.0, 21.9)	0.81 (0.37, 1.79)	0.6038	0.2790
	no	51/101 ( 50.5)	6.7 ( 2.3, NE )	39/ 92 ( 42.4)	NE ( 8.1, NE )	1.37 (0.91, 2.09)	0.1356	
Race Group 2	white	58/108 ( 53.7)	4.7 ( 2.3, NE )	50/108 ( 46.3)	NE ( 6.2, NE )	1.32 (0.90, 1.93)	0.1524	0.9814
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.9 ( 1.2, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TLS risk category	low	5/ 10 ( 50.0)	1.9 ( 1.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	16.3 ( 1.1, NE )	1.09 (0.34, 3.47)	0.8704	0.8500
	medium	37/ 70 ( 52.9)	5.8 ( 2.3, NE )	32/ 75 ( 42.7)	NE ( 4.0, NE )	1.34 (0.83, 2.15)	0.2254	
	high	19/ 38 ( 50.0)	6.7 ( 1.5, NE )	16/ 30 ( 53.3)	7.6 ( 2.0, NE )	1.08 (0.55, 2.09)	0.8402	
CIRS-Score	<= 6	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 1.6, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 8.2, NE )	1.78 (0.60, 5.30)	0.3069	0.4389
	> 6	54/102 ( 52.9)	4.7 ( 2.5, NE )	49/ 99 ( 49.5)	21.9 ( 4.0, NE )	1.14 (0.78, 1.68)	0.5088	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	32/ 65 ( 49.2)	6.7 ( 3.0, NE )	29/ 62 ( 46.8)	NE ( 2.8, NE )	1.10 (0.66, 1.82)	0.7101	0.5805
	>= 70 mL/min	29/ 53 ( 54.7)	2.9 ( 1.9, NE )	25/ 52 ( 48.1)	21.9 ( 4.9, NE )	1.34 (0.78, 2.28)	0.2939	
IGVH mutational status	mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 2.3, NE )	3/ 5 ( 60.0)	1.4 ( 1.1, NE )	0.82 (0.16, 4.16)	0.7395	0.7966
	unmutated	56/111 ( 50.5)	6.7 ( 2.6, NE )	52/112 ( 46.4)	NE ( 6.2, NE )	1.22 (0.84, 1.78)	0.3098	
TP53 mutation status	mutated	14/ 19 ( 73.7)	2.3 ( 1.2, 3.2)	5/ 18 ( 27.8)	NE ( 8.1, NE )	4.15 (1.47, 11.7)	0.0036	0.0121
	unmutated	47/ 98 ( 48.0)	NE ( 3.3, NE )	50/ 99 ( 50.5)	21.9 ( 3.0, NE )	1.00 (0.67, 1.49)	0.9851	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GClb (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	2.3 ( 1.2, 3.7)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.4, NE )	2.76 (0.93, 8.17)	0.0539	0.4135	
		Del (11q)	14/ 26 ( 53.8)	5.8 ( 1.6, NE )	14/ 28 ( 50.0)	8.2 ( 4.0, NE )	1.19 (0.57, 2.51)	0.6480		
		Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 2.0, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 3.0, NE )	1.14 (0.46, 2.81)	0.7770		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	15/ 31 ( 48.4)	14.1 ( 2.2, NE )	13/ 20 ( 65.0)	3.4 ( 1.1, NE )	0.71 (0.34, 1.48)	0.3641		
		12/Del(13q)	10/ 19 ( 52.6)	2.3 ( 1.2, NE )	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	1.26 (0.55, 2.89)	0.5780		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	10.2 ( 3.0, NE )	17/ 37 ( 45.9)	NE ( 4.0, NE )	1.16 (0.59, 2.30)	0.6681		
		> 3.5 mg/L	42/ 79 ( 53.2)	3.9 ( 2.0, NE )	36/ 77 ( 46.8)	NE ( 2.5, NE )	1.26 (0.80, 1.96)	0.3177		
		ECOG Performance Status								
		0	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 6.7, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE (10.7, NE )	1.07 (0.58, 1.97)	0.8401		
		1	30/ 47 ( 63.8)	2.3 ( 1.6, 4.7)	29/ 54 ( 53.7)	7.8 ( 2.0, NE )	1.42 (0.85, 2.36)	0.1787		
		>=2	10/ 18 ( 55.6)	4.7 ( 1.1, NE )	6/ 11 ( 54.5)	5.6 ( 1.4, NE )	1.09 (0.39, 3.00)	0.8743		
		Binet Stage								
		Stage A	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.0, NE )	6/ 21 ( 28.6)	NE (21.9, NE )	1.59 (0.58, 4.30)	0.3602		
	Stage B	23/ 49 ( 46.9)	NE ( 2.3, NE )	25/ 48 ( 52.1)	7.6 ( 2.0, NE )	0.91 (0.52, 1.61)	0.7379			
	Stage C	27/ 43 ( 62.8)	2.3 ( 1.5, 6.7)	24/ 48 ( 50.0)	10.7 ( 2.8, NE )	1.67 (0.96, 2.90)	0.0661			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	1.9 ( 1.5, NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 4.0, NE )	1.77 (0.79, 3.96)	0.1650			
	Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	3.3 ( 1.9, NE )	16/ 37 ( 43.2)	NE ( 2.3, NE )	1.70 (0.89, 3.24)	0.1032			
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	8.9 ( 1.0, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.3, NE )	1.52 (0.36, 6.48)	0.5639			
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 2.0, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	1.00 (0.29, 3.44)	0.9940			
	Western Europe	14/ 39 ( 35.9)	NE ( 6.7, NE )	21/ 43 ( 48.8)	NE ( 2.0, NE )	0.70 (0.36, 1.38)	0.2973			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	35/ 68 ( 51.5)	10.2 ( 2.9, NE )	35/ 75 ( 46.7)	NE ( 4.0, NE )	1.17 (0.73, 1.86)	0.5204			
	>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	4.7 ( 1.6, NE )	13/ 24 ( 54.2)	8.2 ( 1.5, NE )	1.03 (0.50, 2.10)	0.9577			
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	3.7 ( 1.5, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 3.0, NE )	1.81 (0.65, 5.00)	0.2464			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.4834
	< 75 years	37/ 83 ( 44.6)	NE ( 8.4, NE )	25/ 74 ( 33.8)	NE ( NE , NE )	1.43 (0.86, 2.37)	0.1662	
	>= 75 years	16/ 35 ( 45.7)	NE ( 3.9, NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 5.6, NE )	1.05 (0.54, 2.04)	0.9067	
	Gender							0.3468
	male	37/ 84 ( 44.0)	NE ( 8.4, NE )	26/ 81 ( 32.1)	NE ( NE , NE )	1.46 (0.88, 2.41)	0.1398	
	female	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 2.9, NE )	18/ 36 ( 50.0)	12.1 ( 2.8, NE )	1.00 (0.51, 1.96)	0.9910	
	B-Symptom Fever							0.9807
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 4.0, NE )	NE	NE	
	no	53/114 ( 46.5)	NE ( 7.8, NE )	42/108 ( 38.9)	NE ( NE , NE )	1.25 (0.83, 1.88)	0.2800	
	B-Symptom Night Sweat							0.5296
	yes	29/ 56 ( 51.8)	9.4 ( 4.1, NE )	22/ 54 ( 40.7)	NE ( 5.6, NE )	1.41 (0.81, 2.46)	0.2214	
	no	24/ 62 ( 38.7)	NE (10.1, NE )	22/ 63 ( 34.9)	NE ( NE , NE )	1.10 (0.62, 1.97)	0.7333	
	B-Symptom Weight Loss							0.6603
	yes	10/ 17 ( 58.8)	9.4 ( 2.9, NE )	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 2.3, NE )	1.06 (0.46, 2.45)	0.8974	
	no	43/101 ( 42.6)	NE ( 8.4, NE )	32/ 92 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	1.34 (0.85, 2.12)	0.2053	
	Race Group 2							0.9835
	white	50/108 ( 46.3)	NE ( 7.8, NE )	40/108 ( 37.0)	NE ( NE , NE )	1.33 (0.88, 2.02)	0.1758	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	3.3 ( 2.1, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.7555
	low	5/ 10 ( 50.0)	5.6 ( 3.9, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 2.0, NE )	1.53 (0.41, 5.72)	0.5217	
	medium	33/ 70 ( 47.1)	NE ( 5.8, NE )	28/ 75 ( 37.3)	NE ( NE , NE )	1.39 (0.84, 2.30)	0.1974	
	high	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 8.5, NE )	12/ 30 ( 40.0)	NE ( 5.6, NE )	1.01 (0.47, 2.16)	0.9832	
	CIRS-Score							0.8961
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 5.6, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	1.36 (0.44, 4.22)	0.5938	
	> 6	47/102 ( 46.1)	NE ( 7.8, NE )	38/ 99 ( 38.4)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.81, 1.90)	0.3326	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6988
	< 70 mL/min	27/ 65 ( 41.5)	NE ( 8.5, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.67, 2.04)	0.5786	
	>= 70 mL/min	26/ 53 ( 49.1)	NE ( 2.8, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE ( 5.8, NE )	1.38 (0.77, 2.47)	0.2842	
	IGVH mutational status							0.9543
	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.4, NE )	1.14 (0.16, 8.10)	0.8985	
	unmutated	49/111 ( 44.1)	NE ( 8.4, NE )	42/112 ( 37.5)	NE ( NE , NE )	1.25 (0.83, 1.89)	0.2905	
	TP53 mutation status							0.4716
	mutated	11/ 19 ( 57.9)	7.8 ( 2.3, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.7, NE )	1.75 (0.68, 4.54)	0.2358	
	unmutated	41/ 98 ( 41.8)	NE (10.1, NE )	37/ 99 ( 37.4)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.74, 1.81)	0.5209	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.7649
	Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	3.4 ( 1.9, 10.1)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.9, NE )	2.29 ( 0.78, 6.73)	0.1179	
	Del (11q)	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 22.3, NE )	9/ 28 ( 32.1)	NE ( NE , NE )	1.09 ( 0.43, 2.76)	0.8617	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 2.1, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 9.5, NE )	1.47 ( 0.59, 3.65)	0.4061	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	14/ 31 ( 45.2)	NE ( 4.5, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.9, NE )	0.94 ( 0.41, 2.18)	0.8903	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 2.1, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 2.9, NE )	1.01 ( 0.41, 2.47)	0.9807	
	Serum beta2-microglobulin							0.6644
	<= 3.5 mg/L	12/ 33 ( 36.4)	NE ( 9.4, NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE ( 12.1, NE )	1.09 ( 0.50, 2.40)	0.8294	
	> 3.5 mg/L	38/ 79 ( 48.1)	NE ( 5.6, NE )	29/ 77 ( 37.7)	NE ( NE , NE )	1.34 ( 0.83, 2.17)	0.2356	
	ECOG Performance Status							0.4942
	0	20/ 53 ( 37.7)	NE ( 8.4, NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.59, 2.12)	0.7296	
	1	25/ 47 ( 53.2)	9.4 ( 4.5, NE )	20/ 54 ( 37.0)	NE ( 9.5, NE )	1.60 ( 0.89, 2.88)	0.1168	
	>=2	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 2.0, NE )	6/ 11 ( 54.5)	5.6 ( 2.3, NE )	0.80 ( 0.28, 2.33)	0.6831	
	Binet Stage							0.8722
	Stage A	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 9.4, NE )	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	1.15 ( 0.44, 3.03)	0.7761	
	Stage B	24/ 49 ( 49.0)	22.3 ( 2.8, NE )	18/ 48 ( 37.5)	NE ( 10.5, NE )	1.42 ( 0.77, 2.62)	0.2608	
	Stage C	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 4.5, NE )	19/ 48 ( 39.6)	NE ( 6.7, NE )	1.16 ( 0.61, 2.18)	0.6534	
	Region							0.2592
	Australia/New Zealand/Asia	13/ 23 ( 56.5)	7.1 ( 2.3, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 5.8, NE )	1.77 ( 0.73, 4.29)	0.1987	
	Central and Eastern Europe	17/ 37 ( 45.9)	NE ( 4.5, NE )	12/ 37 ( 32.4)	NE ( NE , NE )	1.60 ( 0.76, 3.34)	0.2089	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.5, NE )	1.13 ( 0.25, 5.07)	0.8912	
	US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	10.1 ( 2.0, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 10.5, NE )	3.40 ( 0.69, 16.9)	0.1115	
	Western Europe	13/ 39 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 2.8, NE )	0.69 ( 0.34, 1.40)	0.2917	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.4296
	< 3 years	32/ 68 ( 47.1)	NE ( 4.5, NE )	29/ 75 ( 38.7)	NE ( 12.1, NE )	1.28 ( 0.77, 2.11)	0.3411	
	>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 5.6, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 3.7, NE )	0.88 ( 0.40, 1.92)	0.7449	
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 4.5, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2.33 ( 0.66, 8.28)	0.1766	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	15 ( 12.7)	18 ( 15.4)
	Number of censored subjects, n (%)	103 ( 87.3)	99 ( 84.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	90.38 (84.98, 95.79)	85.23 (78.75, 91.72)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	88.56 (82.70, 94.42)	84.35 (77.70, 90.99)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	88.56 (82.70, 94.42)	84.35 (77.70, 90.99)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	87.45 (81.27, 93.63)	84.35 (77.70, 90.99)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	85.55 (78.47, 92.63)	84.35 (77.70, 90.99)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.789	
	95% CI	0.388, 1.604	
	p-value	0.5117	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.789	
	95% CI	0.397, 1.568	
	p-value	0.4975	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	39 ( 33.1)	41 ( 35.0)
	Number of censored subjects, n (%)	79 ( 66.9)	76 ( 65.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	10.3 ( 3.7, 26.4)	4.0 ( 2.7, 18.3)
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (28.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	79.99 (72.66, 87.31)	73.99 (65.98, 82.01)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	74.54 (66.53, 82.56)	71.23 (62.92, 79.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	68.98 (60.42, 77.55)	67.94 (59.22, 76.65)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	67.89 (59.19, 76.58)	64.48 (55.37, 73.59)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	63.18 (53.56, 72.80)	55.39 (40.64, 70.15)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.836	
	95% CI	0.531, 1.316	
	p-value	0.4470	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.869	
	95% CI	0.560, 1.349	
	p-value	0.5302	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GClb (N=117)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	29 ( 24.6)	25 ( 21.4)
	Number of censored subjects, n (%)	89 ( 75.4)	92 ( 78.6)
Time to Event	25%-ile (95% CI)	26.7 (12.1, NE )	26.5 ( 7.1, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	85.36 (78.93, 91.80)	82.66 (75.75, 89.58)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	82.70 (75.79, 89.60)	81.76 (74.70, 88.82)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	77.26 (69.56, 84.96)	81.76 (74.70, 88.82)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	75.25 (67.26, 83.24)	78.06 (70.17, 85.96)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	73.42 (64.85, 81.98)	74.81 (65.00, 84.62)
Stratified Analysis	Hazard Ratio	1.155	
	95% CI	0.666, 2.003	
	p-value	0.6070	
Unstratified Analysis	Hazard Ratio	1.067	
	95% CI	0.624, 1.823	
	p-value	0.8115	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.5718
	< 75 years	9/ 83 ( 10.8)	NE ( NE , NE )	8/ 74 ( 10.8)	NE ( NE , NE )	0.99 ( 0.38, 2.56)	0.9776	
	>= 75 years	6/ 35 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	10/ 43 ( 23.3)	NE ( NE , NE )	0.64 ( 0.23, 1.79)	0.3939	
	Gender							0.1533
	male	11/ 84 ( 13.1)	NE ( NE , NE )	9/ 81 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.16 ( 0.48, 2.80)	0.7488	
	female	4/ 34 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.41 ( 0.13, 1.34)	0.1272	
	B-Symptom Fever							0.9999
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	15/114 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	18/108 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.74 ( 0.37, 1.48)	0.3956	
	B-Symptom Night Sweat							0.9308
	yes	6/ 56 ( 10.7)	NE ( NE , NE )	7/ 54 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	0.84 ( 0.28, 2.49)	0.7493	
	no	9/ 62 ( 14.5)	NE ( NE , NE )	11/ 63 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	0.75 ( 0.31, 1.82)	0.5218	
	B-Symptom Weight Loss							0.8173
	yes	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	4/ 25 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	0.63 ( 0.11, 3.44)	0.5882	
	no	13/101 ( 12.9)	NE ( NE , NE )	14/ 92 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	0.83 ( 0.39, 1.76)	0.6230	
	Race Group 2							1.0000
	white	14/108 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	15/108 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	0.92 ( 0.45, 1.91)	0.8287	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.1903
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.0, NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	4.02 ( 0.42, 38.6)	0.1927	
	medium	9/ 70 ( 12.9)	NE ( NE , NE )	11/ 75 ( 14.7)	NE ( NE , NE )	0.84 ( 0.35, 2.03)	0.7001	
	high	3/ 38 ( 7.9)	NE ( NE , NE )	6/ 30 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.38 ( 0.09, 1.51)	0.1513	
	CIRS-Score							0.2506
	<= 6	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 7.7, NE )	0.38 ( 0.08, 1.87)	0.2138	
	> 6	13/102 ( 12.7)	NE ( NE , NE )	12/ 99 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	1.00 ( 0.45, 2.19)	0.9928	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4355
	< 70 mL/min	7/ 65 ( 10.8)	NE ( NE , NE )	10/ 62 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	0.62 ( 0.24, 1.64)	0.3321	
	>= 70 mL/min	8/ 53 ( 15.1)	NE ( NE , NE )	7/ 52 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	1.09 ( 0.39, 3.01)	0.8699	
	IGVH mutational status							0.9999
	mutated	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	unmutated	14/111 ( 12.6)	NE ( NE , NE )	18/112 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	0.74 ( 0.37, 1.50)	0.4066	
	TP53 mutation status							0.9373
	mutated	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.86 ( 0.12, 6.11)	0.8802	
	unmutated	13/ 98 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	16/ 99 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	0.79 ( 0.38, 1.64)	0.5221	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.8000
	Del (17p)	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.5, NE )	0.47 (0.08, 2.81)	0.3953	
	Del (11q)	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.23, 3.14)	0.7994	
	Trisomy 12	4/ 25 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.22, 4.60)	0.9998	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 31 ( 6.5)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.43 (0.07, 2.55)	0.3350	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	3/ 26 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	1.43 (0.29, 7.08)	0.6608	
	Serum beta2-microglobulin							0.7678
	<= 3.5 mg/L	4/ 33 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	5/ 37 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.22, 3.11)	0.7841	
	> 3.5 mg/L	8/ 79 ( 10.1)	NE ( NE , NE )	11/ 77 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.67 (0.27, 1.66)	0.3836	
	ECOG Performance Status							0.9984
	0	5/ 53 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	7/ 52 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.20, 2.00)	0.4320	
	1	6/ 47 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	11/ 54 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.23, 1.71)	0.3614	
	>=2	4/ 18 ( 22.2)	NE (26.7, NE)	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Binet Stage							0.4343
	Stage A	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	1.74 (0.32, 9.49)	0.5185	
	Stage B	4/ 49 ( 8.2)	NE ( NE , NE )	8/ 48 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.46 (0.14, 1.53)	0.1958	
	Stage C	7/ 43 ( 16.3)	NE ( NE , NE )	8/ 48 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.33, 2.51)	0.8526	
	Region							0.2581
	Australia/New Zealand/Asia	0/ 23 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Central and Eastern Europe	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.23, 5.61)	0.8793	
	Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 2.8, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3.05 (0.32, 29.4)	0.3107	
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	26.7 ( 3.7, NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3.57 (0.40, 32.3)	0.2257	
	Western Europe	5/ 39 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	0.41 (0.14, 1.18)	0.0868	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.2901
	< 3 years	9/ 68 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	15/ 75 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.61 (0.27, 1.41)	0.2440	
	>=3 and <6 years	3/ 36 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.17, 6.24)	0.9638	
	>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	NE (26.7, NE)	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	3.68 (0.38, 35.8)	0.2294	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	28/ 83 ( 33.7)	NE ( NE , NE )	20/ 74 ( 27.0)	NE (28.9, NE )	1.22 (0.69, 2.17)	0.4925	0.0717
>= 75 years	11/ 35 ( 31.4)	NE (26.7, NE )	21/ 43 ( 48.8)	19.5 ( 7.7, NE )	0.51 (0.24, 1.07)	0.0706		
Gender	male	26/ 84 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	24/ 81 ( 29.6)	NE (28.9, NE )	0.95 (0.54, 1.66)	0.8523	0.5932
	female	13/ 34 ( 38.2)	NE (12.8, NE )	17/ 36 ( 47.2)	18.3 (16.5, NE )	0.77 (0.37, 1.59)	0.4762	
B-Symptom Fever	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	5.03 (0.45, 55.7)	0.1438	0.1248
	no	37/114 ( 32.5)	NE ( NE , NE )	40/108 ( 37.0)	NE (26.5, NE )	0.79 (0.51, 1.24)	0.3051	
B-Symptom Night Sweat	yes	17/ 56 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	15/ 54 ( 27.8)	NE (28.9, NE )	1.07 (0.53, 2.14)	0.8561	0.4354
	no	22/ 62 ( 35.5)	NE (26.7, NE )	26/ 63 ( 41.3)	NE (17.1, NE )	0.74 (0.42, 1.32)	0.3087	
B-Symptom Weight Loss	yes	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 2.9, NE )	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	1.57 (0.55, 4.48)	0.3970	0.2445
	no	32/101 ( 31.7)	NE ( NE , NE )	34/ 92 ( 37.0)	NE (26.5, NE )	0.77 (0.47, 1.25)	0.2831	
Race Group 2	white	36/108 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	37/108 ( 34.3)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.58, 1.45)	0.6967	0.6856
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.47 (0.03, 7.86)	0.5924	
TLS risk category	low	3/ 10 ( 30.0)	NE (23.7, NE )	5/ 12 ( 41.7)	18.1 ( 3.0, NE )	0.54 (0.13, 2.31)	0.3972	0.2539
	medium	28/ 70 ( 40.0)	NE (25.1, NE )	26/ 75 ( 34.7)	NE (26.5, NE )	1.16 (0.68, 1.98)	0.5914	
	high	8/ 38 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE (17.1, NE )	0.56 (0.22, 1.42)	0.2170	
CIRS-Score	<= 6	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 7.5, NE )	8/ 18 ( 44.4)	26.5 ( 5.4, NE )	0.71 (0.23, 2.19)	0.5449	0.6576
	> 6	34/102 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	33/ 99 ( 33.3)	NE (28.9, NE )	0.91 (0.56, 1.47)	0.6928	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	21/ 65 ( 32.3)	NE ( NE , NE )	22/ 62 ( 35.5)	NE (26.5, NE )	0.88 (0.48, 1.61)	0.6766	0.9325
	>= 70 mL/min	18/ 53 ( 34.0)	NE (25.1, NE )	17/ 52 ( 32.7)	28.9 (28.9, NE )	0.89 (0.46, 1.74)	0.7433	
IGVH mutational status	mutated	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 5 ( 40.0)	19.5 ( 1.0, NE )	NE	NE	0.9858
	unmutated	39/111 ( 35.1)	NE ( NE , NE )	39/112 ( 34.8)	NE (28.9, NE )	0.95 (0.61, 1.48)	0.8145	
TP53 mutation status	mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	10/ 18 ( 55.6)	18.3 ( 5.4, 26.5)	0.37 (0.12, 1.11)	0.0640	0.1164
	unmutated	34/ 98 ( 34.7)	NE ( NE , NE )	31/ 99 ( 31.3)	NE (28.9, NE )	1.04 (0.64, 1.69)	0.8810	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GClb (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE (12.8, NE )	6/ 12 ( 50.0)	18.3 ( 3.0, NE )	0.55 (0.17, 1.84)	0.3280	0.1137	
		Del (11q)	8/ 26 ( 30.8)	NE (26.4, NE )	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.7, NE )	0.51 (0.21, 1.25)	0.1333		
		Trisomy 12	7/ 25 ( 28.0)	NE (26.7, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE (18.1, NE )	0.68 (0.24, 1.92)	0.4621		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	13/ 31 ( 41.9)	NE ( 8.1, NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE (28.9, NE )	5.43 (1.22, 24.2)	0.0129		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	8/ 26 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.26, 2.47)	0.7059		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	15/ 33 ( 45.5)	26.4 ( 6.6, NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE (19.5, NE )	1.32 (0.63, 2.77)	0.4702		
		> 3.5 mg/L	22/ 79 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	26/ 77 ( 33.8)	NE (26.5, NE )	0.73 (0.42, 1.30)	0.2836		
		ECOG Performance Status								
		0	18/ 53 ( 34.0)	NE (26.4, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE (18.1, NE )	0.80 (0.42, 1.52)	0.4993		
		1	12/ 47 ( 25.5)	NE ( NE , NE )	18/ 54 ( 33.3)	NE (26.5, NE )	0.68 (0.33, 1.41)	0.2979		
		>=2	9/ 18 ( 50.0)	26.7 ( 3.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	28.9 (28.9, NE )	1.94 (0.52, 7.19)	0.3109		
		Binet Stage								
		Stage A	10/ 26 ( 38.5)	NE (14.6, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 2.0, NE )	0.85 (0.33, 2.17)	0.7416		
		Stage B	15/ 49 ( 30.6)	NE ( NE , NE )	15/ 48 ( 31.3)	NE (28.9, NE )	0.98 (0.48, 2.00)	0.9411		
		Stage C	14/ 43 ( 32.6)	NE (26.7, NE )	18/ 48 ( 37.5)	NE (19.5, NE )	0.75 (0.37, 1.51)	0.4171		
		Region								
	Australia/New Zealand/Asia	7/ 23 ( 30.4)	NE (25.1, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 3.0, NE )	0.69 (0.25, 1.91)	0.4758			
	Central and Eastern Europe	9/ 37 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	11/ 37 ( 29.7)	NE ( NE , NE )	0.82 (0.34, 1.97)	0.6488			
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	12.9 ( 1.1, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	5.40 (0.63, 46.4)	0.0814			
	US/Canada/Central America	3/ 11 ( 27.3)	26.7 (26.7, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	0.57 (0.13, 2.56)	0.4560			
	Western Europe	15/ 39 ( 38.5)	NE (10.3, NE )	17/ 43 ( 39.5)	28.9 (18.3, NE )	0.87 (0.44, 1.76)	0.7057			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	23/ 68 ( 33.8)	NE ( NE , NE )	29/ 75 ( 38.7)	NE (18.1, NE )	0.81 (0.47, 1.40)	0.4428			
	>=3 and <6 years	13/ 36 ( 36.1)	NE (25.1, NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE (26.5, NE )	1.45 (0.55, 3.83)	0.4408			
	>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	NE (26.7, NE )	6/ 18 ( 33.3)	28.9 (19.5, NE )	0.57 (0.14, 2.28)	0.4174			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.4688
	< 75 years	17/ 83 ( 20.5)	NE ( NE , NE )	11/ 74 ( 14.9)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.63, 2.88)	0.4377	
	>= 75 years	12/ 35 ( 34.3)	NE (26.7, NE)	14/ 43 ( 32.6)	NE (26.5, NE)	0.86 (0.39, 1.86)	0.6972	
	Gender							0.6119
	male	22/ 84 ( 26.2)	NE ( NE , NE )	17/ 81 ( 21.0)	NE ( NE , NE )	1.15 (0.61, 2.17)	0.6619	
	female	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	8/ 36 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.31, 2.40)	0.7849	
	B-Symptom Fever							1.0000
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	29/114 ( 25.4)	NE ( NE , NE )	25/108 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.59, 1.71)	0.9956	
	B-Symptom Night Sweat							0.8008
	yes	11/ 56 ( 19.6)	NE ( NE , NE )	9/ 54 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.49, 2.83)	0.7235	
	no	18/ 62 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	16/ 63 ( 25.4)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.50, 1.93)	0.9656	
	B-Symptom Weight Loss							0.4179
	yes	5/ 17 ( 29.4)	NE (23.7, NE)	4/ 25 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	1.74 (0.47, 6.50)	0.4040	
	no	24/101 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	21/ 92 ( 22.8)	NE ( NE , NE )	0.96 (0.54, 1.73)	0.9023	
	Race Group 2							1.0000
	white	26/108 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	22/108 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.63, 1.98)	0.6942	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.4446
	low	5/ 10 ( 50.0)	23.7 ( 2.9, NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 2.0, NE )	2.09 (0.50, 8.76)	0.3012	
	medium	18/ 70 ( 25.7)	NE ( NE , NE )	16/ 75 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.58, 2.24)	0.7026	
	high	6/ 38 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	6/ 30 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.73 (0.23, 2.26)	0.5819	
	CIRS-Score							0.8786
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 2.9, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 5.4, NE )	1.06 (0.35, 3.15)	0.9238	
	> 6	23/102 ( 22.5)	NE ( NE , NE )	18/ 99 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.61, 2.10)	0.6925	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7036
	< 70 mL/min	16/ 65 ( 24.6)	NE ( NE , NE )	12/ 62 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	1.20 (0.57, 2.54)	0.6333	
	>= 70 mL/min	13/ 53 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	12/ 52 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.96 (0.44, 2.11)	0.9250	
	IGVH mutational status							0.8932
	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (20.5, NE)	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.0, NE )	0.79 (0.05, 13.6)	0.8711	
	unmutated	28/111 ( 25.2)	NE ( NE , NE )	24/112 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.64, 1.91)	0.7151	
	TP53 mutation status							0.9194
	mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE (26.5, NE)	1.03 (0.27, 3.89)	0.9601	
	unmutated	24/ 98 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	21/ 99 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	1.06 (0.59, 1.91)	0.8311	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.2577
	Del (17p)	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 7.1, NE )	0.29 (0.05, 1.60)	0.1303	
	Del (11q)	7/ 26 ( 26.9)	NE ( NE , NE )	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.30, 2.32)	0.7472	
	Trisomy 12	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.29, 5.29)	0.7803	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	11/ 31 ( 35.5)	NE (16.0, NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	2.79 (0.78, 10.0)	0.1006	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.10, 2.75)	0.4445	
	Serum beta2-microglobulin							0.0681
	<= 3.5 mg/L	12/ 33 ( 36.4)	NE (17.1, NE )	6/ 37 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	2.33 (0.87, 6.21)	0.0811	
	> 3.5 mg/L	15/ 79 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	17/ 77 ( 22.1)	NE ( NE , NE )	0.75 (0.38, 1.51)	0.4270	
	ECOG Performance Status							0.6501
	0	14/ 53 ( 26.4)	NE ( NE , NE )	9/ 52 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.61, 3.27)	0.4150	
	1	11/ 47 ( 23.4)	NE ( NE , NE )	13/ 54 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.42, 2.10)	0.8778	
	>=2	4/ 18 ( 22.2)	NE (26.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (19.5, NE )	0.60 (0.13, 2.78)	0.5051	
	Binet Stage							0.4380
	Stage A	8/ 26 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.34 (0.62, 8.81)	0.1977	
	Stage B	10/ 49 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	11/ 48 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.32, 1.81)	0.5431	
	Stage C	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	11/ 48 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.44, 2.36)	0.9598	
	Region							0.7628
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.25, 5.01)	0.8812	
	Central and Eastern Europe	10/ 37 ( 27.0)	NE ( NE , NE )	6/ 37 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	1.77 (0.64, 4.88)	0.2605	
	Latin America	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.82 (0.16, 20.1)	0.6204	
	US/Canada/Central America	2/ 11 ( 18.2)	NE (26.7, NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.11, 15.1)	0.8314	
	Western Europe	11/ 39 ( 28.2)	NE ( NE , NE )	14/ 43 ( 32.6)	NE (26.5, NE )	0.74 (0.33, 1.63)	0.4540	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.7000
	< 3 years	17/ 68 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	17/ 75 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.51, 1.98)	0.9825	
	>=3 and <6 years	8/ 36 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.83 (0.49, 6.90)	0.3647	
	>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (26.7, NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE (22.8, NE )	0.94 (0.25, 3.52)	0.9270	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Compliance by Visit - EQ-5D  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	130	125 ( 96.2)	128	120 ( 93.8)
CYCLE 2 DAY 1	122	116 ( 95.1)	120	115 ( 95.8)
CYCLE 3 DAY 1	120	114 ( 95.0)	118	113 ( 95.8)
CYCLE 4 DAY 1	118	115 ( 97.5)	115	114 ( 99.1)
CYCLE 5 DAY 1	115	108 ( 93.9)	114	109 ( 95.6)
CYCLE 6 DAY 1	112	106 ( 94.6)	111	108 ( 97.3)
CYCLE 7 DAY 1	111	108 ( 97.3)	109	107 ( 98.2)
CYCLE 8 DAY 1	107	104 ( 97.2)	102	98 ( 96.1)
CYCLE 9 DAY 1	105	102 ( 97.1)	101	95 ( 94.1)
CYCLE 10 DAY 1	104	99 ( 95.2)	96	92 ( 95.8)
CYCLE 11 DAY 1	103	100 ( 97.1)	93	84 ( 90.3)
CYCLE 12 DAY 1	105	99 ( 94.3)	91	87 ( 95.6)
FOLLOW UP DAY 28	116	107 ( 92.2)	120	107 ( 89.2)
FOLLOW-UP MONTH 3	117	109 ( 93.2)	109	103 ( 94.5)
FOLLOW-UP MONTH 6	114	105 ( 92.1)	93	88 ( 94.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	109	106 ( 97.2)	84	81 ( 96.4)
FOLLOW-UP MONTH 12	107	97 ( 90.7)	77	74 ( 96.1)
FOLLOW-UP MONTH 15	80	76 ( 95.0)	54	52 ( 96.3)
FOLLOW-UP MONTH 18	58	52 ( 89.7)	33	30 ( 90.9)
FOLLOW-UP MONTH 24	14	12 ( 85.7)	7	8 (114.3)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.

If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 30JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-5L Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=114)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Your Own Health State Today	BASELINE	116	58.93 (21.97)			113	65.84 (21.35)		
	CYCLE 2 DAY 1	112	71.74 (19.42)	109	13.03 (26.78)	107	71.18 (18.47)	106	5.63 (17.29)
	CYCLE 3 DAY 1	110	72.45 (20.37)	107	13.82 (24.93)	105	72.43 (17.26)	105	6.26 (19.91)
	CYCLE 4 DAY 1	110	76.68 (17.61)	108	16.81 (23.42)	104	72.81 (20.10)	103	5.86 (22.39)
	CYCLE 5 DAY 1	106	76.84 (17.86)	103	17.40 (23.10)	100	71.85 (22.11)	99	5.84 (21.22)
	CYCLE 6 DAY 1	104	77.27 (18.54)	101	17.46 (23.53)	99	75.54 (19.20)	98	9.08 (18.30)
	CYCLE 7 DAY 1	104	76.63 (18.81)	101	16.46 (26.06)	100	74.58 (20.49)	99	7.97 (21.92)
	CYCLE 8 DAY 1	101	78.08 (17.55)	99	17.59 (23.38)	90	72.26 (23.56)	89	5.06 (25.66)
	CYCLE 9 DAY 1	98	78.29 (19.01)	95	16.57 (24.63)	89	76.22 (18.33)	88	9.26 (21.98)
	CYCLE 10 DAY 1	99	77.93 (19.95)	96	17.38 (25.25)	86	77.88 (15.75)	85	9.41 (22.11)
	CYCLE 11 DAY 1	99	79.33 (18.06)	96	18.61 (24.26)	79	77.84 (15.81)	78	9.63 (20.73)
	CYCLE 12 DAY 1	98	78.96 (16.77)	95	17.38 (24.67)	82	77.73 (19.53)	81	9.49 (24.38)
	FOLLOW UP DAY 28	104	80.23 (16.95)	102	20.25 (24.63)	98	76.82 (16.61)	97	9.74 (19.96)
	FOLLOW-UP MONTH 3	106	78.33 (18.58)	103	18.09 (24.91)	97	78.39 (16.92)	96	10.72 (23.69)
	FOLLOW-UP MONTH 6	103	77.02 (19.39)	102	16.95 (24.65)	85	75.57 (19.65)	84	10.64 (22.12)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	77.00 (20.21)	98	17.99 (24.97)	78	77.69 (19.23)	77	10.58 (21.94)
	FOLLOW-UP MONTH 12	92	76.99 (19.85)	90	17.96 (26.87)	70	78.97 (18.39)	69	11.51 (22.02)
	FOLLOW-UP MONTH 15	75	75.29 (22.56)	72	15.74 (27.42)	49	78.29 (17.14)	48	10.79 (22.23)
	FOLLOW-UP MONTH 18	51	78.55 (18.10)	49	20.94 (24.77)	30	77.43 (18.63)	30	10.10 (24.46)
	FOLLOW-UP MONTH 24	11	73.18 (18.41)	11	21.36 (23.13)	8	58.13 (23.59)	8	-5.88 (17.78)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Your Own Health State Today	CYCLE 2 DAY 1			11.71 ( 1.71)		9.16 ( 1.76)	2.55 (-1.97, 7.07)	0.268	0.14 (-0.13, 0.41)	
	CYCLE 3 DAY 1			12.21 ( 1.76)		10.14 ( 1.81)	2.08 (-2.60, 6.75)	0.382	0.11 (-0.16, 0.38)	
	CYCLE 4 DAY 1			16.13 ( 1.78)		9.86 ( 1.83)	6.27 ( 1.53,11.00)	0.010	0.34 ( 0.07, 0.61)	
	CYCLE 5 DAY 1			15.70 ( 1.86)		9.42 ( 1.91)	6.27 ( 1.30,11.25)	0.014	0.33 ( 0.05, 0.61)	
	CYCLE 6 DAY 1			15.96 ( 1.71)		12.14 ( 1.76)	3.82 (-0.72, 8.36)	0.099	0.22 (-0.06, 0.50)	
	CYCLE 7 DAY 1			14.95 ( 1.93)		10.83 ( 1.98)	4.12 (-1.06, 9.30)	0.118	0.21 (-0.07, 0.49)	
	CYCLE 8 DAY 1			16.74 ( 1.96)		9.02 ( 2.03)	7.71 ( 2.42,13.01)	0.004	0.40 ( 0.11, 0.69)	
	CYCLE 9 DAY 1			16.63 ( 1.86)		12.15 ( 1.92)	4.48 (-0.51, 9.46)	0.078	0.25 (-0.04, 0.54)	
	CYCLE 10 DAY 1			16.15 ( 1.81)		12.80 ( 1.89)	3.35 (-1.51, 8.21)	0.176	0.19 (-0.10, 0.48)	
	CYCLE 11 DAY 1			17.17 ( 1.74)		13.89 ( 1.85)	3.28 (-1.45, 8.01)	0.173	0.19 (-0.10, 0.49)	
	CYCLE 12 DAY 1			16.34 ( 1.87)		12.76 ( 1.97)	3.58 (-1.50, 8.66)	0.166	0.20 (-0.10, 0.50)	
	FOLLOW UP DAY 28			18.79 ( 1.65)		13.41 ( 1.70)	5.38 ( 1.03, 9.73)	0.016	0.32 ( 0.04, 0.60)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			17.03 ( 1.80)		13.47 ( 1.85)	3.56 (-1.25, 8.36)	0.146	0.19 (-0.08, 0.47)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			15.87 ( 1.85)		11.68 ( 1.96)	4.18 (-0.85, 9.21)	0.103	0.23 (-0.06, 0.52)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			16.00 ( 1.89)		13.36 ( 1.98)	2.64 (-2.49, 7.76)	0.311	0.14 (-0.15, 0.44)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			15.61 ( 1.96)		12.55 ( 2.10)	3.07 (-2.34, 8.47)	0.265	0.17 (-0.15, 0.48)	
	OVERALL		116	3	15.81 ( 1.40)	113	1	11.66 ( 1.45)	4.15 ( 0.55, 7.74)	0.024

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Your Own Health State Today	Age								
	< 75 years	74	20.04 ( 1.85)	62	16.45 ( 2.01)	3.59 (-1.58, 8.76)	0.172	0.23 (-0.11, 0.56)	0.596
	>= 75 years	28	11.02 ( 3.80)	35	4.85 ( 3.64)	6.17 (-2.02,14.37)	0.137	0.29 (-0.21, 0.79)	
	Gender								0.786
	male	76	17.00 ( 1.86)	67	11.38 ( 1.97)	5.62 ( 0.64,10.60)	0.027	0.35 ( 0.01, 0.68)	
	female	26	20.04 ( 3.62)	30	15.90 ( 3.69)	4.14 (-5.57,13.85)	0.397	0.21 (-0.32, 0.74)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	9	NE	NE		NE	
	no	99	19.02 ( 1.70)	88	13.21 ( 1.81)	5.81 ( 1.25,10.37)	0.013	0.34 ( 0.05, 0.63)	
	B-Symptom Night Sweat								0.054
	yes	48	16.96 ( 2.50)	44	16.18 ( 2.55)	0.78 (-5.42, 6.97)	0.804	0.04 (-0.36, 0.45)	
	no	54	20.30 ( 2.28)	53	11.05 ( 2.42)	9.24 ( 3.14,15.35)	0.003	0.53 ( 0.15, 0.92)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	20	NE	NE		NE	
no	87	18.13 ( 1.82)	77	13.96 ( 1.94)	4.18 (-0.66, 9.01)	0.090	0.24 (-0.06, 0.55)		
Race Group 2								NE	
white	93	18.21 ( 1.75)	91	13.14 ( 1.78)	5.08 ( 0.44, 9.71)	0.032	0.30 ( 0.01, 0.59)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	62	19.23 ( 2.19)	63	14.58 ( 2.26)	4.65 (-1.25,10.55)	0.121	0.26 (-0.09, 0.61)		
high	33	20.10 ( 2.91)	25	8.87 ( 3.12)	11.23 ( 3.10,19.36)	0.008	0.68 ( 0.15, 1.22)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	90	19.19 ( 1.80)	81	14.43 ( 1.87)	4.76 (-0.02, 9.53)	0.051	0.28 (-0.02, 0.58)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.543	
< 70 mL/min	55	21.44 ( 2.33)	55	17.87 ( 2.48)	3.57 (-2.13, 9.27)	0.217	0.20 (-0.18, 0.57)		
>= 70 mL/min	47	16.90 ( 2.46)	40	10.57 ( 2.58)	6.33 (-0.62,13.27)	0.074	0.38 (-0.05, 0.80)		
IGHV mutational status								NE	
mutated	4	NE	2	NE	NE		NE		
unmutated	95	19.66 ( 1.68)	95	13.41 ( 1.69)	6.25 ( 1.90,10.60)	0.005	0.38 ( 0.09, 0.67)		
TP53 mutation status								NE	
mutated	18	NE	13	NE	NE		NE		
unmutated	84	19.97 ( 1.81)	84	14.28 ( 1.81)	5.69 ( 0.99,10.39)	0.018	0.34 ( 0.04, 0.65)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=114)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
	Del (17p)	13	NE	9	NE	NE		NE	NE	
	Del (11q)	23	NE	21	NE	NE		NE		
	Trisomy 12	20	21.69 ( 3.22)	23	10.21 ( 3.05)	11.48 ( 2.89,20.07)	0.010	0.78 ( 0.15, 1.40)		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	20.75 ( 3.33)	18	18.08 ( 3.92)	2.68 (-7.11,12.47)	0.584	0.16 (-0.45, 0.76)		
	Del (13q)	18	18.15 ( 5.30)	21	18.26 ( 4.43)	-0.11 (-13.5,13.26)	0.987	-0.01 (-0.63, 0.62)		
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	27	18.29 ( 3.27)	28	18.89 ( 2.94)	-0.60 (-9.07, 7.88)	0.888	-0.04 (-0.56, 0.49)		0.164
	> 3.5 mg/L	69	20.00 ( 2.02)	67	13.65 ( 2.07)	6.34 ( 1.14,11.54)	0.017	0.37 ( 0.04, 0.71)		
	ECOG Performance Status									
	0	45	19.93 ( 2.31)	44	13.52 ( 2.27)	6.41 ( 0.17,12.64)	0.044	0.42 (-0.00, 0.84)		NE
	1	42	16.77 ( 2.84)	44	11.36 ( 2.75)	5.40 (-1.32,12.12)	0.114	0.29 (-0.13, 0.72)		
	>=2	15	NE	9	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
	Stage A	24	21.27 ( 3.57)	17	18.10 ( 4.05)	3.17 (-7.52,13.86)	0.552	0.18 (-0.44, 0.80)		0.848
	Stage B	39	21.53 ( 2.89)	38	15.17 ( 2.85)	6.36 (-0.78,13.50)	0.080	0.35 (-0.10, 0.80)		
	Stage C	39	14.88 ( 2.64)	42	10.85 ( 2.53)	4.03 (-3.07,11.13)	0.262	0.24 (-0.19, 0.68)		
	Region									
Australia/New Zealand/Asia	21	16.22 ( 2.63)	19	8.20 ( 2.75)	8.02 ( 0.41,15.64)	0.039	0.65 ( 0.02, 1.29)	NE		
Central and Eastern Europe	31	NE	30	NE	NE		NE			
Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE			
US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE			
Western Europe	32	17.46 ( 2.91)	32	9.24 ( 2.87)	8.22 ( 0.16,16.29)	0.046	0.50 (-0.00, 0.99)			
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	58	16.40 ( 2.24)	63	12.73 ( 2.18)	3.67 (-2.18, 9.52)	0.216	0.21 (-0.15, 0.57)	NE		
>=3 and <6 years	32	28.13 ( 2.85)	16	22.27 ( 3.67)	5.86 (-2.83,14.55)	0.182	0.37 (-0.24, 0.97)			
>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=114)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	100 ( 84.0)	81 ( 71.1)
	Number of censored subjects, n (%)	19 ( 16.0)	33 ( 28.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.1)	1.1 ( 1.1, 1.2)
	Median (95% CI)	1.7 ( 1.2, 2.0)	2.8 ( 1.9, 4.0)
	75%-ile (95% CI)	3.1 ( 2.5, 6.7)	23.5 ( 6.2, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	18.10 (11.01, 25.18)	33.89 (25.09, 42.70)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	14.48 (7.981, 20.97)	29.99 (21.40, 38.58)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	13.51 (7.179, 19.84)	28.96 (20.43, 37.48)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	12.47 (6.308, 18.64)	24.94 (15.85, 34.03)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	NE ( NE , NE )	24.94 (15.85, 34.03)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.481	
	95% CI	1.089, 2.012	
	p-value	0.0109	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.527	
	95% CI	1.137, 2.050	
	p-value	0.0047	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.8874
	< 75 years	70/ 83 ( 84.3)	1.6 ( 1.2, 2.0)	51/ 72 ( 70.8)	2.8 ( 1.4, 4.7)	1.47 (1.03, 2.12)	0.0360	
	>= 75 years	30/ 36 ( 83.3)	2.0 ( 1.2, 2.5)	30/ 42 ( 71.4)	2.1 ( 1.5, 4.8)	1.63 (0.97, 2.72)	0.0599	
	Gender							0.5144
	male	71/ 85 ( 83.5)	1.6 ( 1.2, 2.1)	53/ 79 ( 67.1)	3.1 ( 2.0, 5.7)	1.62 (1.13, 2.31)	0.0084	
	female	29/ 34 ( 85.3)	1.9 ( 1.2, 2.1)	28/ 35 ( 80.0)	1.9 ( 1.2, 3.8)	1.34 (0.79, 2.26)	0.2733	
	B-Symptom Fever							0.9334
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.6 ( 1.0, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.1 ( 1.4, NE )	1.44 (0.36, 5.82)	0.6035	
	no	97/115 ( 84.3)	1.7 ( 1.2, 2.1)	75/105 ( 71.4)	2.3 ( 1.9, 4.1)	1.53 (1.13, 2.07)	0.0059	
	B-Symptom Night Sweat							0.2482
	yes	46/ 56 ( 82.1)	1.5 ( 1.1, 2.0)	41/ 53 ( 77.4)	2.0 ( 1.2, 3.8)	1.26 (0.83, 1.92)	0.3007	
	no	54/ 63 ( 85.7)	1.9 ( 1.2, 2.1)	40/ 61 ( 65.6)	3.1 ( 1.9, 11.1)	1.84 (1.21, 2.79)	0.0034	
	B-Symptom Weight Loss							0.6175
	yes	16/ 18 ( 88.9)	1.2 ( 1.0, 2.0)	20/ 25 ( 80.0)	2.0 ( 1.1, 3.8)	1.28 (0.66, 2.48)	0.4601	
	no	84/101 ( 83.2)	1.9 ( 1.2, 2.1)	61/ 89 ( 68.5)	2.9 ( 1.9, 5.1)	1.62 (1.16, 2.26)	0.0042	
	Race Group 2							0.9498
	white	92/108 ( 85.2)	1.6 ( 1.2, 2.0)	77/106 ( 72.6)	2.8 ( 1.9, 4.0)	1.57 (1.16, 2.14)	0.0034	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.7 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835	
	TLS risk category							0.1955
	low	6/ 10 ( 60.0)	3.8 ( 1.6, NE )	9/ 12 ( 75.0)	1.1 ( 1.1, 3.1)	0.62 (0.22, 1.76)	0.3885	
	medium	62/ 71 ( 87.3)	2.0 ( 1.3, 2.1)	52/ 74 ( 70.3)	2.9 ( 2.0, 4.8)	1.69 (1.16, 2.45)	0.0053	
	high	32/ 38 ( 84.2)	1.2 ( 1.1, 1.7)	20/ 28 ( 71.4)	2.4 ( 1.1, 18.8)	1.54 (0.88, 2.71)	0.1276	
	CIRS-Score							0.9954
	<= 6	11/ 16 ( 68.8)	2.0 ( 1.2, 2.8)	13/ 18 ( 72.2)	4.2 ( 1.9, 18.8)	1.63 (0.71, 3.73)	0.2450	
	> 6	89/103 ( 86.4)	1.6 ( 1.2, 2.1)	68/ 96 ( 70.8)	2.0 ( 1.5, 3.8)	1.50 (1.09, 2.06)	0.0114	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.1128
	< 70 mL/min	56/ 66 ( 84.8)	1.6 ( 1.2, 2.1)	43/ 62 ( 69.4)	4.0 ( 2.0, 6.5)	1.98 (1.32, 2.96)	0.0008	
	>= 70 mL/min	44/ 53 ( 83.0)	2.0 ( 1.1, 2.8)	36/ 49 ( 73.5)	1.4 ( 1.1, 3.1)	1.16 (0.75, 1.81)	0.4957	
	IGVH mutational status							0.3670
	mutated	4/ 4 (100.0)	1.8 ( 1.1, 2.3)	2/ 3 ( 66.7)	11.1 ( 3.1, NE )	11E7 (0.00, Inf)	0.0213	
	unmutated	93/112 ( 83.0)	1.7 ( 1.2, 2.0)	79/111 ( 71.2)	2.1 ( 1.9, 4.0)	1.48 (1.10, 2.01)	0.0101	
	TP53 mutation status							0.7399
	mutated	17/ 19 ( 89.5)	2.0 ( 1.2, 2.3)	12/ 16 ( 75.0)	1.9 ( 1.2, 5.7)	1.35 (0.64, 2.84)	0.4583	
	unmutated	82/ 99 ( 82.8)	1.6 ( 1.2, 2.1)	69/ 98 ( 70.4)	2.8 ( 1.9, 4.1)	1.54 (1.11, 2.12)	0.0086	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.8170	
	Del (17p)	13/ 14 ( 92.9)	1.4 ( 1.1, 2.8)	8/ 11 ( 72.7)	2.3 ( 1.2, 11.1)	1.43 (0.58, 3.50)	0.4508		
	Del (11q)	23/ 27 ( 85.2)	1.4 ( 1.0, 2.1)	18/ 27 ( 66.7)	2.5 ( 1.1, 13.9)	1.64 (0.88, 3.06)	0.1204		
	Trisomy 12	19/ 25 ( 76.0)	2.1 ( 1.6, 2.7)	14/ 24 ( 58.3)	5.1 ( 2.1, NE )	2.01 (1.00, 4.04)	0.0461		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	28/ 31 ( 90.3)	1.2 ( 1.1, 3.0)	16/ 20 ( 80.0)	1.5 ( 1.1, 5.1)	1.41 (0.75, 2.62)	0.2780		
	12/Del(13q)								
	Del (13q)	14/ 19 ( 73.7)	1.5 ( 1.1, 2.3)	21/ 26 ( 80.8)	2.0 ( 1.5, 4.7)	1.15 (0.58, 2.27)	0.6728		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	28/ 33 ( 84.8)	1.6 ( 1.0, 2.1)	26/ 36 ( 72.2)	1.9 ( 1.1, 10.6)	1.76 (1.02, 3.05)	0.0393	0.5474	
	> 3.5 mg/L	66/ 79 ( 83.5)	1.7 ( 1.2, 2.1)	52/ 75 ( 69.3)	3.1 ( 1.9, 4.7)	1.51 (1.05, 2.17)	0.0272		
ECOG Performance Status	0	42/ 53 ( 79.2)	1.9 ( 1.2, 2.1)	39/ 52 ( 75.0)	2.0 ( 1.2, 4.0)	1.20 (0.78, 1.86)	0.4135	0.4032	
	1	43/ 48 ( 89.6)	1.9 ( 1.2, 2.5)	35/ 53 ( 66.0)	2.8 ( 1.9, 11.1)	1.96 (1.24, 3.09)	0.0033		
	>=2	15/ 18 ( 83.3)	1.1 ( 1.0, 2.7)	7/ 9 ( 77.8)	3.1 ( 1.1, 5.4)	1.54 (0.62, 3.82)	0.3426		
	Binet Stage								
Stage A	22/ 26 ( 84.6)	2.1 ( 1.0, 3.0)	13/ 21 ( 61.9)	2.1 ( 1.0, NE )	1.45 (0.73, 2.90)	0.2755	0.9086		
	41/ 49 ( 83.7)	1.2 ( 1.1, 2.1)	31/ 46 ( 67.4)	2.9 ( 1.9, 6.2)	1.59 (1.00, 2.55)	0.0503			
	37/ 44 ( 84.1)	1.7 ( 1.2, 2.1)	37/ 47 ( 78.7)	2.8 ( 1.4, 4.4)	1.52 (0.96, 2.41)	0.0746			
Region	Australia/New Zealand/Asia	19/ 23 ( 82.6)	1.6 ( 1.2, 3.1)	13/ 20 ( 65.0)	4.4 ( 1.2, NE )	1.67 (0.81, 3.42)	0.1528	0.8967	
	Central and Eastern Europe	29/ 37 ( 78.4)	1.9 ( 1.1, 2.9)	23/ 35 ( 65.7)	3.8 ( 1.9, 10.6)	1.62 (0.93, 2.81)	0.0912		
	Latin America	7/ 8 ( 87.5)	2.1 ( 1.0, 4.6)	5/ 7 ( 71.4)	1.2 ( 1.1, NE )	0.93 (0.29, 2.99)	0.9034		
	US/Canada/Central America	11/ 11 (100.0)	1.3 ( 1.1, 2.8)	7/ 10 ( 70.0)	4.4 ( 1.1, NE )	1.96 (0.74, 5.17)	0.1638		
	Western Europe	34/ 40 ( 85.0)	1.4 ( 1.1, 2.1)	33/ 42 ( 78.6)	2.0 ( 1.2, 2.9)	1.42 (0.88, 2.29)	0.1585		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	57/ 69 ( 82.6)	1.9 ( 1.2, 2.1)	50/ 74 ( 67.6)	3.6 ( 1.9, 5.4)	1.54 (1.05, 2.26)	0.0257	0.0739	
	>=3 and <6 years	30/ 36 ( 83.3)	1.8 ( 1.1, 2.3)	18/ 22 ( 81.8)	1.3 ( 1.1, 2.1)	0.92 (0.51, 1.66)	0.7605		
	>= 6 years	13/ 14 ( 92.9)	1.2 ( 1.1, 2.5)	13/ 18 ( 72.2)	4.4 ( 2.0, 23.5)	4.31 (1.73, 10.8)	0.0007		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=114)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 43.7)	60 ( 52.6)
	Number of censored subjects, n (%)	67 ( 56.3)	54 ( 47.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.2 ( 2.1, 9.0)	2.0 ( 1.3, 4.8)
	Median (95% CI)	NE (12.6, NE)	16.5 ( 7.7, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (28.9, NE)
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	71.98 (63.73, 80.23)	64.26 (55.37, 73.14)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	60.14 (51.08, 69.20)	54.74 (45.41, 64.08)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	56.48 (47.29, 65.67)	48.44 (38.92, 57.97)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	54.39 (45.09, 63.69)	44.98 (35.37, 54.60)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	52.96 (43.49, 62.43)	38.56 (24.28, 52.84)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.755	
	95% CI	0.516, 1.104	
	p-value	0.1503	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.745	
	95% CI	0.514, 1.081	
	p-value	0.1204	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							
	< 75 years	34/ 83 ( 41.0)	NE (14.0, NE )	29/ 72 ( 40.3)	NE (16.5, NE )	0.94 (0.57, 1.54)	0.8035	0.2271
	>= 75 years	18/ 36 ( 50.0)	12.6 ( 3.9, NE )	31/ 42 ( 73.8)	7.4 ( 2.1, 12.7)	0.58 (0.32, 1.05)	0.0695	
	Gender							
	male	36/ 85 ( 42.4)	NE (10.9, NE )	40/ 79 ( 50.6)	15.7 ( 6.6, NE )	0.73 (0.47, 1.15)	0.1748	0.8152
	female	16/ 34 ( 47.1)	25.9 ( 9.2, NE )	20/ 35 ( 57.1)	16.5 ( 5.8, NE )	0.79 (0.41, 1.53)	0.4903	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	14.0 ( 1.4, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (15.7, NE )	3.73 (0.51, 27.4)	0.1668	0.1187
	no	50/115 ( 43.5)	NE (12.4, NE )	58/105 ( 55.2)	12.7 ( 6.6, NE )	0.68 (0.47, 1.00)	0.0488	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	23/ 56 ( 41.1)	NE (10.9, NE )	23/ 53 ( 43.4)	28.9 (11.1, NE )	0.92 (0.52, 1.64)	0.7810	0.3129
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 9.6, NE )	37/ 61 ( 60.7)	8.8 ( 5.8, 17.1)	0.63 (0.39, 1.02)	0.0593	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 9.6, NE )	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 6.6, NE )	0.96 (0.36, 2.57)	0.9342	0.5766
	no	45/101 ( 44.6)	NE (10.9, NE )	51/ 89 ( 57.3)	12.9 ( 6.3, 28.9)	0.69 (0.46, 1.04)	0.0716	
	Race Group 2							
	white	46/108 ( 42.6)	NE (13.1, NE )	56/106 ( 52.8)	12.9 ( 6.7, NE )	0.71 (0.48, 1.06)	0.0894	0.9984
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 3.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	15.7 ( NE , NE )	0.58 (0.04, 9.30)	0.6949	
	TLS risk category							
	low	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 3.5, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 7.4, NE )	1.04 (0.28, 3.88)	0.9571	0.0232
	medium	37/ 71 ( 52.1)	13.1 ( 7.5, NE )	37/ 74 ( 50.0)	18.3 ( 7.7, NE )	1.01 (0.64, 1.59)	0.9706	
	high	11/ 38 ( 28.9)	NE ( NE , NE )	18/ 28 ( 64.3)	6.6 ( 2.0, 18.4)	0.32 (0.15, 0.68)	0.0018	
	CIRS-Score							
	<= 6	10/ 16 ( 62.5)	10.7 ( 3.5, NE )	14/ 18 ( 77.8)	7.9 ( 2.8, 15.7)	0.68 (0.30, 1.54)	0.3361	0.9937
	> 6	42/103 ( 40.8)	NE (13.1, NE )	46/ 96 ( 47.9)	28.9 ( 7.7, NE )	0.77 (0.50, 1.16)	0.2117	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	33/ 66 ( 50.0)	14.0 ( 9.0, NE )	37/ 62 ( 59.7)	12.5 ( 6.1, NE )	0.81 (0.51, 1.30)	0.3876	0.7390
	>= 70 mL/min	19/ 53 ( 35.8)	NE (22.9, NE )	21/ 49 ( 42.9)	28.9 ( 7.7, NE )	0.71 (0.38, 1.32)	0.2758	
	IGVH mutational status							
	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (12.4, NE )	3/ 3 (100.0)	2.0 ( 1.0, 6.1)	0.00 (0.00, Inf)	0.0101	0.0479
	unmutated	50/112 ( 44.6)	NE (10.9, NE )	57/111 ( 51.4)	17.1 ( 8.8, NE )	0.80 (0.55, 1.17)	0.2514	
	TP53 mutation status							
	mutated	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 7.4, NE )	9/ 16 ( 56.3)	18.1 ( 2.0, NE )	0.58 (0.22, 1.53)	0.2669	0.5909
	unmutated	44/ 99 ( 44.4)	NE (10.9, NE )	51/ 98 ( 52.0)	16.5 ( 7.4, NE )	0.79 (0.52, 1.18)	0.2409	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		G1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order								
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 2.0, NE )	6/ 11 ( 54.5)	8.8 ( 3.2, NE )	0.57 ( 0.17, 1.91)	0.3596	0.3900	
	Del (11q)	8/ 27 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE (11.1, NE )	0.61 ( 0.24, 1.55)	0.2972		
	Trisomy 12	8/ 25 ( 32.0)	NE ( 9.6, NE )	17/ 24 ( 70.8)	7.5 ( 2.0, 18.1)	0.41 ( 0.18, 0.96)	0.0342		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 31 ( 58.1)	10.3 ( 6.7, NE )	12/ 20 ( 60.0)	12.9 ( 2.0, NE )	0.90 ( 0.43, 1.87)	0.7728		
	12/Del(13q)	10/ 19 ( 52.6)	25.9 ( 9.2, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 6.3, NE )	1.25 ( 0.52, 3.00)	0.6295		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	13/ 33 ( 39.4)	NE (12.6, NE )	14/ 36 ( 38.9)	NE ( 6.1, NE )	0.97 ( 0.45, 2.06)	0.9216		
	> 3.5 mg/L	34/ 79 ( 43.0)	NE (10.5, NE )	43/ 75 ( 57.3)	12.9 ( 7.4, 28.9)	0.68 ( 0.43, 1.07)	0.0914		
	ECOG Performance Status								
	0	24/ 53 ( 45.3)	NE (10.5, NE )	27/ 52 ( 51.9)	17.1 ( 7.7, NE )	0.79 ( 0.45, 1.36)	0.3887		
	1	19/ 48 ( 39.6)	NE (10.9, NE )	30/ 53 ( 56.6)	7.2 ( 4.2, NE )	0.57 ( 0.32, 1.01)	0.0516		
	>=2	9/ 18 ( 50.0)	14.0 ( 3.9, NE )	3/ 9 ( 33.3)	28.9 (18.4, NE )	2.09 ( 0.56, 7.75)	0.2617		
	Binet Stage								
	Stage A	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.5, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 3.2, NE )	0.86 ( 0.36, 2.08)	0.7384		
	Stage B	20/ 49 ( 40.8)	NE (10.3, NE )	26/ 46 ( 56.5)	15.7 ( 4.7, NE )	0.63 ( 0.35, 1.13)	0.1178		
	Stage C	21/ 44 ( 47.7)	22.9 ( 9.0, NE )	25/ 47 ( 53.2)	12.7 ( 6.3, NE )	0.85 ( 0.47, 1.52)	0.5785		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 4.1, NE )	13/ 20 ( 65.0)	14.6 ( 4.8, NE )	0.67 ( 0.29, 1.53)	0.3420		
	Central and Eastern Europe	15/ 37 ( 40.5)	NE ( 9.0, NE )	14/ 35 ( 40.0)	NE (11.1, NE )	1.01 ( 0.49, 2.10)	0.9761		
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	22.9 ( 6.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE )	1.54 ( 0.28, 8.45)	0.6498		
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.8, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 5.0, NE )	1.14 ( 0.30, 4.26)	0.8463			
Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 9.6, NE )	27/ 42 ( 64.3)	6.6 ( 2.1, 28.9)	0.54 ( 0.29, 0.98)	0.0391			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	30/ 69 ( 43.5)	NE (10.3, NE )	37/ 74 ( 50.0)	17.1 ( 6.6, NE )	0.78 ( 0.48, 1.27)	0.3193			
>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 9.0, NE )	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 5.0, NE )	0.94 ( 0.43, 2.08)	0.8833			
>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 4.7, NE )	13/ 18 ( 72.2)	11.7 ( 3.2, 28.9)	0.51 ( 0.19, 1.35)	0.1668			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=114)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	96 ( 80.7)	78 ( 68.4)
	Number of censored subjects, n (%)	23 ( 19.3)	36 ( 31.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.1)	1.1 ( 1.1, 1.4)
	Median (95% CI)	1.9 ( 1.2, 2.1)	2.9 ( 2.0, 4.8)
	75%-ile (95% CI)	4.6 ( 2.7, 10.0)	NE ( 8.4, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	21.59 (14.03, 29.16)	39.32 (30.24, 48.39)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	17.09 (10.15, 24.04)	30.79 (22.13, 39.45)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	17.09 (10.15, 24.04)	30.79 (22.13, 39.45)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	16.03 (9.210, 22.84)	28.59 (19.54, 37.64)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	16.03 (9.210, 22.84)	28.59 (19.54, 37.64)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.464	
	95% CI	1.070, 2.001	
	p-value	0.0149	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.523	
	95% CI	1.129, 2.057	
	p-value	0.0058	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.8518
	< 75 years	66/ 83 ( 79.5)	1.6 ( 1.2, 2.0)	49/ 72 ( 68.1)	3.1 ( 1.9, 6.5)	1.46 (1.01, 2.12)	0.0465	
	>= 75 years	30/ 36 ( 83.3)	2.1 ( 1.3, 2.6)	29/ 42 ( 69.0)	2.3 ( 1.9, 5.1)	1.68 (1.00, 2.82)	0.0472	
	Gender							0.4821
	male	68/ 85 ( 80.0)	1.7 ( 1.2, 2.3)	51/ 79 ( 64.6)	4.2 ( 2.0, 8.4)	1.63 (1.13, 2.34)	0.0089	
	female	28/ 34 ( 82.4)	1.9 ( 1.2, 2.1)	27/ 35 ( 77.1)	1.9 ( 1.2, 3.8)	1.30 (0.77, 2.21)	0.3338	
	B-Symptom Fever							0.9364
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.6 ( 1.0, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.1 ( 1.4, NE )	1.44 (0.36, 5.82)	0.6035	
	no	93/115 ( 80.9)	1.9 ( 1.2, 2.1)	72/105 ( 68.6)	2.8 ( 2.0, 5.1)	1.53 (1.12, 2.08)	0.0068	
	B-Symptom Night Sweat							0.3193
	yes	45/ 56 ( 80.4)	1.5 ( 1.1, 2.0)	40/ 53 ( 75.5)	2.8 ( 1.4, 4.8)	1.26 (0.82, 1.93)	0.3117	
	no	51/ 63 ( 81.0)	2.0 ( 1.3, 2.5)	38/ 61 ( 62.3)	3.1 ( 1.9, 11.1)	1.77 (1.16, 2.71)	0.0073	
	B-Symptom Weight Loss							0.6262
	yes	16/ 18 ( 88.9)	1.3 ( 1.0, 2.0)	20/ 25 ( 80.0)	2.0 ( 1.1, 3.8)	1.33 (0.69, 2.57)	0.3942	
	no	80/101 ( 79.2)	1.9 ( 1.2, 2.1)	58/ 89 ( 65.2)	3.4 ( 2.0, 8.4)	1.61 (1.15, 2.27)	0.0055	
	Race Group 2							0.9456
	white	88/108 ( 81.5)	1.6 ( 1.2, 2.0)	74/106 ( 69.8)	2.9 ( 2.0, 4.7)	1.56 (1.14, 2.13)	0.0049	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.7 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835	
	TLS risk category							0.1820
	low	6/ 10 ( 60.0)	3.8 ( 1.6, NE )	9/ 12 ( 75.0)	1.1 ( 1.1, 3.1)	0.62 (0.22, 1.76)	0.3885	
	medium	59/ 71 ( 83.1)	2.0 ( 1.4, 2.3)	50/ 74 ( 67.6)	3.8 ( 2.0, 6.5)	1.62 (1.11, 2.36)	0.0121	
	high	31/ 38 ( 81.6)	1.2 ( 1.1, 1.7)	19/ 28 ( 67.9)	2.5 ( 1.4, 23.5)	1.74 (0.98, 3.10)	0.0559	
	CIRS-Score							0.7210
	<= 6	11/ 16 ( 68.8)	2.0 ( 1.2, 8.7)	11/ 18 ( 61.1)	4.2 ( 1.9, NE )	1.79 (0.76, 4.17)	0.1769	
	> 6	85/103 ( 82.5)	1.6 ( 1.2, 2.1)	67/ 96 ( 69.8)	2.8 ( 1.9, 4.8)	1.47 (1.06, 2.02)	0.0196	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0843
	< 70 mL/min	55/ 66 ( 83.3)	1.7 ( 1.2, 2.1)	40/ 62 ( 64.5)	4.1 ( 2.1, 10.6)	2.01 (1.33, 3.03)	0.0008	
	>= 70 mL/min	41/ 53 ( 77.4)	2.0 ( 1.1, 2.8)	36/ 49 ( 73.5)	1.7 ( 1.1, 3.8)	1.13 (0.72, 1.77)	0.5998	
	IGVH mutational status							0.5330
	mutated	4/ 4 (100.0)	1.8 ( 1.1, 8.7)	2/ 3 ( 66.7)	11.1 ( 3.1, NE )	6.29 (0.67, 58.7)	0.0690	
	unmutated	90/112 ( 80.4)	1.9 ( 1.2, 2.1)	76/111 ( 68.5)	2.8 ( 1.9, 4.7)	1.51 (1.11, 2.05)	0.0088	
	TP53 mutation status							0.7081
	mutated	16/ 19 ( 84.2)	2.0 ( 1.2, 2.8)	12/ 16 ( 75.0)	2.8 ( 1.4, 8.7)	1.35 (0.63, 2.86)	0.4484	
	unmutated	79/ 99 ( 79.8)	1.7 ( 1.2, 2.1)	66/ 98 ( 67.3)	2.9 ( 2.0, 4.8)	1.54 (1.11, 2.13)	0.0101	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order									
		Del (17p)	12/ 14 ( 85.7)	1.4 ( 1.1, 2.8)	8/ 11 ( 72.7)	2.3 ( 1.2, 11.1)	1.43 (0.58, 3.50)	0.4508	0.8697	
		Del (11q)	23/ 27 ( 85.2)	1.4 ( 1.0, 2.1)	17/ 27 ( 63.0)	2.5 ( 1.1, NE )	1.62 (0.86, 3.05)	0.1370		
		Trisomy 12	18/ 25 ( 72.0)	2.1 ( 1.6, 2.7)	14/ 24 ( 58.3)	6.3 ( 2.1, NE )	1.97 (0.97, 4.00)	0.0562		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	26/ 31 ( 83.9)	1.2 ( 1.1, 3.8)	15/ 20 ( 75.0)	2.4 ( 1.1, 5.1)	1.30 (0.69, 2.45)	0.4370		
		12/Del(13q)								
		Del (13q)	14/ 19 ( 73.7)	1.9 ( 1.2, 2.6)	20/ 26 ( 76.9)	2.4 ( 1.5, 8.4)	1.22 (0.62, 2.43)	0.5526		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	28/ 33 ( 84.8)	1.6 ( 1.0, 2.5)	26/ 36 ( 72.2)	1.9 ( 1.1, 8.4)	1.75 (1.01, 3.01)	0.0420		0.6351
		> 3.5 mg/L	62/ 79 ( 78.5)	1.9 ( 1.2, 2.1)	49/ 75 ( 65.3)	3.1 ( 2.0, 6.5)	1.52 (1.04, 2.21)	0.0291		
		ECOG Performance Status								
		0	38/ 53 ( 71.7)	1.9 ( 1.2, 2.8)	39/ 52 ( 75.0)	2.9 ( 1.5, 4.4)	1.09 (0.69, 1.70)	0.7450		0.1521
		1	43/ 48 ( 89.6)	1.9 ( 1.2, 2.5)	32/ 53 ( 60.4)	2.8 ( 2.0, NE )	2.14 (1.34, 3.41)	0.0010		
		>=2	15/ 18 ( 83.3)	1.1 ( 1.0, 2.7)	7/ 9 ( 77.8)	3.1 ( 1.1, 6.3)	1.52 (0.61, 3.76)	0.3549		
		Binet Stage								
	Stage A	21/ 26 ( 80.8)	2.1 ( 1.0, 3.8)	13/ 21 ( 61.9)	2.1 ( 1.0, NE )	1.30 (0.65, 2.60)	0.4472	0.9168		
	Stage B	39/ 49 ( 79.6)	1.6 ( 1.1, 2.1)	31/ 46 ( 67.4)	2.9 ( 2.0, 6.3)	1.52 (0.94, 2.43)	0.0856			
	Stage C	36/ 44 ( 81.8)	1.7 ( 1.2, 2.1)	34/ 47 ( 72.3)	3.1 ( 1.5, 8.4)	1.70 (1.06, 2.74)	0.0262			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	17/ 23 ( 73.9)	1.6 ( 1.2, 6.7)	11/ 20 ( 55.0)	16.1 ( 1.9, NE )	1.78 (0.83, 3.82)	0.1270	0.9304		
	Central and Eastern Europe	28/ 37 ( 75.7)	1.9 ( 1.1, 2.9)	23/ 35 ( 65.7)	5.5 ( 2.8, 10.6)	1.57 (0.90, 2.73)	0.1182			
	Latin America	7/ 8 ( 87.5)	2.1 ( 1.0, 4.6)	5/ 7 ( 71.4)	1.2 ( 1.1, NE )	0.93 (0.29, 2.99)	0.9034			
	US/Canada/Central America	10/ 11 ( 90.9)	1.3 ( 1.1, 2.8)	7/ 10 ( 70.0)	4.4 ( 1.1, NE )	1.68 (0.62, 4.51)	0.2967			
	Western Europe	34/ 40 ( 85.0)	1.7 ( 1.1, 2.1)	32/ 42 ( 76.2)	2.0 ( 1.4, 3.1)	1.43 (0.88, 2.32)	0.1484			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	55/ 69 ( 79.7)	1.9 ( 1.2, 2.1)	49/ 74 ( 66.2)	3.8 ( 2.0, 6.3)	1.56 (1.06, 2.30)	0.0229	0.0148		
	>=3 and <6 years	28/ 36 ( 77.8)	1.8 ( 1.1, 4.0)	18/ 22 ( 81.8)	1.3 ( 1.1, 2.8)	0.84 (0.47, 1.53)	0.5517			
	>= 6 years	13/ 14 ( 92.9)	1.2 ( 1.1, 2.5)	11/ 18 ( 61.1)	9.9 ( 2.3, NE )	5.07 (1.94, 13.3)	0.0003			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=114)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	51 ( 42.9)	59 ( 51.8)
	Number of censored subjects, n (%)	68 ( 57.1)	55 ( 48.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	5.6 ( 3.0, 9.6)	2.5 ( 1.8, 5.8)
	Median (95% CI)	NE (14.0, NE)	17.1 ( 8.8, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (28.9, NE)
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	74.55 (66.54, 82.56)	66.06 (57.28, 74.84)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.84 (52.85, 70.84)	56.56 (47.27, 65.85)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	57.24 (48.05, 66.42)	49.15 (39.59, 58.72)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	55.12 (45.81, 64.42)	45.64 (35.97, 55.31)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.67 (44.18, 63.15)	39.12 (24.67, 53.57)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.731	
	95% CI	0.498, 1.072	
	p-value	0.1109	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.732	
	95% CI	0.503, 1.065	
	p-value	0.1018	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.1671
	< 75 years	33/ 83 ( 39.8)	NE (14.0, NE )	28/ 72 ( 38.9)	NE (16.5, NE )	0.95 (0.57, 1.57)	0.8380	
	>= 75 years	18/ 36 ( 50.0)	17.1 ( 6.7, NE )	31/ 42 ( 73.8)	7.4 ( 2.5, 12.7)	0.55 (0.30, 0.98)	0.0416	
	Gender							0.7753
	male	35/ 85 ( 41.2)	NE (17.1, NE )	39/ 79 ( 49.4)	18.4 ( 8.8, NE )	0.71 (0.45, 1.13)	0.1471	
	female	16/ 34 ( 47.1)	25.9 ( 9.2, NE )	20/ 35 ( 57.1)	16.5 ( 5.8, NE )	0.79 (0.41, 1.53)	0.4903	
	B-Symptom Fever							0.1348
	yes	2/ 4 ( 50.0)	14.0 ( 4.5, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (15.7, NE )	3.60 (0.49, 26.6)	0.1810	
	no	49/115 ( 42.6)	NE (13.1, NE )	57/105 ( 54.3)	14.8 ( 7.4, NE )	0.67 (0.46, 0.99)	0.0417	
	B-Symptom Night Sweat							0.3553
	yes	22/ 56 ( 39.3)	NE (14.0, NE )	22/ 53 ( 41.5)	28.9 (18.1, NE )	0.89 (0.49, 1.61)	0.6961	
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 9.6, NE )	37/ 61 ( 60.7)	8.8 ( 5.8, 17.1)	0.63 (0.39, 1.03)	0.0618	
	B-Symptom Weight Loss							0.5535
	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 9.6, NE )	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 6.6, NE )	0.96 (0.36, 2.57)	0.9342	
	no	44/101 ( 43.6)	NE (12.6, NE )	50/ 89 ( 56.2)	15.7 ( 7.4, NE )	0.68 (0.45, 1.02)	0.0592	
	Race Group 2							0.9966
	white	45/108 ( 41.7)	NE (14.0, NE )	55/106 ( 51.9)	16.5 ( 7.7, NE )	0.70 (0.47, 1.04)	0.0732	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 3.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	15.7 ( NE , NE )	0.58 (0.04, 9.30)	0.6949	
	TLS risk category							0.0708
	low	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 3.5, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 7.4, NE )	1.04 (0.28, 3.88)	0.9571	
	medium	36/ 71 ( 50.7)	17.1 ( 9.0, NE )	37/ 74 ( 50.0)	18.3 ( 7.7, NE )	0.93 (0.59, 1.47)	0.7609	
	high	11/ 38 ( 28.9)	NE ( NE , NE )	17/ 28 ( 60.7)	12.7 ( 5.0, NE )	0.36 (0.17, 0.77)	0.0061	
	CIRS-Score							0.9931
	<= 6	10/ 16 ( 62.5)	10.7 ( 3.5, NE )	14/ 18 ( 77.8)	7.9 ( 2.8, 15.7)	0.68 (0.30, 1.54)	0.3361	
	> 6	41/103 ( 39.8)	NE (17.1, NE )	45/ 96 ( 46.9)	28.9 (11.1, NE )	0.75 (0.49, 1.15)	0.1894	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7962
	< 70 mL/min	33/ 66 ( 50.0)	17.1 ( 9.2, NE )	37/ 62 ( 59.7)	12.5 ( 6.1, NE )	0.79 (0.49, 1.26)	0.3182	
	>= 70 mL/min	18/ 53 ( 34.0)	NE ( NE , NE )	20/ 49 ( 40.8)	28.9 (14.8, NE )	0.70 (0.37, 1.33)	0.2803	
	IGVH mutational status							0.0420
	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (12.4, NE )	3/ 3 (100.0)	2.0 ( 1.0, 6.1)	0.00 (0.00, Inf)	0.0101	
	unmutated	49/112 ( 43.8)	NE (12.6, NE )	56/111 ( 50.5)	18.1 (10.0, NE )	0.78 (0.53, 1.15)	0.2169	
	TP53 mutation status							0.9231
	mutated	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 7.4, NE )	8/ 16 ( 50.0)	18.3 ( 6.1, NE )	0.69 (0.25, 1.85)	0.4518	
	unmutated	43/ 99 ( 43.4)	NE (12.6, NE )	51/ 98 ( 52.0)	16.5 ( 7.7, NE )	0.74 (0.50, 1.12)	0.1541	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		G1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.4256
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 2.0, NE )	5/ 11 ( 45.5)	18.3 ( 6.1, NE )	0.75 ( 0.21, 2.63)	0.6513	
	Del (11q)	8/ 27 ( 29.6)	NE (22.9, NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE (11.1, NE )	0.54 ( 0.22, 1.37)	0.1929	
	Trisomy 12	8/ 25 ( 32.0)	NE ( 9.6, NE )	17/ 24 ( 70.8)	8.8 ( 2.5, 18.1)	0.43 ( 0.18, 0.99)	0.0398	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 31 ( 58.1)	10.3 ( 6.7, NE )	12/ 20 ( 60.0)	12.9 ( 2.0, NE )	0.90 ( 0.43, 1.87)	0.7728	
	12/Del(13q)							
	Del (13q)	10/ 19 ( 52.6)	25.9 ( 9.2, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 6.3, NE )	1.25 ( 0.52, 3.00)	0.6295	
	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	12/ 33 ( 36.4)	NE (14.0, NE )	14/ 36 ( 38.9)	NE (11.1, NE )	0.83 ( 0.38, 1.79)	0.6267	0.7604
	> 3.5 mg/L	34/ 79 ( 43.0)	NE (10.5, NE )	42/ 75 ( 56.0)	15.7 ( 7.4, NE )	0.71 ( 0.45, 1.11)	0.1299	
ECOG Performance Status	0	24/ 53 ( 45.3)	NE (10.5, NE )	27/ 52 ( 51.9)	17.1 ( 7.7, NE )	0.79 ( 0.45, 1.36)	0.3874	0.1535
	1	18/ 48 ( 37.5)	NE (12.6, NE )	29/ 53 ( 54.7)	11.1 ( 5.0, NE )	0.55 ( 0.31, 0.99)	0.0448	
	>=2	9/ 18 ( 50.0)	17.1 ( 4.7, NE )	3/ 9 ( 33.3)	28.9 (18.4, NE )	2.01 ( 0.54, 7.47)	0.2855	
	Binet Stage							
Stage A	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.5, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 3.2, NE )	0.87 ( 0.36, 2.11)	0.7632	0.6744	
	19/ 49 ( 38.8)	NE (12.4, NE )	25/ 46 ( 54.3)	15.7 ( 5.8, NE )	0.60 ( 0.33, 1.08)	0.0885		
	21/ 44 ( 47.7)	22.9 ( 9.0, NE )	25/ 47 ( 53.2)	12.7 ( 6.3, NE )	0.84 ( 0.47, 1.49)	0.5441		
Region	Australia/New Zealand/Asia	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 4.5, NE )	13/ 20 ( 65.0)	15.6 ( 6.3, NE )	0.68 ( 0.30, 1.56)	0.3683	0.4105
	Central and Eastern Europe	15/ 37 ( 40.5)	NE (10.9, NE )	13/ 35 ( 37.1)	NE (15.7, NE )	1.07 ( 0.51, 2.26)	0.8478	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	22.9 ( 6.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE )	1.54 ( 0.28, 8.45)	0.6498	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.8, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 5.0, NE )	1.14 ( 0.30, 4.26)	0.8463	
Western Europe	17/ 40 ( 42.5)	NE (10.3, NE )	27/ 42 ( 64.3)	6.6 ( 2.5, 28.9)	0.48 ( 0.26, 0.88)	0.0158		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	29/ 69 ( 42.0)	NE (13.1, NE )	36/ 74 ( 48.6)	18.1 ( 8.8, NE )	0.76 ( 0.47, 1.24)	0.2734	0.6119
	>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 9.0, NE )	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 5.0, NE )	0.93 ( 0.42, 2.05)	0.8558	
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 4.7, NE )	13/ 18 ( 72.2)	11.7 ( 3.2, 28.9)	0.51 ( 0.19, 1.35)	0.1668	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	119 ( 92.2)	126 ( 99.2)
Number of censored subjects, n (%)	10 ( 7.8)	1 ( 0.8)
Odds Ratio	0.094	
95% CI	0.012, 0.749	
P-value	0.0255	
Relative Risk	0.930	
95% CI	0.882, 0.980	
P-value	0.0064	
Risk Difference	-0.070	
95% CI	-0.118, -0.021	
P-value	0.0050	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.1, 1.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Hazard Ratio	0.804	
95% CI	0.620, 1.042	
p-value	0.0372	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	82/	89 ( 92.1)	78/	79 ( 98.7)	0.93 ( 0.87, 1.00)	0.0389	0.8756
>= 75 years	37/	40 ( 92.5)	48/	48 (100.0)	0.93 ( 0.85, 1.01)	0.0833	
Gender							
male	83/	91 ( 91.2)	86/	87 ( 98.9)	0.92 ( 0.86, 0.99)	0.0198	0.5948
female	36/	38 ( 94.7)	40/	40 (100.0)	0.95 ( 0.88, 1.02)	0.1573	
B-Symptom Fever							
yes	4/	4 (100.0)	10/	10 (100.0)	NE		NE
no	115/	125 ( 92.0)	116/	117 ( 99.1)	0.93 ( 0.88, 0.98)	0.0070	
B-Symptom Night Sweat							
yes	50/	60 ( 83.3)	57/	58 ( 98.3)	0.85 ( 0.75, 0.95)	0.0062	NE
no	69/	69 (100.0)	69/	69 (100.0)	NE		
B-Symptom Weight Loss							
yes	18/	21 ( 85.7)	28/	28 (100.0)	0.86 ( 0.72, 1.02)	0.0836	0.2692
no	101/	108 ( 93.5)	98/	99 ( 99.0)	0.94 ( 0.90, 1.00)	0.0372	
Race Group 2							
white	106/	116 ( 91.4)	114/	115 ( 99.1)	0.92 ( 0.87, 0.98)	0.0063	NE
non-white	4/	4 (100.0)	3/	3 (100.0)	NE		
TLS risk category							
low	10/	10 (100.0)	13/	13 (100.0)	NE		0.2243
medium	74/	79 ( 93.7)	80/	81 ( 98.8)	0.95 ( 0.89, 1.01)	0.0956	
high	35/	40 ( 87.5)	33/	33 (100.0)	0.88 ( 0.78, 0.98)	0.0255	
CIRS-Score							
<= 6	16/	16 (100.0)	19/	19 (100.0)	NE		NE
> 6	103/	113 ( 91.2)	107/	108 ( 99.1)	0.92 ( 0.87, 0.98)	0.0067	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	68/	72 ( 94.4)	65/	66 ( 98.5)	0.96 ( 0.90, 1.02)	0.1961	0.2014
>= 70 mL/min	51/	57 ( 89.5)	58/	58 (100.0)	0.89 ( 0.82, 0.98)	0.0144	
IGHV mutational status							
mutated	5/	5 (100.0)	5/	5 (100.0)	NE		NE
unmutated	112/	120 ( 93.3)	121/	122 ( 99.2)	0.94 ( 0.89, 0.99)	0.0183	
TP53 mutation status							
mutated	20/	23 ( 87.0)	19/	19 (100.0)	0.87 ( 0.74, 1.02)	0.0835	0.3409
unmutated	98/	105 ( 93.3)	107/	108 ( 99.1)	0.94 ( 0.89, 0.99)	0.0311	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	14/	17 ( 82.4)	14/	14 (100.0)	0.82 ( 0.66, 1.03)	0.0837	0.0455
Del (11q)	21/	27 ( 77.8)	30/	30 (100.0)	0.78 ( 0.64, 0.95)	0.0146	
Trisomy 12	27/	27 (100.0)	26/	26 (100.0)	NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	34/	34 (100.0)	24/	24 (100.0)	NE		
Del (13q)	20/	21 ( 95.2)	25/	26 ( 96.2)	0.99 ( 0.88, 1.12)	0.8785	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	31/ 35 ( 88.6)	43/ 43 (100.0)		0.89 ( 0.79, 1.00)	0.0456		0.3671
> 3.5 mg/L	79/ 85 ( 92.9)	80/ 81 ( 98.8)		0.94 ( 0.88, 1.00)	0.0604		
ECOG Performance Status							
0	53/ 54 ( 98.1)	58/ 58 (100.0)		0.98 ( 0.95, 1.02)	0.3173		0.0134
1	50/ 56 ( 89.3)	56/ 57 ( 98.2)		0.91 ( 0.82, 1.00)	0.0537		
>=2	16/ 19 ( 84.2)	12/ 12 (100.0)		0.84 ( 0.69, 1.02)	0.0836		
Binet Stage							
Stage A	24/ 27 ( 88.9)	22/ 23 ( 95.7)		0.93 ( 0.79, 1.09)	0.3669		0.4670
Stage B	45/ 52 ( 86.5)	52/ 52 (100.0)		0.87 ( 0.78, 0.96)	0.0082		
Stage C	50/ 50 (100.0)	52/ 52 (100.0)		NE			
Region							
Australia/New Zealand/Asia	23/ 23 (100.0)	22/ 22 (100.0)		NE			0.0255
Central and Eastern Europe	33/ 41 ( 80.5)	38/ 39 ( 97.4)		0.83 ( 0.70, 0.97)	0.0186		
Latin America	8/ 8 (100.0)	7/ 7 (100.0)		NE			
US/Canada/Central America	12/ 12 (100.0)	12/ 12 (100.0)		NE			
Western Europe	43/ 45 ( 95.6)	47/ 47 (100.0)		0.96 ( 0.90, 1.02)	0.1573		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	69/ 77 ( 89.6)	80/ 81 ( 98.8)		0.91 ( 0.84, 0.98)	0.0170		0.3895
>=3 and <6 years	36/ 38 ( 94.7)	26/ 26 (100.0)		0.95 ( 0.88, 1.02)	0.1573		
>= 6 years	14/ 14 (100.0)	20/ 20 (100.0)		NE			

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	64 ( 49.6)	57 ( 44.9)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 50.4)	70 ( 55.1)
Odds Ratio	1.209	
95% CI	0.740, 1.976	
P-value	0.4486	
Relative Risk	1.105	
95% CI	0.853, 1.433	
P-value	0.4493	
Risk Difference	0.047	
95% CI	-0.075, 0.169	
P-value	0.4479	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	3.3 ( 0.7, 6.1)	1.4 ( 0.2, 5.7)
Median (95% CI)	13.9 (10.4, 19.4)	16.1 (11.8, 21.2)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.2, 25.1)	21.2 (16.6, 25.3)
Hazard Ratio	0.993	
95% CI	0.693, 1.423	
p-value	0.9788	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value			
Age							
< 75 years	40/ 89 ( 44.9)	28/ 79 ( 35.4)	1.27 ( 0.87, 1.85)	0.2158		0.3344	
>= 75 years	24/ 40 ( 60.0)	29/ 48 ( 60.4)	0.99 ( 0.71, 1.40)	0.9683			
Gender							
male	46/ 91 ( 50.5)	40/ 87 ( 46.0)	1.10 ( 0.81, 1.49)	0.5427		0.9632	
female	18/ 38 ( 47.4)	17/ 40 ( 42.5)	1.11 ( 0.68, 1.82)	0.6658			
B-Symptom Fever							
yes	2/ 4 ( 50.0)	2/ 10 ( 20.0)	2.50 ( 0.51, 12.14)	0.2557		0.2910	
no	62/125 ( 49.6)	55/117 ( 47.0)	1.06 ( 0.81, 1.37)	0.6872			
B-Symptom Night Sweat							
yes	23/ 60 ( 38.3)	21/ 58 ( 36.2)	1.06 ( 0.66, 1.69)	0.8114		0.7941	
no	41/ 69 ( 59.4)	36/ 69 ( 52.2)	1.14 ( 0.85, 1.53)	0.3930			
B-Symptom Weight Loss							
yes	7/ 21 ( 33.3)	8/ 28 ( 28.6)	1.17 ( 0.50, 2.71)	0.7197		0.8409	
no	57/108 ( 52.8)	49/ 99 ( 49.5)	1.07 ( 0.82, 1.39)	0.6377			
Race Group 2							
white	55/116 ( 47.4)	52/115 ( 45.2)	1.05 ( 0.79, 1.38)	0.7379		0.7113	
non-white	2/ 4 ( 50.0)	1/ 3 ( 33.3)	1.50 ( 0.23, 9.80)	0.6719			
TLS risk category							
low	5/ 10 ( 50.0)	7/ 13 ( 53.8)	0.93 ( 0.42, 2.06)	0.8556		0.8457	
medium	41/ 79 ( 51.9)	38/ 81 ( 46.9)	1.11 ( 0.81, 1.51)	0.5288			
high	18/ 40 ( 45.0)	12/ 33 ( 36.4)	1.24 ( 0.70, 2.18)	0.4611			
CIRS-Score							
<= 6	11/ 16 ( 68.8)	9/ 19 ( 47.4)	1.45 ( 0.81, 2.59)	0.2063		0.3315	
> 6	53/113 ( 46.9)	48/108 ( 44.4)	1.06 ( 0.79, 1.41)	0.7141			
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	42/ 72 ( 58.3)	32/ 66 ( 48.5)	1.20 ( 0.88, 1.65)	0.2516		0.3601	
>= 70 mL/min	22/ 57 ( 38.6)	24/ 58 ( 41.4)	0.93 ( 0.60, 1.46)	0.7609			
IGHV mutational status							
mutated	3/ 5 ( 60.0)	2/ 5 ( 40.0)	1.50 ( 0.41, 5.45)	0.5379		0.6710	
unmutated	61/120 ( 50.8)	55/122 ( 45.1)	1.13 ( 0.87, 1.47)	0.3714			
TP53 mutation status							
mutated	12/ 23 ( 52.2)	7/ 19 ( 36.8)	1.42 ( 0.70, 2.87)	0.3347		0.4395	
unmutated	51/105 ( 48.6)	50/108 ( 46.3)	1.05 ( 0.79, 1.39)	0.7396			
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	7/ 17 ( 41.2)	6/ 14 ( 42.9)	0.96 ( 0.42, 2.20)	0.9247		0.3457	
Del (11q)	11/ 27 ( 40.7)	16/ 30 ( 53.3)	0.76 ( 0.43, 1.34)	0.3500			
Trisomy 12	17/ 27 ( 63.0)	10/ 26 ( 38.5)	1.64 ( 0.93, 2.88)	0.0877			
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 34 ( 52.9)	9/ 24 ( 37.5)	1.41 ( 0.77, 2.59)	0.2647			
Del (13q)	10/ 21 ( 47.6)	13/ 26 ( 50.0)	0.95 ( 0.53, 1.72)	0.8714			

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	15/ 35 ( 42.9)	19/ 43 ( 44.2)		0.97 ( 0.58, 1.61)	0.9064		0.7773
> 3.5 mg/L	40/ 85 ( 47.1)	36/ 81 ( 44.4)		1.06 ( 0.76, 1.48)	0.7357		
ECOG Performance Status							
0	29/ 54 ( 53.7)	26/ 58 ( 44.8)		1.20 ( 0.82, 1.75)	0.3488		0.8111
1	27/ 56 ( 48.2)	27/ 57 ( 47.4)		1.02 ( 0.69, 1.50)	0.9283		
>=2	8/ 19 ( 42.1)	4/ 12 ( 33.3)		1.26 ( 0.48, 3.29)	0.6328		
Binet Stage							
Stage A	11/ 27 ( 40.7)	8/ 23 ( 34.8)		1.17 ( 0.57, 2.41)	0.6674		0.8799
Stage B	25/ 52 ( 48.1)	21/ 52 ( 40.4)		1.19 ( 0.77, 1.84)	0.4316		
Stage C	28/ 50 ( 56.0)	28/ 52 ( 53.8)		1.04 ( 0.73, 1.48)	0.8270		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	13/ 23 ( 56.5)	12/ 22 ( 54.5)		1.04 ( 0.61, 1.75)	0.8940		0.8689
Central and Eastern Europe	15/ 41 ( 36.6)	14/ 39 ( 35.9)		1.02 ( 0.57, 1.82)	0.9490		
Latin America	5/ 8 ( 62.5)	2/ 7 ( 28.6)		2.19 ( 0.60, 7.93)	0.2338		
US/Canada/Central America	6/ 12 ( 50.0)	5/ 12 ( 41.7)		1.20 ( 0.50, 2.88)	0.6835		
Western Europe	25/ 45 ( 55.6)	24/ 47 ( 51.1)		1.09 ( 0.74, 1.60)	0.6661		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	37/ 77 ( 48.1)	33/ 81 ( 40.7)		1.18 ( 0.83, 1.67)	0.3562		0.7196
>=3 and <6 years	21/ 38 ( 55.3)	14/ 26 ( 53.8)		1.03 ( 0.65, 1.62)	0.9112		
>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	10/ 20 ( 50.0)		0.86 ( 0.41, 1.81)	0.6859		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	97 ( 75.2)	96 ( 75.6)
Number of censored subjects, n (%)	32 ( 24.8)	31 ( 24.4)
Odds Ratio	0.979	
95% CI	0.554, 1.729	
P-value	0.9413	
Relative Risk	0.995	
95% CI	0.865, 1.144	
P-value	0.9413	
Risk Difference	-0.004	
95% CI	-0.109, 0.102	
P-value	0.9413	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Median (95% CI)	1.9 ( 0.7, 3.3)	2.2 ( 0.5, 4.4)
75%-ile (95% CI)	12.1 ( 5.6, 13.9)	16.6 ( 6.9, 21.2)
Hazard Ratio	1.018	
95% CI	0.767, 1.353	
p-value	0.8807	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	65/ 89 ( 73.0)	54/ 79 ( 68.4)		1.07 ( 0.88, 1.30)	0.5081		0.2436
>= 75 years	32/ 40 ( 80.0)	42/ 48 ( 87.5)		0.91 ( 0.76, 1.10)	0.3508		
Gender							
male	69/ 91 ( 75.8)	65/ 87 ( 74.7)		1.01 ( 0.86, 1.20)	0.8636		0.6739
female	28/ 38 ( 73.7)	31/ 40 ( 77.5)		0.95 ( 0.74, 1.22)	0.6956		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	6/ 10 ( 60.0)		1.25 ( 0.59, 2.67)	0.5645		0.5324
no	94/125 ( 75.2)	90/117 ( 76.9)		0.98 ( 0.85, 1.13)	0.7535		
B-Symptom Night Sweat							
yes	39/ 60 ( 65.0)	39/ 58 ( 67.2)		0.97 ( 0.75, 1.25)	0.7970		0.7207
no	58/ 69 ( 84.1)	57/ 69 ( 82.6)		1.02 ( 0.88, 1.18)	0.8194		
B-Symptom Weight Loss							
yes	12/ 21 ( 57.1)	20/ 28 ( 71.4)		0.80 ( 0.52, 1.24)	0.3183		0.2831
no	85/108 ( 78.7)	76/ 99 ( 76.8)		1.03 ( 0.89, 1.19)	0.7384		
Race Group 2							
white	86/116 ( 74.1)	88/115 ( 76.5)		0.97 ( 0.84, 1.12)	0.6744		0.1764
non-white	3/ 4 ( 75.0)	0/ 3 ( 0.0)		5.60 ( 0.39, 79.70)	0.2035		
TLS risk category							
low	7/ 10 ( 70.0)	7/ 13 ( 53.8)		1.30 ( 0.68, 2.48)	0.4264		0.6603
medium	62/ 79 ( 78.5)	66/ 81 ( 81.5)		0.96 ( 0.82, 1.12)	0.6358		
high	28/ 40 ( 70.0)	23/ 33 ( 69.7)		1.00 ( 0.74, 1.36)	0.9776		
CIRS-Score							
<= 6	14/ 16 ( 87.5)	17/ 19 ( 89.5)		0.98 ( 0.77, 1.24)	0.8561		0.8508
> 6	83/113 ( 73.5)	79/108 ( 73.1)		1.00 ( 0.86, 1.18)	0.9594		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	59/ 72 ( 81.9)	52/ 66 ( 78.8)		1.04 ( 0.88, 1.23)	0.6420		0.5083
>= 70 mL/min	38/ 57 ( 66.7)	41/ 58 ( 70.7)		0.94 ( 0.74, 1.21)	0.6424		
IGHV mutational status							
mutated	4/ 5 ( 80.0)	5/ 5 (100.0)		0.80 ( 0.52, 1.24)	0.3183		0.3017
unmutated	91/120 ( 75.8)	91/122 ( 74.6)		1.02 ( 0.88, 1.17)	0.8228		
TP53 mutation status							
mutated	18/ 23 ( 78.3)	16/ 19 ( 84.2)		0.93 ( 0.70, 1.24)	0.6209		0.6493
unmutated	78/105 ( 74.3)	80/108 ( 74.1)		1.00 ( 0.86, 1.18)	0.9719		
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	12/ 17 ( 70.6)	9/ 14 ( 64.3)		1.10 ( 0.67, 1.80)	0.7120		0.9567
Del (11q)	18/ 27 ( 66.7)	22/ 30 ( 73.3)		0.91 ( 0.65, 1.28)	0.5861		
Trisomy 12	21/ 27 ( 77.8)	21/ 26 ( 80.8)		0.96 ( 0.73, 1.27)	0.7882		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	28/ 34 ( 82.4)	19/ 24 ( 79.2)		1.04 ( 0.80, 1.35)	0.7640		
Del (13q)	16/ 21 ( 76.2)	19/ 26 ( 73.1)		1.04 ( 0.75, 1.46)	0.8066		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	25/ 35 ( 71.4)	30/ 43 ( 69.8)		1.02 ( 0.77, 1.36)	0.8725		0.7406
> 3.5 mg/L	64/ 85 ( 75.3)	63/ 81 ( 77.8)		0.97 ( 0.82, 1.15)	0.7057		
ECOG Performance Status							
0	42/ 54 ( 77.8)	47/ 58 ( 81.0)		0.96 ( 0.79, 1.16)	0.6710		0.7615
1	44/ 56 ( 78.6)	42/ 57 ( 73.7)		1.07 ( 0.87, 1.31)	0.5428		
>=2	11/ 19 ( 57.9)	7/ 12 ( 58.3)		0.99 ( 0.54, 1.83)	0.9807		
Binet Stage							
Stage A	19/ 27 ( 70.4)	14/ 23 ( 60.9)		1.16 ( 0.77, 1.74)	0.4870		0.7123
Stage B	36/ 52 ( 69.2)	38/ 52 ( 73.1)		0.95 ( 0.74, 1.21)	0.6654		
Stage C	42/ 50 ( 84.0)	44/ 52 ( 84.6)		0.99 ( 0.84, 1.17)	0.9319		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	17/ 23 ( 73.9)	16/ 22 ( 72.7)		1.02 ( 0.71, 1.45)	0.9284		0.4938
Central and Eastern Europe	26/ 41 ( 63.4)	24/ 39 ( 61.5)		1.03 ( 0.73, 1.45)	0.8626		
Latin America	8/ 8 (100.0)	6/ 7 ( 85.7)		1.17 ( 0.86, 1.58)	0.3178		
US/Canada/Central America	10/ 12 ( 83.3)	8/ 12 ( 66.7)		1.25 ( 0.78, 2.01)	0.3555		
Western Europe	36/ 45 ( 80.0)	42/ 47 ( 89.4)		0.90 ( 0.75, 1.07)	0.2185		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	59/ 77 ( 76.6)	62/ 81 ( 76.5)		1.00 ( 0.84, 1.19)	0.9905		0.7946
>=3 and <6 years	28/ 38 ( 73.7)	18/ 26 ( 69.2)		1.06 ( 0.77, 1.46)	0.7017		
>= 6 years	10/ 14 ( 71.4)	16/ 20 ( 80.0)		0.89 ( 0.60, 1.33)	0.5760		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	111 ( 86.0)	116 ( 91.3)
Number of censored subjects, n (%)	18 ( 14.0)	11 ( 8.7)
Odds Ratio	0.595	
95% CI	0.264, 1.294	
P-value	0.1853	
Relative Risk	0.942	
95% CI	0.863, 1.028	
P-value	0.1824	
Risk Difference	-0.053	
95% CI	-0.130, 0.024	
P-value	0.1794	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( 0.0, 0.1)	0.0 ( 0.0, 0.1)
75%-ile (95% CI)	1.2 ( 0.4, 5.1)	0.5 ( 0.2, 3.3)
Hazard Ratio	0.863	
95% CI	0.662, 1.124	
p-value	0.2350	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	75/ 89 ( 84.3)	72/ 79 ( 91.1)		0.92 ( 0.83, 1.04)	0.1743		0.4985
>= 75 years	36/ 40 ( 90.0)	44/ 48 ( 91.7)		0.98 ( 0.86, 1.12)	0.7883		
Gender							
male	78/ 91 ( 85.7)	79/ 87 ( 90.8)		0.94 ( 0.85, 1.05)	0.2918		0.9543
female	33/ 38 ( 86.8)	37/ 40 ( 92.5)		0.94 ( 0.81, 1.09)	0.4157		
B-Symptom Fever							
yes	4/ 4 (100.0)	8/ 10 ( 80.0)		1.25 ( 0.92, 1.70)	0.1582		0.0677
no	107/125 ( 85.6)	108/117 ( 92.3)		0.93 ( 0.85, 1.01)	0.0963		
B-Symptom Night Sweat							
yes	45/ 60 ( 75.0)	50/ 58 ( 86.2)		0.87 ( 0.73, 1.04)	0.1267		0.0667
no	66/ 69 ( 95.7)	66/ 69 ( 95.7)		1.00 ( 0.93, 1.07)	1.0000		
B-Symptom Weight Loss							
yes	16/ 21 ( 76.2)	25/ 28 ( 89.3)		0.85 ( 0.65, 1.12)	0.2519		0.4187
no	95/108 ( 88.0)	91/ 99 ( 91.9)		0.96 ( 0.87, 1.05)	0.3433		
Race Group 2							
white	100/116 ( 86.2)	105/115 ( 91.3)		0.94 ( 0.86, 1.04)	0.2214		0.4311
non-white	3/ 4 ( 75.0)	3/ 3 (100.0)		0.75 ( 0.43, 1.32)	0.3190		
TLS risk category							
low	10/ 10 (100.0)	12/ 13 ( 92.3)		1.08 ( 0.93, 1.27)	0.3174		0.1564
medium	68/ 79 ( 86.1)	73/ 81 ( 90.1)		0.96 ( 0.85, 1.07)	0.4307		
high	33/ 40 ( 82.5)	31/ 33 ( 93.9)		0.88 ( 0.74, 1.04)	0.1275		
CIRS-Score							
<= 6	16/ 16 (100.0)	18/ 19 ( 94.7)		1.06 ( 0.95, 1.17)	0.3174		0.0369
> 6	95/113 ( 84.1)	98/108 ( 90.7)		0.93 ( 0.84, 1.02)	0.1359		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	65/ 72 ( 90.3)	59/ 66 ( 89.4)		1.01 ( 0.90, 1.13)	0.8639		0.0991
>= 70 mL/min	46/ 57 ( 80.7)	54/ 58 ( 93.1)		0.87 ( 0.75, 1.00)	0.0533		
IGHV mutational status							
mutated	4/ 5 ( 80.0)	5/ 5 (100.0)		0.80 ( 0.52, 1.24)	0.3183		0.4195
unmutated	105/120 ( 87.5)	111/122 ( 91.0)		0.96 ( 0.88, 1.05)	0.3830		
TP53 mutation status							
mutated	19/ 23 ( 82.6)	18/ 19 ( 94.7)		0.87 ( 0.70, 1.08)	0.2126		0.4494
unmutated	91/105 ( 86.7)	98/108 ( 90.7)		0.96 ( 0.87, 1.05)	0.3494		
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	14/ 17 ( 82.4)	13/ 14 ( 92.9)		0.89 ( 0.68, 1.15)	0.3722		0.0379
Del (11q)	18/ 27 ( 66.7)	29/ 30 ( 96.7)		0.69 ( 0.52, 0.91)	0.0081		
Trisomy 12	25/ 27 ( 92.6)	24/ 26 ( 92.3)		1.00 ( 0.86, 1.17)	0.9687		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	31/ 34 ( 91.2)	20/ 24 ( 83.3)		1.09 ( 0.89, 1.35)	0.3949		
Del (13q)	20/ 21 ( 95.2)	23/ 26 ( 88.5)		1.08 ( 0.91, 1.27)	0.3908		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	29/ 35 ( 82.9)		39/ 43 ( 90.7)		0.91 ( 0.76, 1.09)	0.3209	0.6810
> 3.5 mg/L	75/ 85 ( 88.2)		75/ 81 ( 92.6)		0.95 ( 0.86, 1.05)	0.3404	
ECOG Performance Status							
0	52/ 54 ( 96.3)		55/ 58 ( 94.8)		1.02 ( 0.94, 1.10)	0.7054	0.1378
1	43/ 56 ( 76.8)		50/ 57 ( 87.7)		0.88 ( 0.74, 1.04)	0.1331	
>=2	16/ 19 ( 84.2)		11/ 12 ( 91.7)		0.92 ( 0.71, 1.19)	0.5206	
Binet Stage							
Stage A	22/ 27 ( 81.5)		22/ 23 ( 95.7)		0.85 ( 0.70, 1.04)	0.1158	0.2027
Stage B	42/ 52 ( 80.8)		46/ 52 ( 88.5)		0.91 ( 0.77, 1.08)	0.2799	
Stage C	47/ 50 ( 94.0)		48/ 52 ( 92.3)		1.02 ( 0.92, 1.13)	0.7349	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	23/ 23 (100.0)		22/ 22 (100.0)		NE		0.4026
Central and Eastern Europe	28/ 41 ( 68.3)		32/ 39 ( 82.1)		0.83 ( 0.64, 1.07)	0.1584	
Latin America	8/ 8 (100.0)		7/ 7 (100.0)		NE		
US/Canada/Central America	11/ 12 ( 91.7)		11/ 12 ( 91.7)		1.00 ( 0.79, 1.27)	1.0000	
Western Europe	41/ 45 ( 91.1)		44/ 47 ( 93.6)		0.97 ( 0.86, 1.10)	0.6520	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	62/ 77 ( 80.5)		70/ 81 ( 86.4)		0.93 ( 0.81, 1.07)	0.3212	0.8613
>=3 and <6 years	35/ 38 ( 92.1)		26/ 26 (100.0)		0.92 ( 0.84, 1.01)	0.0834	
>= 6 years	14/ 14 (100.0)		20/ 20 (100.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	20 ( 15.5)	22 ( 17.3)
Number of censored subjects, n (%)	109 ( 84.5)	105 ( 82.7)
Odds Ratio	0.876	
95% CI	0.452, 1.698	
P-value	0.6945	
Relative Risk	0.895	
95% CI	0.514, 1.557	
P-value	0.6946	
Risk Difference	-0.018	
95% CI	-0.109, 0.073	
P-value	0.6944	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.888	
95% CI	0.485, 1.628	
p-value	0.7020	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	9/ 89 ( 10.1)	6/ 79 ( 7.6)		1.33 ( 0.50, 3.57)	0.5699		0.4220
>= 75 years	11/ 40 ( 27.5)	16/ 48 ( 33.3)		0.83 ( 0.43, 1.57)	0.5575		
Gender							
male	12/ 91 ( 13.2)	16/ 87 ( 18.4)		0.72 ( 0.36, 1.43)	0.3436		0.2654
female	8/ 38 ( 21.1)	6/ 40 ( 15.0)		1.40 ( 0.54, 3.67)	0.4893		
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	1/ 10 ( 10.0)		0.73 ( 0.04, 15.04)	0.8405		0.9007
no	20/125 ( 16.0)	21/117 ( 17.9)		0.89 ( 0.51, 1.56)	0.6865		
B-Symptom Night Sweat							
yes	4/ 60 ( 6.7)	7/ 58 ( 12.1)		0.55 ( 0.17, 1.79)	0.3219		0.3294
no	16/ 69 ( 23.2)	15/ 69 ( 21.7)		1.07 ( 0.57, 1.98)	0.8384		
B-Symptom Weight Loss							
yes	1/ 21 ( 4.8)	4/ 28 ( 14.3)		0.33 ( 0.04, 2.77)	0.3091		0.3384
no	19/108 ( 17.6)	18/ 99 ( 18.2)		0.97 ( 0.54, 1.74)	0.9120		
Race Group 2							
white	19/116 ( 16.4)	19/115 ( 16.5)		0.99 ( 0.55, 1.77)	0.9767		0.3853
non-white	0/ 4 ( 0.0)	1/ 3 ( 33.3)		0.27 ( 0.01, 4.93)	0.3747		
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)	5/ 13 ( 38.5)		0.26 ( 0.04, 1.89)	0.1829		0.2375
medium	12/ 79 ( 15.2)	14/ 81 ( 17.3)		0.88 ( 0.43, 1.78)	0.7199		
high	7/ 40 ( 17.5)	3/ 33 ( 9.1)		1.93 ( 0.54, 6.87)	0.3127		
CIRS-Score							
<= 6	3/ 16 ( 18.8)	1/ 19 ( 5.3)		3.56 ( 0.41, 30.99)	0.2497		0.1799
> 6	17/113 ( 15.0)	21/108 ( 19.4)		0.77 ( 0.43, 1.39)	0.3880		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	14/ 72 ( 19.4)	13/ 66 ( 19.7)		0.99 ( 0.50, 1.94)	0.9702		0.5326
>= 70 mL/min	6/ 57 ( 10.5)	9/ 58 ( 15.5)		0.68 ( 0.26, 1.78)	0.4311		
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)	1/ 5 ( 20.0)		0.33 ( 0.02, 6.65)	0.4720		0.4910
unmutated	20/120 ( 16.7)	21/122 ( 17.2)		0.97 ( 0.55, 1.69)	0.9098		
TP53 mutation status							
mutated	1/ 23 ( 4.3)	4/ 19 ( 21.1)		0.21 ( 0.03, 1.70)	0.1420		0.1471
unmutated	18/105 ( 17.1)	18/108 ( 16.7)		1.03 ( 0.57, 1.87)	0.9261		
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	1/ 17 ( 5.9)	4/ 14 ( 28.6)		0.21 ( 0.03, 1.64)	0.1353		0.1819
Del (11q)	2/ 27 ( 7.4)	5/ 30 ( 16.7)		0.44 ( 0.09, 2.10)	0.3068		
Trisomy 12	4/ 27 ( 14.8)	4/ 26 ( 15.4)		0.96 ( 0.27, 3.45)	0.9538		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	6/ 34 ( 17.6)	5/ 24 ( 20.8)		0.85 ( 0.29, 2.46)	0.7601		
Del (13q)	7/ 21 ( 33.3)	3/ 26 ( 11.5)		2.89 ( 0.85, 9.83)	0.0894		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	4/ 35 ( 11.4)	5/ 43 ( 11.6)		0.98 ( 0.29, 3.39)	0.9781		0.6751
> 3.5 mg/L	13/ 85 ( 15.3)	17/ 81 ( 21.0)		0.73 ( 0.38, 1.40)	0.3436		
ECOG Performance Status							
0	8/ 54 ( 14.8)	8/ 58 ( 13.8)		1.07 ( 0.43, 2.66)	0.8773		0.2407
1	12/ 56 ( 21.4)	11/ 57 ( 19.3)		1.11 ( 0.53, 2.30)	0.7787		
>=2	0/ 19 ( 0.0)	3/ 12 ( 25.0)		0.09 ( 0.01, 1.65)	0.1058		
Binet Stage							
Stage A	1/ 27 ( 3.7)	2/ 23 ( 8.7)		0.43 ( 0.04, 4.40)	0.4738		0.5840
Stage B	8/ 52 ( 15.4)	6/ 52 ( 11.5)		1.33 ( 0.50, 3.57)	0.5675		
Stage C	11/ 50 ( 22.0)	14/ 52 ( 26.9)		0.82 ( 0.41, 1.63)	0.5649		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 23 ( 8.7)	5/ 22 ( 22.7)		0.38 ( 0.08, 1.77)	0.2191		0.0669
Central and Eastern Europe	10/ 41 ( 24.4)	1/ 39 ( 2.6)		9.51 ( 1.28, 70.87)	0.0279		
Latin America	1/ 8 ( 12.5)	1/ 7 ( 14.3)		0.88 ( 0.07, 11.54)	0.9192		
US/Canada/Central America	1/ 12 ( 8.3)	3/ 12 ( 25.0)		0.33 ( 0.04, 2.77)	0.3091		
Western Europe	6/ 45 ( 13.3)	12/ 47 ( 25.5)		0.52 ( 0.21, 1.27)	0.1528		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	10/ 77 ( 13.0)	11/ 81 ( 13.6)		0.96 ( 0.43, 2.12)	0.9126		0.4452
>=3 and <6 years	7/ 38 ( 18.4)	3/ 26 ( 11.5)		1.60 ( 0.45, 5.61)	0.4658		
>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	8/ 20 ( 40.0)		0.54 ( 0.17, 1.67)	0.2822		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 3.1)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	125 ( 96.9)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	0.374	
95% CI	0.114, 1.227	
P-value	0.1047	
Relative Risk	0.394	
95% CI	0.127, 1.223	
P-value	0.1070	
Risk Difference	-0.048	
95% CI	-0.103, 0.008	
P-value	0.0923	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.389	
95% CI	0.122, 1.239	
p-value	0.0972	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	2/ 89 ( 2.2)		4/ 79 ( 5.1)		0.44 ( 0.08, 2.36)	0.3404	0.9286
>= 75 years	2/ 40 ( 5.0)		6/ 48 ( 12.5)		0.40 ( 0.09, 1.87)	0.2449	
Gender							
male	2/ 91 ( 2.2)		8/ 87 ( 9.2)		0.24 ( 0.05, 1.09)	0.0652	0.2316
female	2/ 38 ( 5.3)		2/ 40 ( 5.0)		1.05 ( 0.16, 7.10)	0.9580	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 10 ( 10.0)		0.73 ( 0.04, 15.04)	0.8405	0.7309
no	4/125 ( 3.2)		9/117 ( 7.7)		0.42 ( 0.13, 1.31)	0.1351	
B-Symptom Night Sweat							
yes	1/ 60 ( 1.7)		2/ 58 ( 3.4)		0.48 ( 0.05, 5.19)	0.5482	0.8538
no	3/ 69 ( 4.3)		8/ 69 ( 11.6)		0.38 ( 0.10, 1.35)	0.1344	
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/ 21 ( 0.0)		2/ 28 ( 7.1)		0.26 ( 0.01, 5.22)	0.3814	0.7337
no	4/108 ( 3.7)		8/ 99 ( 8.1)		0.46 ( 0.14, 1.48)	0.1908	
Race Group 2							
white	3/116 ( 2.6)		8/115 ( 7.0)		0.37 ( 0.10, 1.37)	0.1362	0.8385
non-white	0/ 4 ( 0.0)		1/ 3 ( 33.3)		0.27 ( 0.01, 4.93)	0.3747	
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)		4/ 13 ( 30.8)		0.33 ( 0.04, 2.48)	0.2779	0.9436
medium	2/ 79 ( 2.5)		4/ 81 ( 4.9)		0.51 ( 0.10, 2.72)	0.4326	
high	1/ 40 ( 2.5)		2/ 33 ( 6.1)		0.41 ( 0.04, 4.35)	0.4613	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 16 ( 6.3)		1/ 19 ( 5.3)		1.19 ( 0.08, 17.51)	0.9004	0.3863
> 6	3/113 ( 2.7)		9/108 ( 8.3)		0.32 ( 0.09, 1.15)	0.0798	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	2/ 72 ( 2.8)		6/ 66 ( 9.1)		0.31 ( 0.06, 1.46)	0.1376	0.6608
>= 70 mL/min	2/ 57 ( 3.5)		4/ 58 ( 6.9)		0.51 ( 0.10, 2.67)	0.4243	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)		0/ 5 ( 0.0)		NE		NE
unmutated	4/120 ( 3.3)		10/122 ( 8.2)		0.41 ( 0.13, 1.26)	0.1192	
TP53 mutation status							
mutated	1/ 23 ( 4.3)		1/ 19 ( 5.3)		0.83 ( 0.06, 12.35)	0.8899	0.5640
unmutated	3/105 ( 2.9)		9/108 ( 8.3)		0.34 ( 0.10, 1.23)	0.1009	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	1/ 17 ( 5.9)		1/ 14 ( 7.1)		0.82 ( 0.06, 12.01)	0.8871	0.6452
Del (11q)	0/ 27 ( 0.0)		3/ 30 ( 10.0)		0.16 ( 0.01, 2.93)	0.2156	
Trisomy 12	2/ 27 ( 7.4)		1/ 26 ( 3.8)		1.93 ( 0.19, 19.98)	0.5829	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 34 ( 2.9)		3/ 24 ( 12.5)		0.24 ( 0.03, 2.13)	0.1978	
Del (13q)	0/ 21 ( 0.0)		1/ 26 ( 3.8)		0.41 ( 0.02, 9.55)	0.5782	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	0/ 35 ( 0.0)		3/ 43 ( 7.0)		0.17 ( 0.01, 3.27)	0.2431	0.5992
> 3.5 mg/L	3/ 85 ( 3.5)		7/ 81 ( 8.6)		0.41 ( 0.11, 1.53)	0.1829	
ECOG Performance Status							
0	1/ 54 ( 1.9)		4/ 58 ( 6.9)		0.27 ( 0.03, 2.33)	0.2328	0.7333
1	3/ 56 ( 5.4)		5/ 57 ( 8.8)		0.61 ( 0.15, 2.43)	0.4847	
>=2	0/ 19 ( 0.0)		1/ 12 ( 8.3)		0.22 ( 0.01, 4.92)	0.3372	
Binet Stage							
Stage A	0/ 27 ( 0.0)		0/ 23 ( 0.0)		NE		0.7514
Stage B	2/ 52 ( 3.8)		4/ 52 ( 7.7)		0.50 ( 0.10, 2.61)	0.4112	
Stage C	2/ 50 ( 4.0)		6/ 52 ( 11.5)		0.35 ( 0.07, 1.64)	0.1811	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 23 ( 0.0)		2/ 22 ( 9.1)		0.19 ( 0.01, 3.78)	0.2776	0.5449
Central and Eastern Europe	2/ 41 ( 4.9)		0/ 39 ( 0.0)		4.76 ( 0.24, 96.16)	0.3088	
Latin America	0/ 8 ( 0.0)		1/ 7 ( 14.3)		0.30 ( 0.01, 6.29)	0.4353	
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)		2/ 12 ( 16.7)		0.20 ( 0.01, 3.77)	0.2829	
Western Europe	2/ 45 ( 4.4)		5/ 47 ( 10.6)		0.42 ( 0.09, 2.04)	0.2814	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	1/ 77 ( 1.3)		7/ 81 ( 8.6)		0.15 ( 0.02, 1.19)	0.0730	0.3555
>=3 and <6 years	2/ 38 ( 5.3)		2/ 26 ( 7.7)		0.68 ( 0.10, 4.55)	0.6948	
>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)		1/ 20 ( 5.0)		1.43 ( 0.10, 20.97)	0.7947	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochrane's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.398, 3.224	
P-value	0.8144	
Relative Risk	1.125	
95% CI	0.420, 3.011	
P-value	0.8144	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.051, 0.064	
P-value	0.8142	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.7 (13.7, 30.4)	14.8 (14.0, 14.9)
Median (95% CI)	16.7 (16.7, 30.4)	14.9 (14.8, 21.2)
75%-ile (95% CI)	30.4 (16.7, 30.4)	21.2 (14.8, 21.2)
Hazard Ratio	1.011	
95% CI	0.352, 2.903	
p-value	0.9843	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	4/ 89 ( 4.5)		1/ 79 ( 1.3)		3.55 ( 0.41, 31.10)	0.2525	0.2327
>= 75 years	4/ 40 ( 10.0)		6/ 48 ( 12.5)		0.80 ( 0.24, 2.64)	0.7140	
Gender							
male	7/ 91 ( 7.7)		6/ 87 ( 6.9)		1.12 ( 0.39, 3.19)	0.8385	0.9691
female	1/ 38 ( 2.6)		1/ 40 ( 2.5)		1.05 ( 0.07, 16.24)	0.9707	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 10 ( 10.0)		0.73 ( 0.04, 15.04)	0.8405	0.7435
no	8/125 ( 6.4)		6/117 ( 5.1)		1.25 ( 0.45, 3.49)	0.6728	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 60 ( 5.0)		4/ 58 ( 6.9)		0.73 ( 0.17, 3.10)	0.6644	0.4174
no	5/ 69 ( 7.2)		3/ 69 ( 4.3)		1.67 ( 0.41, 6.70)	0.4720	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 21 ( 9.5)		1/ 28 ( 3.6)		2.67 ( 0.26, 27.49)	0.4099	0.4167
no	6/108 ( 5.6)		6/ 99 ( 6.1)		0.92 ( 0.31, 2.75)	0.8766	
Race Group 2							
white	6/116 ( 5.2)		7/115 ( 6.1)		0.85 ( 0.29, 2.45)	0.7633	NE
non-white	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)		1/ 13 ( 7.7)		1.30 ( 0.09, 18.33)	0.8459	0.9354
medium	5/ 79 ( 6.3)		5/ 81 ( 6.2)		1.03 ( 0.31, 3.40)	0.9674	
high	2/ 40 ( 5.0)		1/ 33 ( 3.0)		1.65 ( 0.16, 17.40)	0.6769	
CIRS-Score							
<= 6	2/ 16 ( 12.5)		1/ 19 ( 5.3)		2.38 ( 0.24, 23.84)	0.4623	0.4850
> 6	6/113 ( 5.3)		6/108 ( 5.6)		0.96 ( 0.32, 2.87)	0.9358	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	5/ 72 ( 6.9)		5/ 66 ( 7.6)		0.92 ( 0.28, 3.02)	0.8864	0.6372
>= 70 mL/min	3/ 57 ( 5.3)		2/ 58 ( 3.4)		1.53 ( 0.26, 8.80)	0.6361	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)		0/ 5 ( 0.0)		NE		NE
unmutated	8/120 ( 6.7)		7/122 ( 5.7)		1.16 ( 0.43, 3.10)	0.7647	
TP53 mutation status							
mutated	2/ 23 ( 8.7)		1/ 19 ( 5.3)		1.65 ( 0.16, 16.85)	0.6717	0.6200
unmutated	5/105 ( 4.8)		6/108 ( 5.6)		0.86 ( 0.27, 2.72)	0.7938	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	1/ 17 ( 5.9)		2/ 14 ( 14.3)		0.41 ( 0.04, 4.08)	0.4484	0.7317
Del (11q)	2/ 27 ( 7.4)		2/ 30 ( 6.7)		1.11 ( 0.17, 7.35)	0.9130	
Trisomy 12	0/ 27 ( 0.0)		1/ 26 ( 3.8)		0.32 ( 0.01, 7.55)	0.4810	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 34 ( 11.8)		1/ 24 ( 4.2)		2.82 ( 0.34, 23.71)	0.3391	
Del (13q)	1/ 21 ( 4.8)		1/ 26 ( 3.8)		1.24 ( 0.08, 18.64)	0.8773	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	2/ 35 ( 5.7)		0/ 43 ( 0.0)		6.11 ( 0.30, 123.3)	0.2376	0.2061
> 3.5 mg/L	5/ 85 ( 5.9)		6/ 81 ( 7.4)		0.79 ( 0.25, 2.50)	0.6937	
ECOG Performance Status							
0	3/ 54 ( 5.6)		1/ 58 ( 1.7)		3.22 ( 0.35, 30.04)	0.3043	0.4413
1	4/ 56 ( 7.1)		6/ 57 ( 10.5)		0.68 ( 0.20, 2.28)	0.5300	
>=2	1/ 19 ( 5.3)		0/ 12 ( 0.0)		1.95 ( 0.09, 44.32)	0.6752	
Binet Stage							
Stage A	0/ 27 ( 0.0)		1/ 23 ( 4.3)		0.29 ( 0.01, 6.69)	0.4363	0.5478
Stage B	4/ 52 ( 7.7)		2/ 52 ( 3.8)		2.00 ( 0.38, 10.45)	0.4112	
Stage C	4/ 50 ( 8.0)		4/ 52 ( 7.7)		1.04 ( 0.27, 3.93)	0.9539	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 23 ( 8.7)		1/ 22 ( 4.5)		1.91 ( 0.19, 19.63)	0.5850	0.8863
Central and Eastern Europe	2/ 41 ( 4.9)		2/ 39 ( 5.1)		0.95 ( 0.14, 6.43)	0.9591	
Latin America	0/ 8 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Western Europe	4/ 45 ( 8.9)		4/ 47 ( 8.5)		1.04 ( 0.28, 3.93)	0.9487	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	5/ 77 ( 6.5)		4/ 81 ( 4.9)		1.31 ( 0.37, 4.72)	0.6744	0.8933
>=3 and <6 years	2/ 38 ( 5.3)		1/ 26 ( 3.8)		1.37 ( 0.13, 14.32)	0.7935	
>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)		2/ 20 ( 10.0)		0.71 ( 0.07, 7.13)	0.7744	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	1 ( 0.8)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	128 ( 99.2)	127 (100.0)
Odds Ratio	2.977	
95% CI	0.120, 73.757	
P-value	0.5054	
Relative Risk	2.954	
95% CI	0.121, 71.837	
P-value	0.5059	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.007, 0.023	
P-value	0.3154	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	
95% CI		
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.8.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	1/ 89 ( 1.1)		0/ 79 ( 0.0)		2.67 ( 0.11, 64.54)	0.5463	NE
>= 75 years	0/ 40 ( 0.0)		0/ 48 ( 0.0)		NE		
Gender							
male	1/ 91 ( 1.1)		0/ 87 ( 0.0)		2.87 ( 0.12, 69.50)	0.5168	NE
female	0/ 38 ( 0.0)		0/ 40 ( 0.0)		NE		
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 10 ( 0.0)		NE		NE
no	1/125 ( 0.8)		0/117 ( 0.0)		2.81 ( 0.12, 68.29)	0.5257	
B-Symptom Night Sweat							
yes	1/ 60 ( 1.7)		0/ 58 ( 0.0)		2.90 ( 0.12, 69.81)	0.5115	NE
no	0/ 69 ( 0.0)		0/ 69 ( 0.0)		NE		
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/ 21 ( 0.0)		0/ 28 ( 0.0)		NE		NE
no	1/108 ( 0.9)		0/ 99 ( 0.0)		2.75 ( 0.11, 66.79)	0.5338	
Race Group 2							
white	1/116 ( 0.9)		0/115 ( 0.0)		2.97 ( 0.12, 72.26)	0.5031	NE
non-white	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
TLS risk category							
low	0/ 10 ( 0.0)		0/ 13 ( 0.0)		NE		NE
medium	0/ 79 ( 0.0)		0/ 81 ( 0.0)		NE		
high	1/ 40 ( 2.5)		0/ 33 ( 0.0)		2.49 ( 0.10, 59.12)	0.5729	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 16 ( 0.0)		0/ 19 ( 0.0)		NE		NE
> 6	1/113 ( 0.9)		0/108 ( 0.0)		2.87 ( 0.12, 69.66)	0.5173	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	0/ 72 ( 0.0)		0/ 66 ( 0.0)		NE		NE
>= 70 mL/min	1/ 57 ( 1.8)		0/ 58 ( 0.0)		3.05 ( 0.13, 73.39)	0.4917	
IGVH mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)		0/ 5 ( 0.0)		NE		NE
unmutated	1/120 ( 0.8)		0/122 ( 0.0)		3.05 ( 0.13, 74.13)	0.4934	
TP53 mutation status							
mutated	0/ 23 ( 0.0)		0/ 19 ( 0.0)		NE		NE
unmutated	1/105 ( 1.0)		0/108 ( 0.0)		3.08 ( 0.13, 74.88)	0.4888	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	0/ 17 ( 0.0)		0/ 14 ( 0.0)		NE		NE
Del (11q)	1/ 27 ( 3.7)		0/ 30 ( 0.0)		3.32 ( 0.14, 78.25)	0.4565	
Trisomy 12	0/ 27 ( 0.0)		0/ 26 ( 0.0)		NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 34 ( 0.0)		0/ 24 ( 0.0)		NE		
Del (13q)	0/ 21 ( 0.0)		0/ 26 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.8.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	0/ 35 ( 0.0)		0/ 43 ( 0.0)		NE		NE
> 3.5 mg/L	1/ 85 ( 1.2)		0/ 81 ( 0.0)		2.86 ( 0.12, 69.22)	0.5180	
ECOG Performance Status							
0	1/ 54 ( 1.9)		0/ 58 ( 0.0)		3.22 ( 0.13, 77.34)	0.4712	NE
1	0/ 56 ( 0.0)		0/ 57 ( 0.0)		NE		
>=2	0/ 19 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Binet Stage							
Stage A	0/ 27 ( 0.0)		0/ 23 ( 0.0)		NE		NE
Stage B	1/ 52 ( 1.9)		0/ 52 ( 0.0)		3.00 ( 0.13, 71.99)	0.4980	
Stage C	0/ 50 ( 0.0)		0/ 52 ( 0.0)		NE		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 23 ( 0.0)		0/ 22 ( 0.0)		NE		NE
Central and Eastern Europe	1/ 41 ( 2.4)		0/ 39 ( 0.0)		2.86 ( 0.12, 68.10)	0.5164	
Latin America	0/ 8 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Western Europe	0/ 45 ( 0.0)		0/ 47 ( 0.0)		NE		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	1/ 77 ( 1.3)		0/ 81 ( 0.0)		3.15 ( 0.13, 76.26)	0.4797	NE
>=3 and <6 years	0/ 38 ( 0.0)		0/ 26 ( 0.0)		NE		
>= 6 years	0/ 14 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	69 ( 53.5)	66 ( 52.0)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 46.5)	61 ( 48.0)
Odds Ratio	1.063	
95% CI	0.651, 1.736	
P-value	0.8076	
Relative Risk	1.029	
95% CI	0.816, 1.298	
P-value	0.8076	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.107, 0.138	
P-value	0.8076	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.9 ( 0.9, 2.6)	2.8 ( 1.4, 4.6)
Median (95% CI)	5.6 ( 3.7, NE )	7.7 ( 6.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.131	
95% CI	0.807, 1.586	
p-value	0.4800	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	45/ 89 ( 50.6)		42/ 79 ( 53.2)		0.95 ( 0.71, 1.27)	0.7358	0.3408
>= 75 years	24/ 40 ( 60.0)		24/ 48 ( 50.0)		1.20 ( 0.82, 1.75)	0.3464	
Gender							
male	49/ 91 ( 53.8)		43/ 87 ( 49.4)		1.09 ( 0.82, 1.45)	0.5561	0.4888
female	20/ 38 ( 52.6)		23/ 40 ( 57.5)		0.92 ( 0.61, 1.37)	0.6666	
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)		4/ 10 ( 40.0)		1.88 ( 0.73, 4.83)	0.1931	0.2037
no	66/125 ( 52.8)		62/117 ( 53.0)		1.00 ( 0.79, 1.26)	0.9762	
B-Symptom Night Sweat							
yes	27/ 60 ( 45.0)		27/ 58 ( 46.6)		0.97 ( 0.65, 1.43)	0.8657	0.6581
no	42/ 69 ( 60.9)		39/ 69 ( 56.5)		1.08 ( 0.81, 1.43)	0.6044	
B-Symptom Weight Loss							
yes	7/ 21 ( 33.3)		14/ 28 ( 50.0)		0.67 ( 0.33, 1.35)	0.2625	0.1937
no	62/108 ( 57.4)		52/ 99 ( 52.5)		1.09 ( 0.85, 1.40)	0.4823	
Race Group 2							
white	63/116 ( 54.3)		62/115 ( 53.9)		1.01 ( 0.79, 1.28)	0.9517	0.5581
non-white	1/ 4 ( 25.0)		0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565	
TLS risk category							
low	5/ 10 ( 50.0)		3/ 13 ( 23.1)		2.17 ( 0.67, 6.98)	0.1953	0.4219
medium	44/ 79 ( 55.7)		46/ 81 ( 56.8)		0.98 ( 0.75, 1.29)	0.8891	
high	20/ 40 ( 50.0)		17/ 33 ( 51.5)		0.97 ( 0.62, 1.53)	0.8973	
CIRS-Score							
<= 6	10/ 16 ( 62.5)		14/ 19 ( 73.7)		0.85 ( 0.53, 1.35)	0.4878	0.3619
> 6	59/113 ( 52.2)		52/108 ( 48.1)		1.08 ( 0.83, 1.41)	0.5466	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	44/ 72 ( 61.1)		35/ 66 ( 53.0)		1.15 ( 0.86, 1.54)	0.3418	0.2115
>= 70 mL/min	25/ 57 ( 43.9)		30/ 58 ( 51.7)		0.85 ( 0.58, 1.25)	0.4009	
IGHV mutational status							
mutated	1/ 5 ( 20.0)		3/ 5 ( 60.0)		0.33 ( 0.05, 2.21)	0.2555	0.2305
unmutated	66/120 ( 55.0)		63/122 ( 51.6)		1.07 ( 0.84, 1.35)	0.6005	
TP53 mutation status							
mutated	10/ 23 ( 43.5)		10/ 19 ( 52.6)		0.83 ( 0.44, 1.55)	0.5533	0.4629
unmutated	58/105 ( 55.2)		56/108 ( 51.9)		1.07 ( 0.83, 1.37)	0.6204	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	9/ 17 ( 52.9)		6/ 14 ( 42.9)		1.24 ( 0.58, 2.62)	0.5822	0.9124
Del (11q)	13/ 27 ( 48.1)		12/ 30 ( 40.0)		1.20 ( 0.67, 2.17)	0.5363	
Trisomy 12	16/ 27 ( 59.3)		16/ 26 ( 61.5)		0.96 ( 0.62, 1.49)	0.8653	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 34 ( 58.8)		15/ 24 ( 62.5)		0.94 ( 0.62, 1.43)	0.7765	
Del (13q)	10/ 21 ( 47.6)		14/ 26 ( 53.8)		0.88 ( 0.50, 1.57)	0.6740	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	17/ 35 ( 48.6)		17/ 43 ( 39.5)		1.23 ( 0.74, 2.03)	0.4223	0.3785
> 3.5 mg/L	47/ 85 ( 55.3)		47/ 81 ( 58.0)		0.95 ( 0.73, 1.24)	0.7226	
ECOG Performance Status							
0	30/ 54 ( 55.6)		31/ 58 ( 53.4)		1.04 ( 0.74, 1.46)	0.8228	0.2662
1	34/ 56 ( 60.7)		29/ 57 ( 50.9)		1.19 ( 0.86, 1.66)	0.2950	
>=2	5/ 19 ( 26.3)		6/ 12 ( 50.0)		0.53 ( 0.21, 1.35)	0.1814	
Binet Stage							
Stage A	15/ 27 ( 55.6)		7/ 23 ( 30.4)		1.83 ( 0.90, 3.69)	0.0938	0.2055
Stage B	22/ 52 ( 42.3)		24/ 52 ( 46.2)		0.92 ( 0.59, 1.41)	0.6932	
Stage C	32/ 50 ( 64.0)		35/ 52 ( 67.3)		0.95 ( 0.72, 1.26)	0.7255	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	13/ 23 ( 56.5)		9/ 22 ( 40.9)		1.38 ( 0.75, 2.56)	0.3045	0.6435
Central and Eastern Europe	20/ 41 ( 48.8)		17/ 39 ( 43.6)		1.12 ( 0.70, 1.80)	0.6426	
Latin America	5/ 8 ( 62.5)		6/ 7 ( 85.7)		0.73 ( 0.39, 1.35)	0.3150	
US/Canada/Central America	7/ 12 ( 58.3)		7/ 12 ( 58.3)		1.00 ( 0.51, 1.97)	1.0000	
Western Europe	24/ 45 ( 53.3)		27/ 47 ( 57.4)		0.93 ( 0.64, 1.34)	0.6921	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	40/ 77 ( 51.9)		44/ 81 ( 54.3)		0.96 ( 0.71, 1.28)	0.7653	0.4334
>=3 and <6 years	21/ 38 ( 55.3)		10/ 26 ( 38.5)		1.44 ( 0.82, 2.53)	0.2079	
>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)		12/ 20 ( 60.0)		0.95 ( 0.53, 1.70)	0.8685	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	16 ( 12.4)	19 ( 15.0)
Number of censored subjects, n (%)	113 ( 87.6)	108 ( 85.0)
Odds Ratio	0.805	
95% CI	0.394, 1.646	
P-value	0.5520	
Relative Risk	0.829	
95% CI	0.447, 1.538	
P-value	0.5523	
Risk Difference	-0.026	
95% CI	-0.110, 0.059	
P-value	0.5515	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.819	
95% CI	0.421, 1.593	
p-value	0.5524	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	11/ 89 ( 12.4)		12/ 79 ( 15.2)		0.81 ( 0.38, 1.74)	0.5949	0.9380
>= 75 years	5/ 40 ( 12.5)		7/ 48 ( 14.6)		0.86 ( 0.29, 2.49)	0.7773	
Gender							
male	10/ 91 ( 11.0)		13/ 87 ( 14.9)		0.74 ( 0.34, 1.59)	0.4342	0.5872
female	6/ 38 ( 15.8)		6/ 40 ( 15.0)		1.05 ( 0.37, 2.98)	0.9231	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		2/ 10 ( 20.0)		0.44 ( 0.03, 7.58)	0.5719	0.6387
no	16/125 ( 12.8)		17/117 ( 14.5)		0.88 ( 0.47, 1.66)	0.6953	
B-Symptom Night Sweat							
yes	6/ 60 ( 10.0)		6/ 58 ( 10.3)		0.97 ( 0.33, 2.83)	0.9506	0.7326
no	10/ 69 ( 14.5)		13/ 69 ( 18.8)		0.77 ( 0.36, 1.63)	0.4952	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 21 ( 9.5)		4/ 28 ( 14.3)		0.67 ( 0.13, 3.30)	0.6195	0.7782
no	14/108 ( 13.0)		15/ 99 ( 15.2)		0.86 ( 0.44, 1.68)	0.6507	
Race Group 2							
white	15/116 ( 12.9)		17/115 ( 14.8)		0.87 ( 0.46, 1.67)	0.6841	NE
non-white	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
TLS risk category							
low	2/ 10 ( 20.0)		3/ 13 ( 23.1)		0.87 ( 0.18, 4.24)	0.8598	0.1432
medium	7/ 79 ( 8.9)		14/ 81 ( 17.3)		0.51 ( 0.22, 1.20)	0.1246	
high	7/ 40 ( 17.5)		2/ 33 ( 6.1)		2.89 ( 0.64, 12.97)	0.1665	
CIRS-Score							
<= 6	4/ 16 ( 25.0)		2/ 19 ( 10.5)		2.38 ( 0.50, 11.32)	0.2777	0.1485
> 6	12/113 ( 10.6)		17/108 ( 15.7)		0.67 ( 0.34, 1.35)	0.2638	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	11/ 72 ( 15.3)		10/ 66 ( 15.2)		1.01 ( 0.46, 2.22)	0.9835	0.3815
>= 70 mL/min	5/ 57 ( 8.8)		9/ 58 ( 15.5)		0.57 ( 0.20, 1.58)	0.2779	
IGHV mutational status							
mutated	1/ 5 ( 20.0)		1/ 5 ( 20.0)		1.00 ( 0.08, 11.93)	1.0000	0.8990
unmutated	15/120 ( 12.5)		18/122 ( 14.8)		0.85 ( 0.45, 1.60)	0.6101	
TP53 mutation status							
mutated	5/ 23 ( 21.7)		2/ 19 ( 10.5)		2.07 ( 0.45, 9.47)	0.3507	0.1862
unmutated	11/105 ( 10.5)		17/108 ( 15.7)		0.67 ( 0.33, 1.35)	0.2605	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	2/ 17 ( 11.8)		3/ 14 ( 21.4)		0.55 ( 0.11, 2.84)	0.4745	0.4388
Del (11q)	3/ 27 ( 11.1)		2/ 30 ( 6.7)		1.67 ( 0.30, 9.23)	0.5587	
Trisomy 12	3/ 27 ( 11.1)		1/ 26 ( 3.8)		2.89 ( 0.32, 26.02)	0.3442	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	3/ 34 ( 8.8)		6/ 24 ( 25.0)		0.35 ( 0.10, 1.27)	0.1118	
Del (13q)	4/ 21 ( 19.0)		7/ 26 ( 26.9)		0.71 ( 0.24, 2.09)	0.5321	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	4/ 35 ( 11.4)	9/ 43 ( 20.9)		0.55 ( 0.18, 1.62)	0.2766		0.3444
> 3.5 mg/L	11/ 85 ( 12.9)	10/ 81 ( 12.3)		1.05 ( 0.47, 2.33)	0.9082		
ECOG Performance Status							
0	7/ 54 ( 13.0)	7/ 58 ( 12.1)		1.07 ( 0.40, 2.86)	0.8863		0.6225
1	8/ 56 ( 14.3)	10/ 57 ( 17.5)		0.81 ( 0.35, 1.91)	0.6371		
>=2	1/ 19 ( 5.3)	2/ 12 ( 16.7)		0.32 ( 0.03, 3.12)	0.3237		
Binet Stage							
Stage A	2/ 27 ( 7.4)	0/ 23 ( 0.0)		4.29 ( 0.22, 84.97)	0.3396		0.4843
Stage B	3/ 52 ( 5.8)	3/ 52 ( 5.8)		1.00 ( 0.21, 4.73)	1.0000		
Stage C	11/ 50 ( 22.0)	16/ 52 ( 30.8)		0.71 ( 0.37, 1.39)	0.3208		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	2/ 22 ( 9.1)		1.91 ( 0.39, 9.41)	0.4250		0.6876
Central and Eastern Europe	3/ 41 ( 7.3)	4/ 39 ( 10.3)		0.71 ( 0.17, 2.99)	0.6438		
Latin America	2/ 8 ( 25.0)	3/ 7 ( 42.9)		0.58 ( 0.13, 2.55)	0.4735		
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)	2/ 12 ( 16.7)		0.20 ( 0.01, 3.77)	0.2829		
Western Europe	7/ 45 ( 15.6)	8/ 47 ( 17.0)		0.91 ( 0.36, 2.31)	0.8492		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	9/ 77 ( 11.7)	12/ 81 ( 14.8)		0.79 ( 0.35, 1.77)	0.5643		0.5428
>=3 and <6 years	6/ 38 ( 15.8)	3/ 26 ( 11.5)		1.37 ( 0.38, 4.99)	0.6345		
>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)	4/ 20 ( 20.0)		0.36 ( 0.04, 2.86)	0.3324		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 14.0)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	111 ( 86.0)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	1.422	
95% CI	0.665, 3.040	
P-value	0.3637	
Relative Risk	1.363	
95% CI	0.698, 2.664	
P-value	0.3648	
Risk Difference	0.037	
95% CI	-0.043, 0.117	
P-value	0.3607	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.6 (13.3, 20.1)	14.0 (13.6, 17.2)
Median (95% CI)	19.4 (16.6, 20.3)	14.8 (14.0, 24.5)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.4, 20.8)	17.2 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	1.055	
95% CI	0.498, 2.235	
p-value	0.9133	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	7/ 89 ( 7.9)	5/ 79 ( 6.3)		1.24 ( 0.41, 3.76)	0.7004		0.6842
>= 75 years	11/ 40 ( 27.5)	8/ 48 ( 16.7)		1.65 ( 0.74, 3.70)	0.2246		
Gender							
male	16/ 91 ( 17.6)	11/ 87 ( 12.6)		1.39 ( 0.68, 2.83)	0.3621		0.7886
female	2/ 38 ( 5.3)	2/ 40 ( 5.0)		1.05 ( 0.16, 7.10)	0.9580		
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	0/ 10 ( 0.0)		6.60 ( 0.32, 135.4)	0.2208		0.2842
no	17/125 ( 13.6)	13/117 ( 11.1)		1.22 ( 0.62, 2.41)	0.5583		
B-Symptom Night Sweat							
yes	5/ 60 ( 8.3)	5/ 58 ( 8.6)		0.97 ( 0.30, 3.16)	0.9553		0.4792
no	13/ 69 ( 18.8)	8/ 69 ( 11.6)		1.63 ( 0.72, 3.67)	0.2430		
B-Symptom Weight Loss							
yes	4/ 21 ( 19.0)	3/ 28 ( 10.7)		1.78 ( 0.44, 7.11)	0.4158		0.6865
no	14/108 ( 13.0)	10/ 99 ( 10.1)		1.28 ( 0.60, 2.76)	0.5224		
Race Group 2							
white	13/116 ( 11.2)	13/115 ( 11.3)		0.99 ( 0.48, 2.05)	0.9813		NE
non-white	0/ 4 ( 0.0)	0/ 3 ( 0.0)		NE			
TLS risk category							
low	2/ 10 ( 20.0)	1/ 13 ( 7.7)		2.60 ( 0.27, 24.78)	0.4061		0.2193
medium	13/ 79 ( 16.5)	7/ 81 ( 8.6)		1.90 ( 0.80, 4.52)	0.1445		
high	3/ 40 ( 7.5)	5/ 33 ( 15.2)		0.50 ( 0.13, 1.92)	0.3091		
CIRS-Score							
<= 6	4/ 16 ( 25.0)	1/ 19 ( 5.3)		4.75 ( 0.59, 38.32)	0.1436		0.1962
> 6	14/113 ( 12.4)	12/108 ( 11.1)		1.12 ( 0.54, 2.30)	0.7683		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	15/ 72 ( 20.8)	6/ 66 ( 9.1)		2.29 ( 0.94, 5.56)	0.0665		0.0388
>= 70 mL/min	3/ 57 ( 5.3)	7/ 58 ( 12.1)		0.44 ( 0.12, 1.60)	0.2116		
IGHV mutational status							
mutated	2/ 5 ( 40.0)	0/ 5 ( 0.0)		5.00 ( 0.30, 83.69)	0.2629		0.3228
unmutated	15/120 ( 12.5)	13/122 ( 10.7)		1.17 ( 0.58, 2.36)	0.6543		
TP53 mutation status							
mutated	5/ 23 ( 21.7)	0/ 19 ( 0.0)		9.17 ( 0.54, 155.9)	0.1254		0.1124
unmutated	12/105 ( 11.4)	13/108 ( 12.0)		0.95 ( 0.45, 1.98)	0.8903		
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	3/ 17 ( 17.6)	0/ 14 ( 0.0)		5.83 ( 0.33, 104.2)	0.2305		0.2263
Del (11q)	2/ 27 ( 7.4)	5/ 30 ( 16.7)		0.44 ( 0.09, 2.10)	0.3068		
Trisomy 12	1/ 27 ( 3.7)	3/ 26 ( 11.5)		0.32 ( 0.04, 2.89)	0.3110		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	8/ 34 ( 23.5)	3/ 24 ( 12.5)		1.88 ( 0.56, 6.37)	0.3094		
Del (13q)	3/ 21 ( 14.3)	1/ 26 ( 3.8)		3.71 ( 0.42, 33.15)	0.2400		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	1/ 35 ( 2.9)		3/ 43 ( 7.0)		0.41 ( 0.04, 3.77)	0.4303	0.2927
> 3.5 mg/L	15/ 85 ( 17.6)		10/ 81 ( 12.3)		1.43 ( 0.68, 3.00)	0.3440	
ECOG Performance Status							
0	10/ 54 ( 18.5)		7/ 58 ( 12.1)		1.53 ( 0.63, 3.74)	0.3468	0.9492
1	6/ 56 ( 10.7)		5/ 57 ( 8.8)		1.22 ( 0.40, 3.77)	0.7282	
>=2	2/ 19 ( 10.5)		1/ 12 ( 8.3)		1.26 ( 0.13, 12.46)	0.8415	
Binet Stage							
Stage A	2/ 27 ( 7.4)		2/ 23 ( 8.7)		0.85 ( 0.13, 5.58)	0.8672	0.8643
Stage B	9/ 52 ( 17.3)		6/ 52 ( 11.5)		1.50 ( 0.58, 3.91)	0.4072	
Stage C	7/ 50 ( 14.0)		5/ 52 ( 9.6)		1.46 ( 0.49, 4.29)	0.4954	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	7/ 23 ( 30.4)		4/ 22 ( 18.2)		1.67 ( 0.57, 4.93)	0.3501	0.7133
Central and Eastern Europe	0/ 41 ( 0.0)		1/ 39 ( 2.6)		0.32 ( 0.01, 7.57)	0.4782	
Latin America	0/ 8 ( 0.0)		1/ 7 ( 14.3)		0.30 ( 0.01, 6.29)	0.4353	
US/Canada/Central America	2/ 12 ( 16.7)		1/ 12 ( 8.3)		2.00 ( 0.21, 19.23)	0.5483	
Western Europe	9/ 45 ( 20.0)		6/ 47 ( 12.8)		1.57 ( 0.61, 4.05)	0.3536	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	9/ 77 ( 11.7)		5/ 81 ( 6.2)		1.89 ( 0.66, 5.40)	0.2324	0.6357
>=3 and <6 years	6/ 38 ( 15.8)		3/ 26 ( 11.5)		1.37 ( 0.38, 4.99)	0.6345	
>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)		5/ 20 ( 25.0)		0.86 ( 0.24, 3.02)	0.8102	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.12  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 22.5)	22 ( 17.3)
Number of censored subjects, n (%)	100 ( 77.5)	105 ( 82.7)
Odds Ratio	1.384	
95% CI	0.746, 2.568	
P-value	0.3027	
Relative Risk	1.298	
95% CI	0.789, 2.133	
P-value	0.3041	
Risk Difference	0.052	
95% CI	-0.046, 0.149	
P-value	0.3002	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	13.9 (12.3, 20.3)	13.3 (13.3, 21.2)
Median (95% CI)	18.3 (17.5, 25.1)	14.8 (13.3, 21.2)
75%-ile (95% CI)	21.4 (18.3, 25.6)	21.2 (14.8, 21.2)
Hazard Ratio	0.991	
95% CI	0.556, 1.769	
p-value	0.9751	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.12.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	18/ 89 ( 20.2)		10/ 79 ( 12.7)		1.60 ( 0.78, 3.25)	0.1966	0.4623
>= 75 years	11/ 40 ( 27.5)		12/ 48 ( 25.0)		1.10 ( 0.54, 2.22)	0.7903	
Gender							
male	21/ 91 ( 23.1)		14/ 87 ( 16.1)		1.43 ( 0.78, 2.64)	0.2460	0.5692
female	8/ 38 ( 21.1)		8/ 40 ( 20.0)		1.05 ( 0.44, 2.52)	0.9084	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 10 ( 10.0)		0.73 ( 0.04, 15.04)	0.8405	0.7161
no	29/125 ( 23.2)		21/117 ( 17.9)		1.29 ( 0.78, 2.13)	0.3162	
B-Symptom Night Sweat							
yes	8/ 60 ( 13.3)		8/ 58 ( 13.8)		0.97 ( 0.39, 2.40)	0.9419	0.4265
no	21/ 69 ( 30.4)		14/ 69 ( 20.3)		1.50 ( 0.83, 2.70)	0.1767	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)		4/ 28 ( 14.3)		1.00 ( 0.25, 4.00)	1.0000	0.7111
no	26/108 ( 24.1)		18/ 99 ( 18.2)		1.32 ( 0.78, 2.26)	0.3042	
Race Group 2							
white	26/116 ( 22.4)		21/115 ( 18.3)		1.23 ( 0.73, 2.05)	0.4345	0.6564
non-white	1/ 4 ( 25.0)		0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565	
TLS risk category							
low	4/ 10 ( 40.0)		4/ 13 ( 30.8)		1.30 ( 0.43, 3.96)	0.6444	0.6137
medium	15/ 79 ( 19.0)		14/ 81 ( 17.3)		1.10 ( 0.57, 2.12)	0.7799	
high	10/ 40 ( 25.0)		4/ 33 ( 12.1)		2.06 ( 0.71, 5.98)	0.1824	
CIRS-Score							
<= 6	7/ 16 ( 43.8)		4/ 19 ( 21.1)		2.08 ( 0.74, 5.84)	0.1651	0.3369
> 6	22/113 ( 19.5)		18/108 ( 16.7)		1.17 ( 0.66, 2.05)	0.5894	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	20/ 72 ( 27.8)		14/ 66 ( 21.2)		1.31 ( 0.72, 2.38)	0.3750	0.8038
>= 70 mL/min	9/ 57 ( 15.8)		8/ 58 ( 13.8)		1.14 ( 0.48, 2.76)	0.7632	
IGHV mutational status							
mutated	1/ 5 ( 20.0)		1/ 5 ( 20.0)		1.00 ( 0.08, 11.93)	1.0000	0.8137
unmutated	28/120 ( 23.3)		21/122 ( 17.2)		1.36 ( 0.82, 2.25)	0.2392	
TP53 mutation status							
mutated	8/ 23 ( 34.8)		5/ 19 ( 26.3)		1.32 ( 0.52, 3.38)	0.5599	0.8756
unmutated	20/105 ( 19.0)		17/108 ( 15.7)		1.21 ( 0.67, 2.18)	0.5251	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	5/ 17 ( 29.4)		2/ 14 ( 14.3)		2.06 ( 0.47, 9.04)	0.3387	0.7338
Del (11q)	5/ 27 ( 18.5)		5/ 30 ( 16.7)		1.11 ( 0.36, 3.42)	0.8544	
Trisomy 12	6/ 27 ( 22.2)		2/ 26 ( 7.7)		2.89 ( 0.64, 13.04)	0.1677	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 34 ( 20.6)		5/ 24 ( 20.8)		0.99 ( 0.36, 2.75)	0.9819	
Del (13q)	5/ 21 ( 23.8)		6/ 26 ( 23.1)		1.03 ( 0.37, 2.91)	0.9530	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.12.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	9/ 35 ( 25.7)		4/ 43 ( 9.3)		2.76 ( 0.93, 8.22)	0.0675	0.0626
> 3.5 mg/L	15/ 85 ( 17.6)		17/ 81 ( 21.0)		0.84 ( 0.45, 1.57)	0.5861	
ECOG Performance Status							
0	14/ 54 ( 25.9)		9/ 58 ( 15.5)		1.67 ( 0.79, 3.54)	0.1803	0.1587
1	10/ 56 ( 17.9)		13/ 57 ( 22.8)		0.78 ( 0.37, 1.64)	0.5155	
>=2	5/ 19 ( 26.3)		0/ 12 ( 0.0)		7.15 ( 0.43, 118.7)	0.1700	
Binet Stage							
Stage A	5/ 27 ( 18.5)		1/ 23 ( 4.3)		4.26 ( 0.54, 33.88)	0.1708	0.3196
Stage B	11/ 52 ( 21.2)		7/ 52 ( 13.5)		1.57 ( 0.66, 3.74)	0.3064	
Stage C	13/ 50 ( 26.0)		14/ 52 ( 26.9)		0.97 ( 0.51, 1.85)	0.9159	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	7/ 23 ( 30.4)		5/ 22 ( 22.7)		1.34 ( 0.50, 3.60)	0.5622	0.9236
Central and Eastern Europe	8/ 41 ( 19.5)		5/ 39 ( 12.8)		1.52 ( 0.54, 4.25)	0.4232	
Latin America	3/ 8 ( 37.5)		1/ 7 ( 14.3)		2.63 ( 0.35, 19.85)	0.3498	
US/Canada/Central America	2/ 12 ( 16.7)		2/ 12 ( 16.7)		1.00 ( 0.17, 5.98)	1.0000	
Western Europe	9/ 45 ( 20.0)		9/ 47 ( 19.1)		1.04 ( 0.46, 2.39)	0.9181	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	18/ 77 ( 23.4)		14/ 81 ( 17.3)		1.35 ( 0.72, 2.53)	0.3436	0.9237
>=3 and <6 years	9/ 38 ( 23.7)		5/ 26 ( 19.2)		1.23 ( 0.47, 3.26)	0.6747	
>= 6 years	2/ 14 ( 14.3)		3/ 20 ( 15.0)		0.95 ( 0.18, 4.98)	0.9539	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.13  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	31 ( 24.0)	20 ( 15.7)
Number of censored subjects, n (%)	98 ( 76.0)	107 ( 84.3)
Odds Ratio	1.692	
95% CI	0.906, 3.163	
P-value	0.0992	
Relative Risk	1.526	
95% CI	0.920, 2.531	
P-value	0.1016	
Risk Difference	0.083	
95% CI	-0.014, 0.180	
P-value	0.0949	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	13.9 (10.4, 19.2)	21.2 ( NE , NE )
Median (95% CI)	19.2 (13.9, 21.4)	21.2 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	21.4 (17.5, 25.1)	21.2 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.289	
95% CI	0.724, 2.295	
p-value	0.3886	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.13.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	18/ 89 ( 20.2)	8/ 79 ( 10.1)		2.00 ( 0.92, 4.34)	0.0805		0.4051
>= 75 years	13/ 40 ( 32.5)	12/ 48 ( 25.0)		1.30 ( 0.67, 2.52)	0.4380		
Gender							
male	23/ 91 ( 25.3)	15/ 87 ( 17.2)		1.47 ( 0.82, 2.62)	0.1964		0.8173
female	8/ 38 ( 21.1)	5/ 40 ( 12.5)		1.68 ( 0.60, 4.70)	0.3190		
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	1/ 10 ( 10.0)		0.73 ( 0.04, 15.04)	0.8405		0.6382
no	31/125 ( 24.8)	19/117 ( 16.2)		1.53 ( 0.91, 2.55)	0.1053		
B-Symptom Night Sweat							
yes	7/ 60 ( 11.7)	7/ 58 ( 12.1)		0.97 ( 0.36, 2.58)	0.9461		0.2675
no	24/ 69 ( 34.8)	13/ 69 ( 18.8)		1.85 ( 1.03, 3.32)	0.0405		
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)	3/ 28 ( 10.7)		1.33 ( 0.30, 5.96)	0.7064		0.8782
no	28/108 ( 25.9)	17/ 99 ( 17.2)		1.51 ( 0.88, 2.58)	0.1330		
Race Group 2							
white	28/116 ( 24.1)	19/115 ( 16.5)		1.46 ( 0.87, 2.46)	0.1549		0.5845
non-white	1/ 4 ( 25.0)	1/ 3 ( 33.3)		0.75 ( 0.07, 7.73)	0.8090		
TLS risk category							
low	4/ 10 ( 40.0)	5/ 13 ( 38.5)		1.04 ( 0.37, 2.90)	0.9402		0.5733
medium	16/ 79 ( 20.3)	11/ 81 ( 13.6)		1.49 ( 0.74, 3.01)	0.2647		
high	11/ 40 ( 27.5)	4/ 33 ( 12.1)		2.27 ( 0.80, 6.47)	0.1253		
CIRS-Score							
<= 6	7/ 16 ( 43.8)	3/ 19 ( 15.8)		2.77 ( 0.85, 9.00)	0.0899		0.2799
> 6	24/113 ( 21.2)	17/108 ( 15.7)		1.35 ( 0.77, 2.37)	0.2966		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	21/ 72 ( 29.2)	13/ 66 ( 19.7)		1.48 ( 0.81, 2.71)	0.2040		0.9732
>= 70 mL/min	10/ 57 ( 17.5)	7/ 58 ( 12.1)		1.45 ( 0.59, 3.55)	0.4122		
IGHV mutational status							
mutated	2/ 5 ( 40.0)	1/ 5 ( 20.0)		2.00 ( 0.26, 15.62)	0.5087		0.8145
unmutated	29/120 ( 24.2)	19/122 ( 15.6)		1.55 ( 0.92, 2.61)	0.0982		
TP53 mutation status							
mutated	8/ 23 ( 34.8)	4/ 19 ( 21.1)		1.65 ( 0.59, 4.65)	0.3417		0.7977
unmutated	22/105 ( 21.0)	16/108 ( 14.8)		1.41 ( 0.79, 2.54)	0.2457		
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	5/ 17 ( 29.4)	1/ 14 ( 7.1)		4.12 ( 0.54, 31.26)	0.1712		0.4751
Del (11q)	5/ 27 ( 18.5)	7/ 30 ( 23.3)		0.79 ( 0.29, 2.21)	0.6580		
Trisomy 12	6/ 27 ( 22.2)	3/ 26 ( 11.5)		1.93 ( 0.54, 6.91)	0.3144		
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 34 ( 23.5)	2/ 24 ( 8.3)		2.82 ( 0.66, 12.14)	0.1631		
Del (13q)	6/ 21 ( 28.6)	6/ 26 ( 23.1)		1.24 ( 0.47, 3.28)	0.6675		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.13.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	8/ 35 ( 22.9)		5/ 43 ( 11.6)		1.97 ( 0.71, 5.48)	0.1960	0.3894
> 3.5 mg/L	17/ 85 ( 20.0)		14/ 81 ( 17.3)		1.16 ( 0.61, 2.19)	0.6542	
ECOG Performance Status							
0	15/ 54 ( 27.8)		9/ 58 ( 15.5)		1.79 ( 0.86, 3.75)	0.1223	0.2893
1	11/ 56 ( 19.6)		11/ 57 ( 19.3)		1.02 ( 0.48, 2.15)	0.9631	
>=2	5/ 19 ( 26.3)		0/ 12 ( 0.0)		7.15 ( 0.43, 118.7)	0.1700	
Binet Stage							
Stage A	4/ 27 ( 14.8)		2/ 23 ( 8.7)		1.70 ( 0.34, 8.47)	0.5149	0.8202
Stage B	13/ 52 ( 25.0)		7/ 52 ( 13.5)		1.86 ( 0.81, 4.28)	0.1460	
Stage C	14/ 50 ( 28.0)		11/ 52 ( 21.2)		1.32 ( 0.67, 2.63)	0.4242	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	8/ 23 ( 34.8)		4/ 22 ( 18.2)		1.91 ( 0.67, 5.46)	0.2252	0.9380
Central and Eastern Europe	8/ 41 ( 19.5)		5/ 39 ( 12.8)		1.52 ( 0.54, 4.25)	0.4232	
Latin America	3/ 8 ( 37.5)		1/ 7 ( 14.3)		2.63 ( 0.35, 19.85)	0.3498	
US/Canada/Central America	2/ 12 ( 16.7)		2/ 12 ( 16.7)		1.00 ( 0.17, 5.98)	1.0000	
Western Europe	10/ 45 ( 22.2)		8/ 47 ( 17.0)		1.31 ( 0.57, 3.01)	0.5314	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	18/ 77 ( 23.4)		13/ 81 ( 16.0)		1.46 ( 0.77, 2.77)	0.2506	0.9979
>=3 and <6 years	11/ 38 ( 28.9)		5/ 26 ( 19.2)		1.51 ( 0.59, 3.82)	0.3898	
>= 6 years	2/ 14 ( 14.3)		2/ 20 ( 10.0)		1.43 ( 0.23, 8.97)	0.7036	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.14  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)
Number of censored subjects, n (%)	127 ( 98.4)	126 ( 99.2)
Odds Ratio	1.984	
95% CI	0.178, 22.161	
P-value	0.5778	
Relative Risk	1.969	
95% CI	0.181, 21.444	
P-value	0.5781	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.019, 0.034	
P-value	0.5694	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.974	
95% CI	0.179, 21.768	
p-value	0.5714	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.14.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	1/ 89 ( 1.1)		0/ 79 ( 0.0)		2.67 ( 0.11, 64.54)	0.5463	0.7085
>= 75 years	1/ 40 ( 2.5)		1/ 48 ( 2.1)		1.20 ( 0.08, 18.58)	0.8962	
Gender							
male	2/ 91 ( 2.2)		0/ 87 ( 0.0)		4.78 ( 0.23, 98.22)	0.3102	0.2414
female	0/ 38 ( 0.0)		1/ 40 ( 2.5)		0.35 ( 0.01, 8.35)	0.5168	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 10 ( 0.0)		NE		NE
no	2/125 ( 1.6)		1/117 ( 0.9)		1.87 ( 0.17, 20.37)	0.6067	
B-Symptom Night Sweat							
yes	0/ 60 ( 0.0)		0/ 58 ( 0.0)		NE		NE
no	2/ 69 ( 2.9)		1/ 69 ( 1.4)		2.00 ( 0.19, 21.55)	0.5677	
B-Symptom Weight Loss							
yes	1/ 21 ( 4.8)		1/ 28 ( 3.6)		1.33 ( 0.09, 20.11)	0.8354	0.7332
no	1/108 ( 0.9)		0/ 99 ( 0.0)		2.75 ( 0.11, 66.79)	0.5338	
Race Group 2							
white	1/116 ( 0.9)		1/115 ( 0.9)		0.99 ( 0.06, 15.66)	0.9951	NE
non-white	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)		0/ 13 ( 0.0)		3.82 ( 0.17, 84.90)	0.3972	0.4404
medium	1/ 79 ( 1.3)		0/ 81 ( 0.0)		3.08 ( 0.13, 74.37)	0.4895	
high	0/ 40 ( 0.0)		1/ 33 ( 3.0)		0.28 ( 0.01, 6.57)	0.4263	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 16 ( 6.3)		1/ 19 ( 5.3)		1.19 ( 0.08, 17.51)	0.9004	0.6771
> 6	1/113 ( 0.9)		0/108 ( 0.0)		2.87 ( 0.12, 69.66)	0.5173	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	2/ 72 ( 2.8)		1/ 66 ( 1.5)		1.83 ( 0.17, 19.75)	0.6172	NE
>= 70 mL/min	0/ 57 ( 0.0)		0/ 58 ( 0.0)		NE		
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)		0/ 5 ( 0.0)		NE		NE
unmutated	2/120 ( 1.7)		1/122 ( 0.8)		2.03 ( 0.19, 22.13)	0.5601	
TP53 mutation status							
mutated	0/ 23 ( 0.0)		1/ 19 ( 5.3)		0.28 ( 0.01, 6.45)	0.4247	0.1892
unmutated	2/105 ( 1.9)		0/108 ( 0.0)		5.14 ( 0.25, 105.8)	0.2887	
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	0/ 17 ( 0.0)		1/ 14 ( 7.1)		0.28 ( 0.01, 6.33)	0.4220	0.4678
Del (11q)	1/ 27 ( 3.7)		0/ 30 ( 0.0)		3.32 ( 0.14, 78.25)	0.4565	
Trisomy 12	1/ 27 ( 3.7)		0/ 26 ( 0.0)		2.89 ( 0.12, 67.96)	0.5095	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 34 ( 0.0)		0/ 24 ( 0.0)		NE		
Del (13q)	0/ 21 ( 0.0)		0/ 26 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.14.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							NE
<= 3.5 mg/L	0/ 35 ( 0.0)		0/ 43 ( 0.0)		NE		
> 3.5 mg/L	1/ 85 ( 1.2)		1/ 81 ( 1.2)		0.95 ( 0.06, 14.98)	0.9726	
ECOG Performance Status							0.5900
0	1/ 54 ( 1.9)		0/ 58 ( 0.0)		3.22 ( 0.13, 77.34)	0.4712	
1	1/ 56 ( 1.8)		1/ 57 ( 1.8)		1.02 ( 0.07, 15.88)	0.9899	
>=2	0/ 19 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Binet Stage							0.6197
Stage A	0/ 27 ( 0.0)		0/ 23 ( 0.0)		NE		
Stage B	1/ 52 ( 1.9)		0/ 52 ( 0.0)		3.00 ( 0.13, 71.99)	0.4980	
Stage C	1/ 50 ( 2.0)		1/ 52 ( 1.9)		1.04 ( 0.07, 16.18)	0.9777	
Region							0.5760
Australia/New Zealand/Asia	0/ 23 ( 0.0)		0/ 22 ( 0.0)		NE		
Central and Eastern Europe	1/ 41 ( 2.4)		1/ 39 ( 2.6)		0.95 ( 0.06, 14.69)	0.9714	
Latin America	0/ 8 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Western Europe	1/ 45 ( 2.2)		0/ 47 ( 0.0)		3.13 ( 0.13, 74.90)	0.4811	
Time from first diagnosis to randomisation							NE
< 3 years	2/ 77 ( 2.6)		1/ 81 ( 1.2)		2.10 ( 0.19, 22.73)	0.5402	
>=3 and <6 years	0/ 38 ( 0.0)		0/ 26 ( 0.0)		NE		
>= 6 years	0/ 14 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.15  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.983	
95% CI	0.437, 2.211	
P-value	0.9665	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.475, 2.040	
P-value	0.9665	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.076, 0.072	
P-value	0.9665	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.996	
95% CI	0.462, 2.149	
p-value	0.9769	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.15.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	8/ 89 ( 9.0)	6/ 79 ( 7.6)		1.18 ( 0.43, 3.26)	0.7447		0.6676
>= 75 years	5/ 40 ( 12.5)	7/ 48 ( 14.6)		0.86 ( 0.29, 2.49)	0.7773		
Gender							
male	8/ 91 ( 8.8)	13/ 87 ( 14.9)		0.59 ( 0.26, 1.35)	0.2105		0.0374
female	5/ 38 ( 13.2)	0/ 40 ( 0.0)		11.56 ( 0.66, 202.3)	0.0936		
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	1/ 10 ( 10.0)		0.73 ( 0.04, 15.04)	0.8405		0.8379
no	13/125 ( 10.4)	12/117 ( 10.3)		1.01 ( 0.48, 2.13)	0.9707		
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 60 ( 5.0)	4/ 58 ( 6.9)		0.73 ( 0.17, 3.10)	0.6644		0.6173
no	10/ 69 ( 14.5)	9/ 69 ( 13.0)		1.11 ( 0.48, 2.56)	0.8050		
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)	1/ 28 ( 3.6)		4.00 ( 0.45, 35.79)	0.2150		0.1621
no	10/108 ( 9.3)	12/ 99 ( 12.1)		0.76 ( 0.35, 1.69)	0.5060		
Race Group 2							
white	11/116 ( 9.5)	11/115 ( 9.6)		0.99 ( 0.45, 2.20)	0.9830		0.5656
non-white	1/ 4 ( 25.0)	0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565		
TLS risk category							
low	0/ 10 ( 0.0)	2/ 13 ( 15.4)		0.25 ( 0.01, 4.78)	0.3604		0.1050
medium	12/ 79 ( 15.2)	7/ 81 ( 8.6)		1.76 ( 0.73, 4.23)	0.2086		
high	1/ 40 ( 2.5)	4/ 33 ( 12.1)		0.21 ( 0.02, 1.76)	0.1487		
CIRS-Score							
<= 6	1/ 16 ( 6.3)	0/ 19 ( 0.0)		3.53 ( 0.15, 81.11)	0.4304		0.3969
> 6	12/113 ( 10.6)	13/108 ( 12.0)		0.88 ( 0.42, 1.85)	0.7396		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	6/ 72 ( 8.3)	7/ 66 ( 10.6)		0.79 ( 0.28, 2.22)	0.6488		0.4380
>= 70 mL/min	7/ 57 ( 12.3)	5/ 58 ( 8.6)		1.42 ( 0.48, 4.23)	0.5238		
IGHV mutational status							
mutated	2/ 5 ( 40.0)	2/ 5 ( 40.0)		1.00 ( 0.22, 4.56)	1.0000		0.9848
unmutated	11/120 ( 9.2)	11/122 ( 9.0)		1.02 ( 0.46, 2.26)	0.9676		
TP53 mutation status							
mutated	2/ 23 ( 8.7)	2/ 19 ( 10.5)		0.83 ( 0.13, 5.32)	0.8407		0.8319
unmutated	11/105 ( 10.5)	11/108 ( 10.2)		1.03 ( 0.47, 2.27)	0.9444		
Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							
Del (17p)	1/ 17 ( 5.9)	1/ 14 ( 7.1)		0.82 ( 0.06, 12.01)	0.8871		0.2956
Del (11q)	0/ 27 ( 0.0)	3/ 30 ( 10.0)		0.16 ( 0.01, 2.93)	0.2156		
Trisomy 12	4/ 27 ( 14.8)	6/ 26 ( 23.1)		0.64 ( 0.20, 2.02)	0.4480		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/ 34 ( 14.7)	1/ 24 ( 4.2)		3.53 ( 0.44, 28.32)	0.2353		
Del (13q)	3/ 21 ( 14.3)	1/ 26 ( 3.8)		3.71 ( 0.42, 33.15)	0.2400		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.15.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	4/ 35 ( 11.4)		6/ 43 ( 14.0)		0.82 ( 0.25, 2.68)	0.7410	0.7149
> 3.5 mg/L	8/ 85 ( 9.4)		7/ 81 ( 8.6)		1.09 ( 0.41, 2.87)	0.8628	
ECOG Performance Status							
0	5/ 54 ( 9.3)		7/ 58 ( 12.1)		0.77 ( 0.26, 2.27)	0.6325	0.7740
1	7/ 56 ( 12.5)		6/ 57 ( 10.5)		1.19 ( 0.43, 3.31)	0.7427	
>=2	1/ 19 ( 5.3)		0/ 12 ( 0.0)		1.95 ( 0.09, 44.32)	0.6752	
Binet Stage							
Stage A	1/ 27 ( 3.7)		2/ 23 ( 8.7)		0.43 ( 0.04, 4.40)	0.4738	0.5698
Stage B	6/ 52 ( 11.5)		7/ 52 ( 13.5)		0.86 ( 0.31, 2.38)	0.7672	
Stage C	6/ 50 ( 12.0)		4/ 52 ( 7.7)		1.56 ( 0.47, 5.20)	0.4692	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	1/ 23 ( 4.3)		2/ 22 ( 9.1)		0.48 ( 0.05, 4.91)	0.5346	0.8050
Central and Eastern Europe	3/ 41 ( 7.3)		1/ 39 ( 2.6)		2.85 ( 0.31, 26.28)	0.3546	
Latin America	1/ 8 ( 12.5)		1/ 7 ( 14.3)		0.88 ( 0.07, 11.54)	0.9192	
US/Canada/Central America	1/ 12 ( 8.3)		2/ 12 ( 16.7)		0.50 ( 0.05, 4.81)	0.5483	
Western Europe	7/ 45 ( 15.6)		7/ 47 ( 14.9)		1.04 ( 0.40, 2.74)	0.9296	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	11/ 77 ( 14.3)		9/ 81 ( 11.1)		1.29 ( 0.56, 2.93)	0.5499	0.4992
>=3 and <6 years	2/ 38 ( 5.3)		3/ 26 ( 11.5)		0.46 ( 0.08, 2.54)	0.3706	
>= 6 years	0/ 14 ( 0.0)		1/ 20 ( 5.0)		0.47 ( 0.02, 10.69)	0.6333	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	90 ( 69.8)	79 ( 62.2)
Number of censored subjects, n (%)	39 ( 30.2)	48 ( 37.8)
Odds Ratio	1.402	
95% CI	0.834, 2.357	
P-value	0.2022	
Relative Risk	1.122	
95% CI	0.940, 1.339	
P-value	0.2036	
Risk Difference	0.076	
95% CI	-0.040, 0.191	
P-value	0.2002	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.2, 0.5)	0.1 ( 0.1, 0.3)
Median (95% CI)	1.9 ( 1.0, 2.8)	3.9 ( 1.9, 7.1)
75%-ile (95% CI)	12.4 ( 5.6, NE )	14.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.181	
95% CI	0.871, 1.601	
p-value	0.2665	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	23 ( 17.8)	24 ( 18.9)
Number of censored subjects, n (%)	106 ( 82.2)	103 ( 81.1)
Odds Ratio	0.931	
95% CI	0.494, 1.754	
P-value	0.8253	
Relative Risk	0.943	
95% CI	0.563, 1.582	
P-value	0.8253	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.106, 0.084	
P-value	0.8253	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.8 (12.4, NE )	NE (10.2, NE )
Median (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.900	
95% CI	0.508, 1.596	
p-value	0.7230	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	73 ( 56.6)	67 ( 52.8)
Number of censored subjects, n (%)	56 ( 43.4)	60 ( 47.2)
Odds Ratio	1.167	
95% CI	0.713, 1.910	
P-value	0.5380	
Relative Risk	1.073	
95% CI	0.858, 1.341	
P-value	0.5384	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.084, 0.160	
P-value	0.5376	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.6 ( 0.9, 2.5)	1.9 ( 0.7, 3.7)
Median (95% CI)	5.1 ( 3.4, 9.3)	7.1 ( 4.6, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.140	
95% CI	0.818, 1.590	
p-value	0.4408	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	28 ( 21.7)	33 ( 26.0)
Number of censored subjects, n (%)	101 ( 78.3)	94 ( 74.0)
Odds Ratio	0.790	
95% CI	0.444, 1.406	
P-value	0.4222	
Relative Risk	0.835	
95% CI	0.538, 1.297	
P-value	0.4228	
Risk Difference	-0.043	
95% CI	-0.147, 0.062	
P-value	0.4214	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.6 ( 2.1, NE )	3.4 ( 0.1, NE )
Median (95% CI)	NE (13.6, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.764	
95% CI	0.461, 1.268	
p-value	0.3076	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 13.2)	15 ( 11.8)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.8)	112 ( 88.2)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.540, 2.380	
P-value	0.7410	
Relative Risk	1.116	
95% CI	0.583, 2.137	
P-value	0.7410	
Risk Difference	0.014	
95% CI	-0.067, 0.095	
P-value	0.7407	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.0 (12.7, 30.4)	14.9 (14.9, 16.1)
Median (95% CI)	30.4 (14.0, 30.4)	15.0 (14.9, 21.2)
75%-ile (95% CI)	30.4 (14.0, 30.4)	16.1 (15.0, 21.2)
Hazard Ratio	1.149	
95% CI	0.562, 2.348	
p-value	0.7067	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Eye disorders		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	2.260	
95% CI	0.831, 6.145	
P-value	0.1101	
Relative Risk	2.133	
95% CI	0.837, 5.438	
P-value	0.1126	
Risk Difference	0.054	
95% CI	-0.010, 0.117	
P-value	0.0996	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.155	
95% CI	0.819, 5.672	
p-value	0.1108	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	66 ( 51.2)	54 ( 42.5)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 48.8)	73 ( 57.5)
Odds Ratio	1.416	
95% CI	0.865, 2.318	
P-value	0.1664	
Relative Risk	1.203	
95% CI	0.925, 1.566	
P-value	0.1683	
Risk Difference	0.086	
95% CI	-0.035, 0.208	
P-value	0.1643	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.0 ( 0.7, 3.6)	1.9 ( 0.3, 4.3)
Median (95% CI)	10.1 ( 6.0, NE )	30.3 ( 8.0, 30.3)
75%-ile (95% CI)	13.4 (13.4, NE )	30.3 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.253	
95% CI	0.873, 1.799	
p-value	0.2110	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation		
Number of subjects with events, n (%)	14 ( 10.9)	11 ( 8.7)
Number of censored subjects, n (%)	115 ( 89.1)	116 ( 91.3)
Odds Ratio	1.284	
95% CI	0.559, 2.946	
P-value	0.5556	
Relative Risk	1.253	
95% CI	0.591, 2.655	
P-value	0.5560	
Risk Difference	0.022	
95% CI	-0.051, 0.095	
P-value	0.5543	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.210	
95% CI	0.549, 2.668	
p-value	0.6345	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea		
Number of subjects with events, n (%)	35 ( 27.1)	21 ( 16.5)
Number of censored subjects, n (%)	94 ( 72.9)	106 ( 83.5)
Odds Ratio	1.879	
95% CI	1.023, 3.452	
P-value	0.0420	
Relative Risk	1.641	
95% CI	1.013, 2.658	
P-value	0.0442	
Risk Difference	0.106	
95% CI	0.006, 0.206	
P-value	0.0384	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	9.7 ( 4.6, NE )	NE (10.8, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.739	
95% CI	1.012, 2.988	
p-value	0.0424	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea		
Number of subjects with events, n (%)	25 ( 19.4)	25 ( 19.7)
Number of censored subjects, n (%)	104 ( 80.6)	102 ( 80.3)
Odds Ratio	0.981	
95% CI	0.529, 1.820	
P-value	0.9509	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.599, 1.619	
P-value	0.9509	
Risk Difference	-0.003	
95% CI	-0.100, 0.094	
P-value	0.9509	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 6.0, NE )	NE ( 4.2, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.947	
95% CI	0.544, 1.649	
p-value	0.8587	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	11 ( 8.7)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	116 ( 91.3)
Odds Ratio	0.791	
95% CI	0.316, 1.979	
P-value	0.6162	
Relative Risk	0.805	
95% CI	0.346, 1.877	
P-value	0.6164	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.083, 0.049	
P-value	0.6156	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.775	
95% CI	0.321, 1.873	
p-value	0.5694	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	65 ( 50.4)	53 ( 41.7)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 49.6)	74 ( 58.3)
Odds Ratio	1.418	
95% CI	0.866, 2.323	
P-value	0.1654	
Relative Risk	1.207	
95% CI	0.924, 1.578	
P-value	0.1673	
Risk Difference	0.087	
95% CI	-0.035, 0.208	
P-value	0.1632	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 0.1, 2.2)	0.5 ( 0.1, 2.8)
Median (95% CI)	10.6 ( 5.1, 16.2)	22.7 ( 6.8, 22.7)
75%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.245	
95% CI	0.864, 1.793	
p-value	0.2276	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 13.2)	16 ( 12.6)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.8)	111 ( 87.4)
Odds Ratio	1.053	
95% CI	0.507, 2.188	
P-value	0.8899	
Relative Risk	1.046	
95% CI	0.553, 1.978	
P-value	0.8899	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.076, 0.088	
P-value	0.8899	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.065	
95% CI	0.538, 2.108	
p-value	0.8564	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Oedema peripheral		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	8 ( 6.3)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	119 ( 93.7)
Odds Ratio	1.526	
95% CI	0.602, 3.868	
P-value	0.3735	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.625, 3.491	
P-value	0.3745	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.036, 0.096	
P-value	0.3693	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.474	
95% CI	0.602, 3.605	
p-value	0.3931	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia		
Number of subjects with events, n (%)	27 ( 20.9)	18 ( 14.2)
Number of censored subjects, n (%)	102 ( 79.1)	109 ( 85.8)
Odds Ratio	1.603	
95% CI	0.833, 3.085	
P-value	0.1578	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.857, 2.544	
P-value	0.1600	
Risk Difference	0.068	
95% CI	-0.025, 0.160	
P-value	0.1535	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 4.8, NE )	22.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.606	
95% CI	0.875, 2.947	
p-value	0.1220	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	70 ( 54.3)	67 ( 52.8)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 45.7)	60 ( 47.2)
Odds Ratio	1.062	
95% CI	0.650, 1.737	
P-value	0.8089	
Relative Risk	1.029	
95% CI	0.819, 1.293	
P-value	0.8090	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.107, 0.137	
P-value	0.8089	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	2.1 ( 0.8, 3.6)	2.0 ( 1.3, 4.4)
Median (95% CI)	9.8 ( 6.3, 19.2)	9.9 ( 6.2, NE )
75%-ile (95% CI)	19.2 (17.5, 21.4)	13.3 (13.3, NE )
Hazard Ratio	0.994	
95% CI	0.709, 1.396	
p-value	0.9748	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (K25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations - PT: Nasopharyngitis		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.658	
95% CI	0.271, 1.598	
P-value	0.3549	
Relative Risk	0.682	
95% CI	0.302, 1.538	
P-value	0.3559	
Risk Difference	-0.033	
95% CI	-0.101, 0.036	
P-value	0.3520	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.671	
95% CI	0.287, 1.571	
p-value	0.3554	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations - PT: Upper respiratory tract infection		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.598	
95% CI	0.599, 4.263	
P-value	0.3490	
Relative Risk	1.547	
95% CI	0.619, 3.864	
P-value	0.3502	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.032, 0.093	
P-value	0.3439	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.515	
95% CI	0.587, 3.913	
p-value	0.3873	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	67 ( 51.9)	69 ( 54.3)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 48.1)	58 ( 45.7)
Odds Ratio	0.908	
95% CI	0.556, 1.484	
P-value	0.7013	
Relative Risk	0.956	
95% CI	0.759, 1.203	
P-value	0.7013	
Risk Difference	-0.024	
95% CI	-0.146, 0.098	
P-value	0.7012	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	6.9 ( 0.0, NE )	1.9 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.939	
95% CI	0.668, 1.319	
p-value	0.6813	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	57 ( 44.2)	64 ( 50.4)
Number of censored subjects, n (%)	72 ( 55.8)	63 ( 49.6)
Odds Ratio	0.779	
95% CI	0.477, 1.274	
P-value	0.3202	
Relative Risk	0.877	
95% CI	0.676, 1.137	
P-value	0.3210	
Risk Difference	-0.062	
95% CI	-0.184, 0.060	
P-value	0.3190	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( 0.0, NE )	1.9 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.866	
95% CI	0.603, 1.244	
p-value	0.3390	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	35 ( 27.1)	35 ( 27.6)
Number of censored subjects, n (%)	94 ( 72.9)	92 ( 72.4)
Odds Ratio	0.979	
95% CI	0.565, 1.696	
P-value	0.9389	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.660, 1.468	
P-value	0.9389	
Risk Difference	-0.004	
95% CI	-0.113, 0.105	
P-value	0.9389	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.7 ( 0.7, NE )	5.3 ( 1.4, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.949	
95% CI	0.594, 1.516	
p-value	0.8396	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	0.671	
95% CI	0.247, 1.822	
P-value	0.4341	
Relative Risk	0.689	
95% CI	0.271, 1.754	
P-value	0.4348	
Risk Difference	-0.024	
95% CI	-0.085, 0.037	
P-value	0.4317	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.684	
95% CI	0.260, 1.797	
p-value	0.4365	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	38 ( 29.5)	28 ( 22.0)
Number of censored subjects, n (%)	91 ( 70.5)	99 ( 78.0)
Odds Ratio	1.476	
95% CI	0.839, 2.598	
P-value	0.1765	
Relative Risk	1.336	
95% CI	0.876, 2.038	
P-value	0.1786	
Risk Difference	0.074	
95% CI	-0.033, 0.181	
P-value	0.1735	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.2 ( 1.2, 25.8)	NE ( 3.3, NE )
Median (95% CI)	25.8 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	25.8 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.335	
95% CI	0.817, 2.182	
p-value	0.2406	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hyperglycaemia		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	2.503	
95% CI	0.855, 7.323	
P-value	0.0940	
Relative Risk	2.363	
95% CI	0.857, 6.514	
P-value	0.0965	
Risk Difference	0.054	
95% CI	-0.007, 0.114	
P-value	0.0820	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.5 (14.5, 25.8)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	25.8 (14.5, 25.8)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	25.8 (14.5, 25.8)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.054	
95% CI	0.710, 5.941	
p-value	0.1749	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Number of subjects with events, n (%)	43 ( 33.3)	39 ( 30.7)
Number of censored subjects, n (%)	86 ( 66.7)	88 ( 69.3)
Odds Ratio	1.128	
95% CI	0.667, 1.908	
P-value	0.6528	
Relative Risk	1.085	
95% CI	0.759, 1.552	
P-value	0.6530	
Risk Difference	0.026	
95% CI	-0.088, 0.140	
P-value	0.6525	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.9 ( 2.3, 11.0)	7.4 ( 3.6, 18.1)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.4 (14.4, 18.1)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.1 (14.4, 18.1)
Hazard Ratio	1.138	
95% CI	0.735, 1.763	
p-value	0.5585	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	1.102	
95% CI	0.432, 2.809	
P-value	0.8391	
Relative Risk	1.094	
95% CI	0.460, 2.602	
P-value	0.8392	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.058, 0.071	
P-value	0.8390	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.090	
95% CI	0.443, 2.683	
p-value	0.8506	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	12 ( 9.4)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	115 ( 90.6)
Odds Ratio	0.983	
95% CI	0.424, 2.278	
P-value	0.9679	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.460, 2.109	
P-value	0.9679	
Risk Difference	-0.001	
95% CI	-0.073, 0.070	
P-value	0.9679	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.4 (14.4, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.4 (14.4, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (14.4, NE )
Hazard Ratio	0.963	
95% CI	0.431, 2.152	
p-value	0.9277	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	21 ( 16.3)	16 ( 12.6)
Number of censored subjects, n (%)	108 ( 83.7)	111 ( 87.4)
Odds Ratio	1.349	
95% CI	0.668, 2.723	
P-value	0.4035	
Relative Risk	1.292	
95% CI	0.707, 2.360	
P-value	0.4044	
Risk Difference	0.037	
95% CI	-0.049, 0.123	
P-value	0.4013	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.6 (13.3, 19.4)	14.0 (13.1, 17.2)
Median (95% CI)	19.4 (16.6, 20.3)	14.8 (14.0, 24.5)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.4, 20.8)	17.2 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	1.043	
95% CI	0.529, 2.058	
p-value	0.9255	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Nervous system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	36 ( 27.9)	34 ( 26.8)
Number of censored subjects, n (%)	93 ( 72.1)	93 ( 73.2)
Odds Ratio	1.059	
95% CI	0.611, 1.835	
P-value	0.8385	
Relative Risk	1.042	
95% CI	0.699, 1.554	
P-value	0.8386	
Risk Difference	0.011	
95% CI	-0.098, 0.121	
P-value	0.8385	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	6.4 ( 2.2, 23.3)	8.8 ( 7.2, NE )
Median (95% CI)	14.4 (14.4, 23.3)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	23.3 (14.4, 23.3)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.010	
95% CI	0.628, 1.625	
p-value	0.9680	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache		
Number of subjects with events, n (%)	15 ( 11.6)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	114 ( 88.4)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	1.539	
95% CI	0.664, 3.568	
P-value	0.3145	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.689, 3.163	
P-value	0.3158	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.035, 0.110	
P-value	0.3101	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.500	
95% CI	0.674, 3.339	
p-value	0.3160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Psychiatric disorders		
Number of subjects with events, n (%)	16 ( 12.4)	17 ( 13.4)
Number of censored subjects, n (%)	113 ( 87.6)	110 ( 86.6)
Odds Ratio	0.916	
95% CI	0.441, 1.904	
P-value	0.8146	
Relative Risk	0.927	
95% CI	0.490, 1.752	
P-value	0.8146	
Risk Difference	-0.010	
95% CI	-0.092, 0.072	
P-value	0.8145	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.890	
95% CI	0.450, 1.762	
p-value	0.7405	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Renal and urinary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.695	
95% CI	0.597, 4.810	
P-value	0.3217	
Relative Risk	1.641	
95% CI	0.615, 4.381	
P-value	0.3230	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.029, 0.089	
P-value	0.3152	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.663	
95% CI	0.604, 4.575	
p-value	0.3194	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	33 ( 25.6)	42 ( 33.1)
Number of censored subjects, n (%)	96 ( 74.4)	85 ( 66.9)
Odds Ratio	0.696	
95% CI	0.405, 1.195	
P-value	0.1890	
Relative Risk	0.774	
95% CI	0.527, 1.136	
P-value	0.1906	
Risk Difference	-0.075	
95% CI	-0.186, 0.036	
P-value	0.1868	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	10.8 ( 2.9, 21.4)	5.8 ( 1.8, 30.4)
Median (95% CI)	21.4 ( NE , NE )	30.4 (13.2, 30.4)
75%-ile (95% CI)	21.4 ( NE , NE )	30.4 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.794	
95% CI	0.502, 1.256	
p-value	0.3244	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Cough		
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 14.0)	14 ( 11.0)
Number of censored subjects, n (%)	111 ( 86.0)	113 ( 89.0)
Odds Ratio	1.309	
95% CI	0.621, 2.760	
P-value	0.4794	
Relative Risk	1.266	
95% CI	0.658, 2.434	
P-value	0.4800	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.052, 0.110	
P-value	0.4777	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 12.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.276	
95% CI	0.634, 2.569	
p-value	0.4938	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 26.4)	41 ( 32.3)
Number of censored subjects, n (%)	95 ( 73.6)	86 ( 67.7)
Odds Ratio	0.751	
95% CI	0.437, 1.288	
P-value	0.2981	
Relative Risk	0.816	
95% CI	0.557, 1.197	
P-value	0.2992	
Risk Difference	-0.059	
95% CI	-0.171, 0.052	
P-value	0.2967	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	9.5 ( 5.3, NE )	6.7 ( 4.1, 11.5)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.812	
95% CI	0.515, 1.280	
p-value	0.3666	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	20 ( 15.5)	17 ( 13.4)
Number of censored subjects, n (%)	109 ( 84.5)	110 ( 86.6)
Odds Ratio	1.187	
95% CI	0.590, 2.388	
P-value	0.6302	
Relative Risk	1.158	
95% CI	0.637, 2.107	
P-value	0.6304	
Risk Difference	0.021	
95% CI	-0.065, 0.107	
P-value	0.6296	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.4 (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	14.4 (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.105	
95% CI	0.578, 2.112	
p-value	0.7532	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GClb (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Age							0.8224
	< 75 years	20/ 89 ( 22.5)		11/ 79 ( 13.9)		1.61 ( 0.83, 3.16)	0.1617	
	>= 75 years	15/ 40 ( 37.5)		10/ 48 ( 20.8)		1.80 ( 0.91, 3.56)	0.0908	
	Gender							0.4510
	male	21/ 91 ( 23.1)		14/ 87 ( 16.1)		1.43 ( 0.78, 2.64)	0.2460	
	female	14/ 38 ( 36.8)		7/ 40 ( 17.5)		2.11 ( 0.95, 4.64)	0.0652	
	B-Symptom Fever							0.7906
	yes	1/ 4 ( 25.0)		2/ 10 ( 20.0)		1.25 ( 0.15, 10.23)	0.8352	
	no	34/125 ( 27.2)		19/117 ( 16.2)		1.67 ( 1.01, 2.77)	0.0439	
	B-Symptom Night Sweat							0.7456
	yes	15/ 60 ( 25.0)		8/ 58 ( 13.8)		1.81 ( 0.83, 3.95)	0.1343	
	no	20/ 69 ( 29.0)		13/ 69 ( 18.8)		1.54 ( 0.83, 2.84)	0.1687	
	B-Symptom Weight Loss							0.4432
	yes	4/ 21 ( 19.0)		5/ 28 ( 17.9)		1.07 ( 0.33, 3.50)	0.9151	
	no	31/108 ( 28.7)		16/ 99 ( 16.2)		1.78 ( 1.04, 3.04)	0.0365	
	Race Group 2							0.9138
	white	32/116 ( 27.6)		19/115 ( 16.5)		1.67 ( 1.01, 2.77)	0.0469	
	non-white	2/ 4 ( 50.0)		1/ 3 ( 33.3)		1.50 ( 0.23, 9.80)	0.6719	
	TLS risk category							0.2443
	low	1/ 10 ( 10.0)		4/ 13 ( 30.8)		0.33 ( 0.04, 2.48)	0.2779	
medium	24/ 79 ( 30.4)		13/ 81 ( 16.0)		1.89 ( 1.04, 3.45)	0.0370		
high	10/ 40 ( 25.0)		4/ 33 ( 12.1)		2.06 ( 0.71, 5.98)	0.1824		
CIRS-Score							0.5705	
<= 6	4/ 16 ( 25.0)		4/ 19 ( 21.1)		1.19 ( 0.35, 4.01)	0.7818		
> 6	31/113 ( 27.4)		17/108 ( 15.7)		1.74 ( 1.03, 2.96)	0.0397		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5068	
< 70 mL/min	19/ 72 ( 26.4)		12/ 66 ( 18.2)		1.45 ( 0.76, 2.75)	0.2546		
>= 70 mL/min	16/ 57 ( 28.1)		8/ 58 ( 13.8)		2.04 ( 0.95, 4.38)	0.0690		
IGHV mutational status							0.6884	
mutated	1/ 5 ( 20.0)		1/ 5 ( 20.0)		1.00 ( 0.08, 11.93)	1.0000		
unmutated	33/120 ( 27.5)		20/122 ( 16.4)		1.68 ( 1.02, 2.75)	0.0405		
TP53 mutation status							0.1876	
mutated	5/ 23 ( 21.7)		5/ 19 ( 26.3)		0.83 ( 0.28, 2.43)	0.7289		
unmutated	29/105 ( 27.6)		16/108 ( 14.8)		1.86 ( 1.08, 3.23)	0.0259		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GClb (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.6987
	Del (17p)	4/	17 (23.5)	4/	14 (28.6)	0.82 (0.25, 2.71)	0.7495	
	Del (11q)	5/	27 (18.5)	4/	30 (13.3)	1.39 (0.42, 4.65)	0.5939	
	Trisomy 12	6/	27 (22.2)	4/	26 (15.4)	1.44 (0.46, 4.54)	0.5290	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	10/	34 (29.4)	4/	24 (16.7)	1.76 (0.63, 4.97)	0.2822	
	Del (13q)	10/	21 (47.6)	5/	26 (19.2)	2.48 (1.00, 6.13)	0.0499	
	Serum beta2-microglobulin							0.8189
	<= 3.5 mg/L	10/	35 (28.6)	7/	43 (16.3)	1.76 (0.75, 4.13)	0.1981	
	> 3.5 mg/L	25/	85 (29.4)	12/	81 (14.8)	1.99 (1.07, 3.68)	0.0295	
	ECOG Performance Status							0.3854
	0	19/	54 (35.2)	9/	58 (15.5)	2.27 (1.12, 4.57)	0.0221	
	1	14/	56 (25.0)	12/	57 (21.1)	1.19 (0.60, 2.34)	0.6189	
	>=2	2/	19 (10.5)	0/	12 (0.0)	3.25 (0.17, 62.40)	0.4343	
	Binet Stage							0.2579
	Stage A	6/	27 (22.2)	1/	23 (4.3)	5.11 (0.66, 39.41)	0.1175	
	Stage B	13/	52 (25.0)	6/	52 (11.5)	2.17 (0.89, 5.26)	0.0878	
	Stage C	16/	50 (32.0)	14/	52 (26.9)	1.19 (0.65, 2.17)	0.5745	
	Region							0.8806
	Australia/New Zealand/Asia	10/	23 (43.5)	5/	22 (22.7)	1.91 (0.78, 4.71)	0.1580	
	Central and Eastern Europe	7/	41 (17.1)	5/	39 (12.8)	1.33 (0.46, 3.85)	0.5965	
	Latin America	2/	8 (25.0)	2/	7 (28.6)	0.88 (0.16, 4.68)	0.8760	
	US/Canada/Central America	4/	12 (33.3)	3/	12 (25.0)	1.33 (0.38, 4.72)	0.6558	
	Western Europe	12/	45 (26.7)	6/	47 (12.8)	2.09 (0.86, 5.09)	0.1050	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.6377
	< 3 years	20/	77 (26.0)	14/	81 (17.3)	1.50 (0.82, 2.76)	0.1889	
	>=3 and <6 years	9/	38 (23.7)	4/	26 (15.4)	1.54 (0.53, 4.47)	0.4280	
	>= 6 years	6/	14 (42.9)	3/	20 (15.0)	2.86 (0.86, 9.54)	0.0880	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.817	
95% CI	0.352, 1.900	
P-value	0.6394	
Relative Risk	0.833	
95% CI	0.388, 1.790	
P-value	0.6396	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.089, 0.054	
P-value	0.6391	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.849	
95% CI	0.374, 1.928	
p-value	0.6961	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Febrile neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.157	
95% CI	0.378, 3.543	
P-value	0.7983	
Relative Risk	1.149	
95% CI	0.397, 3.324	
P-value	0.7983	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.047, 0.061	
P-value	0.7980	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.135	
95% CI	0.382, 3.379	
p-value	0.8198	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 3.9)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	124 ( 96.1)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	0.529	
95% CI	0.172, 1.623	
P-value	0.2655	
Relative Risk	0.547	
95% CI	0.188, 1.587	
P-value	0.2670	
Risk Difference	-0.032	
95% CI	-0.088, 0.024	
P-value	0.2585	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.0 (14.0, 30.4)	15.0 (15.0, 21.2)
Median (95% CI)	30.4 (14.0, 30.4)	16.1 (15.0, 21.2)
75%-ile (95% CI)	30.4 ( NE , NE )	21.2 (15.0, 21.2)
Hazard Ratio	0.428	
95% CI	0.129, 1.416	
p-value	0.1528	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.398, 3.224	
P-value	0.8144	
Relative Risk	1.125	
95% CI	0.420, 3.011	
P-value	0.8144	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.051, 0.064	
P-value	0.8142	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.309	
95% CI	0.454, 3.772	
p-value	0.6172	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	31 ( 24.0)	20 ( 15.7)
Number of censored subjects, n (%)	98 ( 76.0)	107 ( 84.3)
Odds Ratio	1.692	
95% CI	0.906, 3.163	
P-value	0.0992	
Relative Risk	1.526	
95% CI	0.920, 2.531	
P-value	0.1016	
Risk Difference	0.083	
95% CI	-0.014, 0.180	
P-value	0.0949	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (10.4, 19.2)	21.2 ( NE , NE )
Median (95% CI)	19.2 (13.9, 21.4)	21.2 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	21.4 (17.5, 25.1)	21.2 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.289	
95% CI	0.724, 2.295	
p-value	0.3886	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.333	
95% CI	0.449, 3.958	
P-value	0.6043	
Relative Risk	1.313	
95% CI	0.469, 3.676	
P-value	0.6046	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.041, 0.070	
P-value	0.6027	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (13.9, NE )	17.8 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE (13.9, NE )	17.8 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (13.9, NE )	17.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.547	
95% CI	0.505, 4.735	
p-value	0.4412	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	12 ( 9.4)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	115 ( 90.6)
Odds Ratio	0.805	
95% CI	0.335, 1.937	
P-value	0.6287	
Relative Risk	0.820	
95% CI	0.368, 1.831	
P-value	0.6288	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.086, 0.052	
P-value	0.6282	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	18.9 (18.9, 25.1)
Median (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	18.9 (18.9, 25.1)
75%-ile (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	25.1 (18.9, 25.1)
Hazard Ratio	1.000	
95% CI	0.415, 2.409	
p-value	0.9930	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 3.1)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	125 ( 96.9)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	0.420	
95% CI	0.126, 1.399	
P-value	0.1575	
Relative Risk	0.438	
95% CI	0.138, 1.385	
P-value	0.1597	
Risk Difference	-0.040	
95% CI	-0.094, 0.014	
P-value	0.1459	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.487	
95% CI	0.147, 1.619	
p-value	0.2300	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	0.984	
95% CI	0.335, 2.889	
P-value	0.9760	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.356, 2.726	
P-value	0.9760	
Risk Difference	-0.001	
95% CI	-0.057, 0.055	
P-value	0.9760	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.7 (13.5, 19.4)	14.8 (14.0, 17.2)
Median (95% CI)	18.5 (16.7, 19.4)	17.2 (14.8, 24.5)
75%-ile (95% CI)	19.4 (16.7, 19.4)	24.5 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	1.068	
95% CI	0.357, 3.197	
p-value	0.9057	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 3.1)	8 ( 6.3)
Number of censored subjects, n (%)	125 ( 96.9)	119 ( 93.7)
Odds Ratio	0.476	
95% CI	0.140, 1.622	
P-value	0.2354	
Relative Risk	0.492	
95% CI	0.152, 1.594	
P-value	0.2371	
Risk Difference	-0.032	
95% CI	-0.084, 0.020	
P-value	0.2259	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.2 (13.7, 21.4)	30.4 (13.2, 30.4)
Median (95% CI)	18.2 (18.2, 21.4)	30.4 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	21.4 (18.2, 21.4)	30.4 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.512	
95% CI	0.149, 1.761	
p-value	0.2790	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	75 ( 58.1)	70 ( 55.1)
Number of censored subjects, n (%)	54 ( 41.9)	57 ( 44.9)
Odds Ratio	1.131	
95% CI	0.690, 1.855	
P-value	0.6258	
Relative Risk	1.055	
95% CI	0.851, 1.307	
P-value	0.6260	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.091, 0.152	
P-value	0.6256	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.7 ( 0.3, 1.9)	0.5 ( 0.2, 2.5)
Median (95% CI)	5.5 ( 2.8, 11.9)	6.9 ( 4.6, 14.9)
75%-ile (95% CI)	13.8 (12.5, 13.8)	14.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.096	
95% CI	0.790, 1.521	
p-value	0.5783	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	8 ( 6.3)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	119 ( 93.7)
Odds Ratio	1.526	
95% CI	0.602, 3.868	
P-value	0.3735	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.625, 3.491	
P-value	0.3745	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.036, 0.096	
P-value	0.3693	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.8 (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.463	
95% CI	0.598, 3.582	
p-value	0.4010	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Febrile neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.157	
95% CI	0.378, 3.543	
P-value	0.7983	
Relative Risk	1.149	
95% CI	0.397, 3.324	
P-value	0.7983	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.047, 0.061	
P-value	0.7980	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.143	
95% CI	0.384, 3.400	
p-value	0.8108	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	66 ( 51.2)	61 ( 48.0)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 48.8)	66 ( 52.0)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.694, 1.851	
P-value	0.6164	
Relative Risk	1.065	
95% CI	0.832, 1.364	
P-value	0.6167	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.091, 0.154	
P-value	0.6162	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.1, 2.8)	3.7 ( 1.9, 4.9)
Median (95% CI)	8.3 ( 4.3, NE )	10.6 ( 6.6, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.162	
95% CI	0.820, 1.647	
p-value	0.4034	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	19 ( 15.0)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	108 ( 85.0)
Odds Ratio	0.637	
95% CI	0.300, 1.352	
P-value	0.2402	
Relative Risk	0.674	
95% CI	0.348, 1.305	
P-value	0.2418	
Risk Difference	-0.049	
95% CI	-0.130, 0.032	
P-value	0.2369	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.659	
95% CI	0.326, 1.335	
p-value	0.2413	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	0.774	
95% CI	0.295, 2.028	
P-value	0.6016	
Relative Risk	0.788	
95% CI	0.321, 1.931	
P-value	0.6018	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.079, 0.046	
P-value	0.6009	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.0 (14.0, 30.4)	14.9 (14.9, 16.1)
Median (95% CI)	30.4 (14.0, 30.4)	15.0 (14.9, 21.2)
75%-ile (95% CI)	30.4 ( NE , NE )	16.1 (15.0, 21.2)
Hazard Ratio	0.764	
95% CI	0.284, 2.051	
p-value	0.5916	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	2.275	
95% CI	0.767, 6.745	
P-value	0.1384	
Relative Risk	2.166	
95% CI	0.775, 6.057	
P-value	0.1408	
Risk Difference	0.046	
95% CI	-0.013, 0.105	
P-value	0.1265	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	30.3 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	30.3 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	30.3 ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.601	
95% CI	0.828, 8.177	
p-value	0.0892	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	4 ( 3.1)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	123 ( 96.9)
Odds Ratio	2.306	
95% CI	0.692, 7.690	
P-value	0.1739	
Relative Risk	2.215	
95% CI	0.700, 7.010	
P-value	0.1760	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.015, 0.092	
P-value	0.1604	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.986	
95% CI	0.808, 11.031	
p-value	0.0847	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 22.5)	22 ( 17.3)
Number of censored subjects, n (%)	100 ( 77.5)	105 ( 82.7)
Odds Ratio	1.384	
95% CI	0.746, 2.568	
P-value	0.3027	
Relative Risk	1.298	
95% CI	0.789, 2.133	
P-value	0.3041	
Risk Difference	0.052	
95% CI	-0.046, 0.149	
P-value	0.3002	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (12.3, 20.3)	13.3 (13.3, 21.2)
Median (95% CI)	18.3 (17.5, 25.1)	14.8 (13.3, 21.2)
75%-ile (95% CI)	21.4 (18.3, 25.6)	21.2 (14.8, 21.2)
Hazard Ratio	0.991	
95% CI	0.556, 1.769	
p-value	0.9751	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.157	
95% CI	0.378, 3.543	
P-value	0.7983	
Relative Risk	1.149	
95% CI	0.397, 3.324	
P-value	0.7983	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.047, 0.061	
P-value	0.7980	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (13.9, NE )	17.8 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE (13.9, NE )	17.8 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (13.9, NE )	17.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.386	
95% CI	0.440, 4.367	
p-value	0.5754	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 13.2)	15 ( 11.8)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.8)	112 ( 88.2)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.540, 2.380	
P-value	0.7410	
Relative Risk	1.116	
95% CI	0.583, 2.137	
P-value	0.7410	
Risk Difference	0.014	
95% CI	-0.067, 0.095	
P-value	0.7407	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	18.9 (18.9, 25.1)
Median (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	18.9 (18.9, 25.1)
75%-ile (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	25.1 (18.9, 25.1)
Hazard Ratio	1.322	
95% CI	0.641, 2.726	
p-value	0.4425	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.817	
95% CI	0.352, 1.900	
P-value	0.6394	
Relative Risk	0.833	
95% CI	0.388, 1.790	
P-value	0.6396	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.089, 0.054	
P-value	0.6391	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.909	
95% CI	0.401, 2.060	
p-value	0.8066	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 14.0)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	111 ( 86.0)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	1.897	
95% CI	0.839, 4.288	
P-value	0.1237	
Relative Risk	1.772	
95% CI	0.851, 3.689	
P-value	0.1261	
Risk Difference	0.061	
95% CI	-0.015, 0.137	
P-value	0.1167	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.789	
95% CI	0.825, 3.877	
p-value	0.1326	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	16 ( 12.4)	4 ( 3.1)
Number of censored subjects, n (%)	113 ( 87.6)	123 ( 96.9)
Odds Ratio	4.354	
95% CI	1.413, 13.412	
P-value	0.0104	
Relative Risk	3.938	
95% CI	1.354, 11.457	
P-value	0.0119	
Risk Difference	0.093	
95% CI	0.028, 0.157	
P-value	0.0049	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.5 (14.5, 25.8)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	25.8 (14.5, 25.8)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	25.8 (14.5, 25.8)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	3.627	
95% CI	1.200, 10.963	
p-value	0.0145	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.333	
95% CI	0.449, 3.958	
P-value	0.6043	
Relative Risk	1.313	
95% CI	0.469, 3.676	
P-value	0.6046	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.041, 0.070	
P-value	0.6027	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.5 (13.3, 20.3)	14.0 (14.0, 14.8)
Median (95% CI)	19.4 (18.5, 20.8)	14.8 (14.0, 14.8)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.4, 20.8)	14.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.517	
95% CI	0.142, 1.881	
p-value	0.3088	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Nervous system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	3 ( 2.4)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	124 ( 97.6)
Odds Ratio	2.733	
95% CI	0.708, 10.545	
P-value	0.1445	
Relative Risk	2.625	
95% CI	0.713, 9.673	
P-value	0.1469	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.011, 0.088	
P-value	0.1269	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	19.4 (19.4, 26.6)	20.1 ( NE , NE )
Median (95% CI)	23.3 (19.4, 26.6)	20.1 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	26.6 (19.4, 26.6)	20.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.591	
95% CI	0.390, 6.481	
p-value	0.5137	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	1.400	
95% CI	0.432, 4.532	
P-value	0.5745	
Relative Risk	1.378	
95% CI	0.449, 4.229	
P-value	0.5749	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.037, 0.067	
P-value	0.5723	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.4 (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	14.4 (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.280	
95% CI	0.405, 4.048	
p-value	0.6678	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GClb (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Age							
	< 75 years	10/ 89 ( 11.2)		1/ 79 ( 1.3)		8.88 ( 1.16, 67.80)	0.0353	0.2707
	>= 75 years	6/ 40 ( 15.0)		3/ 48 ( 6.3)		2.40 ( 0.64, 8.99)	0.1939	
	Gender							
	male	12/ 91 ( 13.2)		2/ 87 ( 2.3)		5.74 ( 1.32, 24.89)	0.0197	0.3661
	female	4/ 38 ( 10.5)		2/ 40 ( 5.0)		2.11 ( 0.41, 10.83)	0.3731	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 10 ( 0.0)		6.60 ( 0.32, 135.4)	0.2208	0.6995
	no	15/125 ( 12.0)		4/117 ( 3.4)		3.51 ( 1.20, 10.27)	0.0219	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	8/ 60 ( 13.3)		2/ 58 ( 3.4)		3.87 ( 0.86, 17.45)	0.0786	0.9752
	no	8/ 69 ( 11.6)		2/ 69 ( 2.9)		4.00 ( 0.88, 18.16)	0.0725	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 21 ( 14.3)		2/ 28 ( 7.1)		2.00 ( 0.37, 10.92)	0.4235	0.3300
	no	13/108 ( 12.0)		2/ 99 ( 2.0)		5.96 ( 1.38, 25.75)	0.0168	
	Race Group 2							
	white	14/116 ( 12.1)		4/115 ( 3.5)		3.47 ( 1.18, 10.23)	0.0241	0.8164
	non-white	1/ 4 ( 25.0)		0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565	
	TLS risk category							
	low	1/ 10 ( 10.0)		0/ 13 ( 0.0)		3.82 ( 0.17, 84.90)	0.3972	0.8476
medium	9/ 79 ( 11.4)		2/ 81 ( 2.5)		4.61 ( 1.03, 20.69)	0.0458		
high	6/ 40 ( 15.0)		2/ 33 ( 6.1)		2.47 ( 0.53, 11.46)	0.2464		
CIRS-Score								
<= 6	1/ 16 ( 6.3)		1/ 19 ( 5.3)		1.19 ( 0.08, 17.51)	0.9004	0.3533	
> 6	15/113 ( 13.3)		3/108 ( 2.8)		4.78 ( 1.42, 16.04)	0.0114		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	11/ 72 ( 15.3)		3/ 66 ( 4.5)		3.36 ( 0.98, 11.52)	0.0538	0.7395	
>= 70 mL/min	5/ 57 ( 8.8)		1/ 58 ( 1.7)		5.09 ( 0.61, 42.20)	0.1318		
IGVH mutational status								
mutated	1/ 5 ( 20.0)		0/ 5 ( 0.0)		3.00 ( 0.15, 59.89)	0.4720	0.8826	
unmutated	15/120 ( 12.5)		4/122 ( 3.3)		3.81 ( 1.30, 11.16)	0.0146		
TP53 mutation status								
mutated	2/ 23 ( 8.7)		1/ 19 ( 5.3)		1.65 ( 0.16, 16.85)	0.6717	0.4239	
unmutated	14/105 ( 13.3)		3/108 ( 2.8)		4.80 ( 1.42, 16.22)	0.0116		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17AUG2018)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GClb (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Cytogenetic Abnormalities Hierar. Order							0.6023
	Del (17p)	2/	17 ( 11.8)	2/	14 ( 14.3)	0.82 ( 0.13, 5.12)	0.8351	
	Del (11q)	3/	27 ( 11.1)	0/	30 ( 0.0)	7.75 ( 0.42, 143.5)	0.1691	
	Trisomy 12	5/	27 ( 18.5)	1/	26 ( 3.8)	4.81 ( 0.60, 38.48)	0.1383	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	3/	34 ( 8.8)	0/	24 ( 0.0)	5.00 ( 0.27, 92.56)	0.2798	
	Del (13q)	3/	21 ( 14.3)	1/	26 ( 3.8)	3.71 ( 0.42, 33.15)	0.2400	
	Serum beta2-microglobulin							0.4537
	<= 3.5 mg/L	3/	35 ( 8.6)	0/	43 ( 0.0)	8.56 ( 0.46, 160.3)	0.1511	
	> 3.5 mg/L	11/	85 ( 12.9)	4/	81 ( 4.9)	2.62 ( 0.87, 7.90)	0.0870	
	ECOG Performance Status							0.2384
	0	7/	54 ( 13.0)	0/	58 ( 0.0)	16.09 ( 0.94, 275.1)	0.0551	
	1	8/	56 ( 14.3)	3/	57 ( 5.3)	2.71 ( 0.76, 9.71)	0.1247	
	>=2	1/	19 ( 5.3)	1/	12 ( 8.3)	0.63 ( 0.04, 9.17)	0.7364	
	Binet Stage							0.8781
	Stage A	4/	27 ( 14.8)	1/	23 ( 4.3)	3.41 ( 0.41, 28.38)	0.2569	
	Stage B	6/	52 ( 11.5)	1/	52 ( 1.9)	6.00 ( 0.75, 48.11)	0.0916	
	Stage C	6/	50 ( 12.0)	2/	52 ( 3.8)	3.12 ( 0.66, 14.74)	0.1509	
	Region							0.6501
	Australia/New Zealand/Asia	2/	23 ( 8.7)	1/	22 ( 4.5)	1.91 ( 0.19, 19.63)	0.5850	
	Central and Eastern Europe	8/	41 ( 19.5)	1/	39 ( 2.6)	7.61 ( 1.00, 58.06)	0.0503	
	Latin America	0/	8 ( 0.0)	0/	7 ( 0.0)	NE	NE	
	US/Canada/Central America	0/	12 ( 0.0)	0/	12 ( 0.0)	NE	NE	
	Western Europe	6/	45 ( 13.3)	2/	47 ( 4.3)	3.13 ( 0.67, 14.72)	0.1480	
Time from first diagnosis to randomisation							0.9562	
< 3 years	12/	77 ( 15.6)	3/	81 ( 3.7)	4.21 ( 1.23, 14.34)	0.0216		
>=3 and <6 years	2/	38 ( 5.3)	0/	26 ( 0.0)	3.46 ( 0.17, 69.28)	0.4167		
>= 6 years	2/	14 ( 14.3)	1/	20 ( 5.0)	2.86 ( 0.29, 28.53)	0.3713		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17AUG2018 Snapshot Date: 12OCT2018 Date of Table Generation: 29JAN2020

**Anhang 4-G2: Datenschnitt Januar 2019**

**Anhang 4-G2.1: Non-FCR Population**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Overall Survival  
 Intent-to-Treat Population

Version: Draft

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 9.9)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 90.1)	74 ( 96.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	98.57 (95.79, 100.0)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	97.14 (93.24, 100.0)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	94.29 (88.85, 99.72)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	92.86 (86.82, 98.89)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	91.23 (84.51, 97.95)	95.52 (90.54, 100.0)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	2.557	
95% CI	0.657, 9.950	
p-value (log-rank)	0.1607	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	2.531	
95% CI	0.654, 9.786	
p-value (log-rank)	0.1630	

Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 2-sided Log-rank test is used.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 30JUL2019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	68 ( 97.1)	77 (100.0)
Number of censored subjects, n (%)	2 ( 2.9)	0 ( 0.0)
Odds Ratio	0.177	
95% CI	0.008, 3.747	
P-value	0.2660	
Relative Risk	0.971	
95% CI	0.933, 1.011	
P-value	0.1573	
Risk Difference	-0.029	
95% CI	-0.068, 0.010	
P-value	0.1513	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.0, 0.8)	0.1 ( 0.0, 0.5)
Hazard Ratio	0.918	
95% CI	0.653, 1.290	
p-value	0.5396	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	32 ( 45.7)	29 ( 37.7)
Number of censored subjects, n (%)	38 ( 54.3)	48 ( 62.3)
Odds Ratio	1.394	
95% CI	0.721, 2.693	
P-value	0.3230	
Relative Risk	1.214	
95% CI	0.826, 1.783	
P-value	0.3232	
Risk Difference	0.081	
95% CI	-0.079, 0.240	
P-value	0.3214	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	9.5 ( 0.7, 14.2)	1.7 ( 0.1, 13.8)
Median (95% CI)	15.9 (13.4, 17.9)	13.8 (13.8, 25.5)
75%-ile (95% CI)	19.3 (15.9, 27.8)	25.5 (13.8, 32.1)
Hazard Ratio	0.958	
95% CI	0.573, 1.603	
p-value	0.9008	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	57 ( 81.4)	59 ( 76.6)
Number of censored subjects, n (%)	13 ( 18.6)	18 ( 23.4)
Odds Ratio	1.338	
95% CI	0.601, 2.980	
P-value	0.4765	
Relative Risk	1.063	
95% CI	0.900, 1.255	
P-value	0.4741	
Risk Difference	0.048	
95% CI	-0.083, 0.179	
P-value	0.4731	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.0, 0.3)	0.1 ( 0.0, 0.2)
Median (95% CI)	1.0 ( 0.3, 2.6)	1.3 ( 0.2, 5.6)
75%-ile (95% CI)	8.1 ( 3.3, 14.6)	13.8 ( 6.9, 23.4)
Hazard Ratio	1.148	
95% CI	0.794, 1.659	
p-value	0.4280	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	67 ( 95.7)	73 ( 94.8)
Number of censored subjects, n (%)	3 ( 4.3)	4 ( 5.2)
Odds Ratio	1.224	
95% CI	0.264, 5.670	
P-value	0.7963	
Relative Risk	1.010	
95% CI	0.939, 1.085	
P-value	0.7952	
Risk Difference	0.009	
95% CI	-0.060, 0.078	
P-value	0.7951	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( 0.0, 0.1)	0.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	0.8 ( 0.1, 1.9)	0.6 ( 0.1, 1.9)
Hazard Ratio	0.994	
95% CI	0.706, 1.399	
p-value	0.9603	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	65 ( 84.4)
Odds Ratio	0.903	
95% CI	0.364, 2.242	
P-value	0.8256	
Relative Risk	0.917	
95% CI	0.423, 1.988	
P-value	0.8257	
Risk Difference	-0.013	
95% CI	-0.128, 0.102	
P-value	0.8252	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.943	
95% CI	0.407, 2.183	
p-value	0.8907	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	1 ( 1.4)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	69 ( 98.6)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	0.264	
95% CI	0.029, 2.425	
P-value	0.2395	
Relative Risk	0.275	
95% CI	0.031, 2.402	
P-value	0.2430	
Risk Difference	-0.038	
95% CI	-0.094, 0.019	
P-value	0.1940	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.275	
95% CI	0.031, 2.460	
p-value	0.2161	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	5.846	
95% CI	0.666, 51.326	
P-value	0.1111	
Relative Risk	5.500	
95% CI	0.659, 45.936	
P-value	0.1154	
Risk Difference	0.058	
95% CI	-0.007, 0.124	
P-value	0.0799	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.2 (14.9, 22.9)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.4 (16.2, 29.2)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	22.9 (16.2, 29.2)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.000	
95% CI	0.000,	
p-value	0.3462	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	70 (100.0)	77 (100.0)
Odds Ratio	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Relative Risk	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Risk Difference	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	-
95% CI	-	-
p-value	-	-

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	36 ( 46.8)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	41 ( 53.2)
Odds Ratio	1.610	
95% CI	0.838, 3.094	
P-value	0.1529	
Relative Risk	1.253	
95% CI	0.920, 1.707	
P-value	0.1532	
Risk Difference	0.118	
95% CI	-0.042, 0.279	
P-value	0.1488	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 0.3, 2.8)	3.4 ( 0.3, 5.6)
Median (95% CI)	5.6 ( 3.3, 14.6)	NE ( 5.8, NE )
75%-ile (95% CI)	14.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.409	
95% CI	0.897, 2.214	
p-value	0.1304	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 18.6)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 81.4)	65 ( 84.4)
Odds Ratio	1.235	
95% CI	0.522, 2.924	
P-value	0.6306	
Relative Risk	1.192	
95% CI	0.583, 2.435	
P-value	0.6306	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.092, 0.152	
P-value	0.6311	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( 1.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.232	
95% CI	0.562, 2.701	
p-value	0.6014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	1.563	
95% CI	0.615, 3.972	
P-value	0.3478	
Relative Risk	1.467	
95% CI	0.658, 3.269	
P-value	0.3489	
Risk Difference	0.055	
95% CI	-0.059, 0.168	
P-value	0.3474	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.2 (15.9, 24.6)	20.2 ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.1 (16.2, 27.8)	20.2 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	27.4 (17.1, 31.2)	20.2 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.580	
95% CI	0.206, 1.629	
p-value	0.2969	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.12  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	1.608	
95% CI	0.607, 4.262	
P-value	0.3395	
Relative Risk	1.513	
95% CI	0.646, 3.543	
P-value	0.3408	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.056, 0.162	
P-value	0.3390	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	14.2 (13.6, 17.9)	13.8 (13.8, NE )
Median (95% CI)	17.9 (14.2, 34.6)	13.8 (13.8, NE )
75%-ile (95% CI)	22.9 (14.3, 34.6)	NE (13.8, NE )
Hazard Ratio	0.693	
95% CI	0.235, 2.041	
p-value	0.5025	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.13  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.667	
95% CI	0.598, 4.648	
P-value	0.3290	
Relative Risk	1.571	
95% CI	0.633, 3.904	
P-value	0.3303	
Risk Difference	0.052	
95% CI	-0.052, 0.156	
P-value	0.3282	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	14.3 (14.2, 22.9)	13.8 (13.8, 23.5)
Median (95% CI)	22.9 (14.3, 28.5)	23.5 (13.8, 23.5)
75%-ile (95% CI)	28.5 (17.9, 34.6)	23.5 (13.8, 23.5)
Hazard Ratio	0.741	
95% CI	0.253, 2.173	
p-value	0.5842	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.14  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 ( 0.0)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	70 (100.0)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	0.151	
95% CI	0.008, 2.975	
P-value	0.2138	
Relative Risk	0.157	
95% CI	0.008, 2.986	
P-value	0.2179	
Risk Difference	-0.039	
95% CI	-0.082, 0.004	
P-value	0.0773	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio		
95% CI	-	
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.15  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.9)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 87.1)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.475	
95% CI	0.519, 4.198	
P-value	0.4660	
Relative Risk	1.414	
95% CI	0.556, 3.596	
P-value	0.4666	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.064, 0.139	
P-value	0.4664	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.437	
95% CI	0.535, 3.860	
p-value	0.4650	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	49 ( 70.0)	53 ( 68.8)
Number of censored subjects, n (%)	21 ( 30.0)	24 ( 31.2)
Odds Ratio	1.057	
95% CI	0.523, 2.134	
P-value	0.8780	
Relative Risk	1.017	
95% CI	0.820, 1.261	
P-value	0.8779	
Risk Difference	0.012	
95% CI	-0.137, 0.161	
P-value	0.8779	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.7)	0.2 ( 0.1, 0.3)
Median (95% CI)	2.3 ( 1.0, 5.1)	4.6 ( 0.9, 6.8)
75%-ile (95% CI)	14.9 ( 5.1, 14.9)	NE ( 7.1, NE )
Hazard Ratio	1.110	
95% CI	0.750, 1.642	
p-value	0.5977	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	65 ( 84.4)
Odds Ratio	1.010	
95% CI	0.414, 2.461	
P-value	0.9827	
Relative Risk	1.008	
95% CI	0.476, 2.138	
P-value	0.9827	
Risk Difference	0.001	
95% CI	-0.116, 0.119	
P-value	0.9827	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.008	
95% CI	0.445, 2.285	
p-value	0.9843	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	40 ( 57.1)	45 ( 58.4)
Number of censored subjects, n (%)	30 ( 42.9)	32 ( 41.6)
Odds Ratio	0.948	
95% CI	0.492, 1.826	
P-value	0.8735	
Relative Risk	0.978	
95% CI	0.741, 1.290	
P-value	0.8736	
Risk Difference	-0.013	
95% CI	-0.173, 0.147	
P-value	0.8735	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.9 ( 0.3, 3.1)	0.5 ( 0.3, 4.5)
Median (95% CI)	5.6 ( 3.3, NE )	6.3 ( 4.6, 9.9)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.022	
95% CI	0.667, 1.565	
p-value	0.9193	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	20 ( 28.6)	14 ( 18.2)
Number of censored subjects, n (%)	50 ( 71.4)	63 ( 81.8)
Odds Ratio	1.800	
95% CI	0.827, 3.916	
P-value	0.1383	
Relative Risk	1.571	
95% CI	0.861, 2.867	
P-value	0.1408	
Risk Difference	0.104	
95% CI	-0.033, 0.240	
P-value	0.1356	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	2.1 ( 0.1, NE )	NE ( 3.0, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.711	
95% CI	0.864, 3.388	
p-value	0.1208	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	40 ( 57.1)	35 ( 45.5)
Number of censored subjects, n (%)	30 ( 42.9)	42 ( 54.5)
Odds Ratio	1.600	
95% CI	0.833, 3.071	
P-value	0.1578	
Relative Risk	1.257	
95% CI	0.915, 1.728	
P-value	0.1582	
Risk Difference	0.117	
95% CI	-0.044, 0.278	
P-value	0.1539	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.8 ( 0.1, 1.8)	0.9 ( 0.1, 2.8)
Median (95% CI)	6.6 ( 2.1, NE )	NE ( 3.6, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.302	
95% CI	0.827, 2.050	
p-value	0.2408	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.9)	6 ( 7.8)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 87.1)	71 ( 92.2)
Odds Ratio	1.746	
95% CI	0.588, 5.183	
P-value	0.3155	
Relative Risk	1.650	
95% CI	0.619, 4.401	
P-value	0.3170	
Risk Difference	0.051	
95% CI	-0.048, 0.149	
P-value	0.3143	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.677	
95% CI	0.597, 4.716	
p-value	0.3202	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea		
Number of subjects with events, n (%)	19 ( 27.1)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	51 ( 72.9)	67 ( 87.0)
Odds Ratio	2.496	
95% CI	1.069, 5.828	
P-value	0.0345	
Relative Risk	2.090	
95% CI	1.044, 4.183	
P-value	0.0373	
Risk Difference	0.142	
95% CI	0.013, 0.270	
P-value	0.0307	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.3 ( 2.0, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.219	
95% CI	1.032, 4.775	
p-value	0.0361	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	17 ( 22.1)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	60 ( 77.9)
Odds Ratio	0.730	
95% CI	0.321, 1.662	
P-value	0.4537	
Relative Risk	0.776	
95% CI	0.400, 1.509	
P-value	0.4554	
Risk Difference	-0.049	
95% CI	-0.177, 0.079	
P-value	0.4498	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 8.5, NE )	NE ( 0.8, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.728	
95% CI	0.348, 1.525	
p-value	0.4192	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	2.400	
95% CI	0.778, 7.406	
P-value	0.1278	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.790, 6.123	
P-value	0.1311	
Risk Difference	0.078	
95% CI	-0.021, 0.177	
P-value	0.1219	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.317	
95% CI	0.792, 6.781	
p-value	0.1149	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 48.6)	35 ( 45.5)
Number of censored subjects, n (%)	36 ( 51.4)	42 ( 54.5)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.592, 2.168	
P-value	0.7053	
Relative Risk	1.069	
95% CI	0.758, 1.507	
P-value	0.7051	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.130, 0.193	
P-value	0.7052	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.1, 3.1)	1.0 ( 0.2, 5.9)
Median (95% CI)	26.5 ( 3.5, 26.5)	17.1 ( 8.6, 17.1)
75%-ile (95% CI)	26.5 ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.076	
95% CI	0.668, 1.732	
p-value	0.7749	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.9)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 87.1)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	0.885	
95% CI	0.343, 2.283	
P-value	0.8009	
Relative Risk	0.900	
95% CI	0.397, 2.042	
P-value	0.8010	
Risk Difference	-0.014	
95% CI	-0.125, 0.096	
P-value	0.8003	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.963	
95% CI	0.391, 2.370	
p-value	0.9365	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia		
Number of subjects with events, n (%)	15 ( 21.4)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	55 ( 78.6)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	2.727	
95% CI	1.040, 7.152	
P-value	0.0414	
Relative Risk	2.357	
95% CI	1.021, 5.442	
P-value	0.0446	
Risk Difference	0.123	
95% CI	0.008, 0.239	
P-value	0.0365	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	26.5 ( 3.1, 26.5)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	26.5 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	26.5 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.332	
95% CI	0.941, 5.779	
p-value	0.0601	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	34 ( 44.2)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	43 ( 55.8)
Odds Ratio	1.788	
95% CI	0.929, 3.441	
P-value	0.0819	
Relative Risk	1.326	
95% CI	0.964, 1.825	
P-value	0.0828	
Risk Difference	0.144	
95% CI	-0.016, 0.304	
P-value	0.0775	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.4 ( 1.0, 4.4)	4.2 ( 2.1, 7.4)
Median (95% CI)	7.4 ( 4.7, 17.9)	13.8 ( 8.1, 23.5)
75%-ile (95% CI)	17.9 (13.6, 17.9)	23.5 (13.8, 23.5)
Hazard Ratio	1.547	
95% CI	0.978, 2.447	
p-value	0.0605	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations - PT: Nasopharyngitis		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 10.0)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 90.0)	77 (100.0)
Odds Ratio	18.307	
95% CI	1.026, 326.74	
P-value	0.0480	
Relative Risk	16.479	
95% CI	0.958, 283.35	
P-value	0.0535	
Risk Difference	0.100	
95% CI	0.030, 0.170	
P-value	0.0053	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio		
95% CI	-	
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations - PT: Upper respiratory tract infection		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	0.523	
95% CI	0.150, 1.819	
P-value	0.3078	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.173, 1.747	
P-value	0.3107	
Risk Difference	-0.047	
95% CI	-0.134, 0.040	
P-value	0.2932	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.542	
95% CI	0.163, 1.801	
p-value	0.3110	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	33 ( 47.1)	46 ( 59.7)
Number of censored subjects, n (%)	37 ( 52.9)	31 ( 40.3)
Odds Ratio	0.601	
95% CI	0.313, 1.156	
P-value	0.1271	
Relative Risk	0.789	
95% CI	0.580, 1.074	
P-value	0.1324	
Risk Difference	-0.126	
95% CI	-0.286, 0.034	
P-value	0.1233	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( 0.0, NE )	0.0 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.702	
95% CI	0.446, 1.106	
p-value	0.1252	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	31 ( 44.3)	43 ( 55.8)
Number of censored subjects, n (%)	39 ( 55.7)	34 ( 44.2)
Odds Ratio	0.629	
95% CI	0.328, 1.206	
P-value	0.1625	
Relative Risk	0.793	
95% CI	0.570, 1.102	
P-value	0.1676	
Risk Difference	-0.116	
95% CI	-0.276, 0.045	
P-value	0.1588	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( 0.0, NE )	0.0 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.720	
95% CI	0.450, 1.151	
p-value	0.1626	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	21 ( 30.0)	29 ( 37.7)
Number of censored subjects, n (%)	49 ( 70.0)	48 ( 62.3)
Odds Ratio	0.709	
95% CI	0.356, 1.412	
P-value	0.3282	
Relative Risk	0.797	
95% CI	0.503, 1.260	
P-value	0.3313	
Risk Difference	-0.077	
95% CI	-0.229, 0.076	
P-value	0.3245	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	3.5 ( 1.0, 16.6)	0.2 ( 0.1, 8.5)
Median (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.676	
95% CI	0.382, 1.195	
p-value	0.1820	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased		
Number of subjects with events, n (%)	3 ( 4.3)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	67 ( 95.7)	67 ( 87.0)
Odds Ratio	0.300	
95% CI	0.079, 1.139	
P-value	0.0769	
Relative Risk	0.330	
95% CI	0.095, 1.151	
P-value	0.0819	
Risk Difference	-0.087	
95% CI	-0.176, 0.002	
P-value	0.0548	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.313	
95% CI	0.086, 1.137	
p-value	0.0633	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	18 ( 23.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	59 ( 76.6)
Odds Ratio	0.611	
95% CI	0.266, 1.405	
P-value	0.2462	
Relative Risk	0.672	
95% CI	0.342, 1.322	
P-value	0.2500	
Risk Difference	-0.077	
95% CI	-0.204, 0.051	
P-value	0.2381	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 10.4, NE )	10.7 ( 8.1, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE, NE )	NE ( NE, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE )	NE ( NE, NE )
Hazard Ratio	0.642	
95% CI	0.303, 1.359	
p-value	0.2449	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Number of subjects with events, n (%)	23 ( 32.9)	28 ( 36.4)
Number of censored subjects, n (%)	47 ( 67.1)	49 ( 63.6)
Odds Ratio	0.856	
95% CI	0.433, 1.693	
P-value	0.6556	
Relative Risk	0.904	
95% CI	0.578, 1.412	
P-value	0.6563	
Risk Difference	-0.035	
95% CI	-0.189, 0.119	
P-value	0.6550	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.0 ( 2.4, NE )	5.3 ( 2.6, 10.0)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.0 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.942	
95% CI	0.540, 1.642	
p-value	0.8293	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	0.523	
95% CI	0.150, 1.819	
P-value	0.3078	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.173, 1.747	
P-value	0.3107	
Risk Difference	-0.047	
95% CI	-0.134, 0.040	
P-value	0.2932	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.543	
95% CI	0.163, 1.803	
p-value	0.3110	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.290	
95% CI	0.442, 3.763	
P-value	0.6407	
Relative Risk	1.257	
95% CI	0.481, 3.288	
P-value	0.6408	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.075, 0.122	
P-value	0.6414	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.284	
95% CI	0.465, 3.541	
p-value	0.6271	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	1.241	
95% CI	0.509, 3.026	
P-value	0.6343	
Relative Risk	1.200	
95% CI	0.566, 2.544	
P-value	0.6344	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.089, 0.146	
P-value	0.6348	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 (15.9, 24.6)	17.5 (17.5, 20.2)
Median (95% CI)	17.1 (16.2, 27.8)	17.5 (17.5, 20.2)
75%-ile (95% CI)	27.4 (17.1, 31.2)	20.2 (17.5, 20.2)
Hazard Ratio	0.531	
95% CI	0.206, 1.372	
p-value	0.1856	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Nervous system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	23 ( 32.9)	27 ( 35.1)
Number of censored subjects, n (%)	47 ( 67.1)	50 ( 64.9)
Odds Ratio	0.906	
95% CI	0.457, 1.796	
P-value	0.7778	
Relative Risk	0.937	
95% CI	0.596, 1.473	
P-value	0.7781	
Risk Difference	-0.022	
95% CI	-0.175, 0.131	
P-value	0.7776	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	6.5 ( 2.6, 29.2)	2.8 ( 0.5, 25.5)
Median (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.818	
95% CI	0.466, 1.437	
p-value	0.4929	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	0.708	
95% CI	0.239, 2.102	
P-value	0.5344	
Relative Risk	0.733	
95% CI	0.275, 1.956	
P-value	0.5355	
Risk Difference	-0.031	
95% CI	-0.128, 0.066	
P-value	0.5297	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.711	
95% CI	0.253, 1.998	
p-value	0.5213	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Psychiatric disorders		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	2.355	
95% CI	0.677, 8.195	
P-value	0.1783	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.693, 6.988	
P-value	0.1812	
Risk Difference	0.062	
95% CI	-0.027, 0.152	
P-value	0.1723	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.282	
95% CI	0.687, 7.578	
p-value	0.1665	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Renal and urinary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	0.254	
95% CI	0.052, 1.238	
P-value	0.0899	
Relative Risk	0.275	
95% CI	0.060, 1.251	
P-value	0.0950	
Risk Difference	-0.075	
95% CI	-0.154, 0.003	
P-value	0.0601	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.257	
95% CI	0.055, 1.212	
p-value	0.0641	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	26 ( 37.1)	17 ( 22.1)
Number of censored subjects, n (%)	44 ( 62.9)	60 ( 77.9)
Odds Ratio	2.086	
95% CI	1.010, 4.304	
P-value	0.0468	
Relative Risk	1.682	
95% CI	1.002, 2.826	
P-value	0.0493	
Risk Difference	0.151	
95% CI	0.004, 0.297	
P-value	0.0435	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.5 ( 1.9, 19.3)	NE ( 6.5, NE )
Median (95% CI)	17.9 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	19.3 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.711	
95% CI	0.919, 3.186	
p-value	0.0867	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Cough		
Number of subjects with events, n (%)	15 ( 21.4)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	55 ( 78.6)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	2.061	
95% CI	0.838, 5.066	
P-value	0.1152	
Relative Risk	1.833	
95% CI	0.857, 3.922	
P-value	0.1182	
Risk Difference	0.097	
95% CI	-0.023, 0.217	
P-value	0.1115	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 4.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.989	
95% CI	0.870, 4.546	
p-value	0.0967	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders		
Number of subjects with events, n (%)	28 ( 40.0)	16 ( 20.8)
Number of censored subjects, n (%)	42 ( 60.0)	61 ( 79.2)
Odds Ratio	2.542	
95% CI	1.226, 5.270	
P-value	0.0122	
Relative Risk	1.925	
95% CI	1.142, 3.244	
P-value	0.0139	
Risk Difference	0.192	
95% CI	0.046, 0.338	
P-value	0.0100	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.2 ( 1.4, 8.3)	NE ( 6.9, NE )
Median (95% CI)	NE ( 9.0, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.192	
95% CI	1.185, 4.057	
p-value	0.0103	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Pruritus		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	3.183	
95% CI	0.809, 12.515	
P-value	0.0974	
Relative Risk	2.933	
95% CI	0.810, 10.622	
P-value	0.1012	
Risk Difference	0.075	
95% CI	-0.011, 0.161	
P-value	0.0866	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	3.034	
95% CI	0.805, 11.440	
p-value	0.0847	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 18.6)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 81.4)	65 ( 84.4)
Odds Ratio	1.235	
95% CI	0.522, 2.924	
P-value	0.6306	
Relative Risk	1.192	
95% CI	0.583, 2.435	
P-value	0.6306	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.092, 0.152	
P-value	0.6311	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 9.4, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.227	
95% CI	0.559, 2.692	
p-value	0.6277	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	2 ( 2.6)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	75 ( 97.4)
Odds Ratio	3.516	
95% CI	0.686, 18.028	
P-value	0.1317	
Relative Risk	3.300	
95% CI	0.688, 15.818	
P-value	0.1354	
Risk Difference	0.060	
95% CI	-0.015, 0.134	
P-value	0.1164	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.9 (13.1, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	14.9 (14.9, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (14.9, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.521	
95% CI	0.483, 13.149	
p-value	0.2561	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.667	
95% CI	0.598, 4.648	
P-value	0.3290	
Relative Risk	1.571	
95% CI	0.633, 3.904	
P-value	0.3303	
Risk Difference	0.052	
95% CI	-0.052, 0.156	
P-value	0.3282	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.3 (14.2, 22.9)	13.8 (13.8, 23.5)
Median (95% CI)	22.9 (14.3, 28.5)	23.5 (13.8, 23.5)
75%-ile (95% CI)	28.5 (17.9, 34.6)	23.5 (13.8, 23.5)
Hazard Ratio	0.741	
95% CI	0.253, 2.173	
p-value	0.5842	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	0.458	
95% CI	0.134, 1.560	
P-value	0.2116	
Relative Risk	0.489	
95% CI	0.158, 1.517	
P-value	0.2155	
Risk Difference	-0.060	
95% CI	-0.150, 0.030	
P-value	0.1934	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	13.8 (13.8, 23.4)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.0 (13.8, 23.4)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	23.4 (14.0, 23.4)
Hazard Ratio	0.600	
95% CI	0.180, 2.005	
p-value	0.3987	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	1.106	
95% CI	0.266, 4.600	
P-value	0.8898	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.286, 4.233	
P-value	0.8897	
Risk Difference	0.005	
95% CI	-0.068, 0.079	
P-value	0.8899	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.105	
95% CI	0.276, 4.420	
p-value	0.8896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	0.537	
95% CI	0.095, 3.025	
P-value	0.4807	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.104, 2.911	
P-value	0.4819	
Risk Difference	-0.023	
95% CI	-0.086, 0.040	
P-value	0.4677	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.530	
95% CI	0.097, 2.894	
p-value	0.4571	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	1.858	
95% CI	0.578, 5.974	
P-value	0.2984	
Relative Risk	1.760	
95% CI	0.604, 5.128	
P-value	0.3002	
Risk Difference	0.049	
95% CI	-0.043, 0.142	
P-value	0.2965	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 (15.9, 24.6)	17.5 (17.5, 20.2)
Median (95% CI)	17.1 (15.9, 27.4)	17.5 (17.5, 20.2)
75%-ile (95% CI)	27.4 (17.1, 27.8)	20.2 (17.5, 20.2)
Hazard Ratio	0.622	
95% CI	0.173, 2.235	
p-value	0.4637	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 10.0)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 90.0)	77 (100.0)
Odds Ratio	18.307	
95% CI	1.026, 326.74	
P-value	0.0480	
Relative Risk	16.479	
95% CI	0.958, 283.35	
P-value	0.0535	
Risk Difference	0.100	
95% CI	0.030, 0.170	
P-value	0.0053	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	17.9 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.9 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	19.3 (17.9, 19.3)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio		
95% CI	-	
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	41 ( 53.2)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	36 ( 46.8)
Odds Ratio	1.241	
95% CI	0.646, 2.385	
P-value	0.5164	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.825, 1.466	
P-value	0.5158	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.107, 0.214	
P-value	0.5153	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.1, 1.6)	0.3 ( 0.2, 3.5)
Median (95% CI)	5.1 ( 1.9, 14.9)	8.5 ( 4.6, NE )
75%-ile (95% CI)	14.6 (14.6, 14.9)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.153	
95% CI	0.743, 1.789	
p-value	0.5204	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	0.873	
95% CI	0.225, 3.389	
P-value	0.8441	
Relative Risk	0.880	
95% CI	0.246, 3.147	
P-value	0.8441	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.085, 0.070	
P-value	0.8435	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.878	
95% CI	0.236, 3.271	
p-value	0.8474	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Leukopenia		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	0.424	
95% CI	0.079, 2.257	
P-value	0.3142	
Relative Risk	0.440	
95% CI	0.088, 2.196	
P-value	0.3168	
Risk Difference	-0.036	
95% CI	-0.104, 0.031	
P-value	0.2908	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.431	
95% CI	0.084, 2.222	
p-value	0.3003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	37 ( 52.9)	33 ( 42.9)
Number of censored subjects, n (%)	33 ( 47.1)	44 ( 57.1)
Odds Ratio	1.495	
95% CI	0.780, 2.867	
P-value	0.2261	
Relative Risk	1.233	
95% CI	0.878, 1.732	
P-value	0.2264	
Risk Difference	0.100	
95% CI	-0.061, 0.261	
P-value	0.2232	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 0.3, 3.5)	4.2 ( 0.3, 6.3)
Median (95% CI)	7.1 ( 4.2, 14.6)	NE ( 9.1, NE )
75%-ile (95% CI)	14.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.360	
95% CI	0.847, 2.182	
p-value	0.1998	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 18.6)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 81.4)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	1.368	
95% CI	0.569, 3.291	
P-value	0.4837	
Relative Risk	1.300	
95% CI	0.623, 2.711	
P-value	0.4841	
Risk Difference	0.043	
95% CI	-0.077, 0.163	
P-value	0.4841	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 1.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.348	
95% CI	0.604, 3.009	
p-value	0.4628	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	2 ( 2.6)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	75 ( 97.4)
Odds Ratio	2.273	
95% CI	0.403, 12.811	
P-value	0.3521	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.416, 11.643	
P-value	0.3537	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.034, 0.096	
P-value	0.3469	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	17.5 (17.5, 18.4)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.5 (17.5, 18.4)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	18.4 (17.5, 18.4)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.959	
95% CI	0.133, 6.904	
p-value	0.9698	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	4.606	
95% CI	0.502, 42.239	
P-value	0.1767	
Relative Risk	4.400	
95% CI	0.504, 38.431	
P-value	0.1803	
Risk Difference	0.044	
95% CI	-0.016, 0.104	
P-value	0.1490	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	4.077	
95% CI	0.453, 36.691	
p-value	0.1746	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	2 ( 2.6)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	75 ( 97.4)
Odds Ratio	2.273	
95% CI	0.403, 12.811	
P-value	0.3521	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.416, 11.643	
P-value	0.3537	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.034, 0.096	
P-value	0.3469	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	4.567	
95% CI	0.510, 40.867	
p-value	0.1355	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	1.608	
95% CI	0.607, 4.262	
P-value	0.3395	
Relative Risk	1.513	
95% CI	0.646, 3.543	
P-value	0.3408	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.056, 0.162	
P-value	0.3390	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.2 (13.6, 17.9)	13.8 (13.8, NE )
Median (95% CI)	17.9 (14.2, 34.6)	13.8 (13.8, NE )
75%-ile (95% CI)	22.9 (14.3, 34.6)	NE (13.8, NE )
Hazard Ratio	0.693	
95% CI	0.235, 2.041	
p-value	0.5025	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	0.563	
95% CI	0.196, 1.611	
P-value	0.2840	
Relative Risk	0.600	
95% CI	0.234, 1.537	
P-value	0.2871	
Risk Difference	-0.057	
95% CI	-0.159, 0.045	
P-value	0.2723	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	13.8 (13.8, 23.4)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.0 (13.8, 23.4)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	23.4 (14.0, 23.4)
Hazard Ratio	0.779	
95% CI	0.275, 2.208	
p-value	0.6373	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	6 ( 7.8)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	71 ( 92.2)
Odds Ratio	1.109	
95% CI	0.341, 3.614	
P-value	0.8632	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.372, 3.253	
P-value	0.8632	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.081, 0.097	
P-value	0.8634	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.096	
95% CI	0.354, 3.401	
p-value	0.8654	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	1.241	
95% CI	0.509, 3.026	
P-value	0.6343	
Relative Risk	1.200	
95% CI	0.566, 2.544	
P-value	0.6344	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.089, 0.146	
P-value	0.6348	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.6 (10.2, 16.6)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.091	
95% CI	0.473, 2.516	
p-value	0.8291	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	1.897	
95% CI	0.436, 8.249	
P-value	0.3930	
Relative Risk	1.833	
95% CI	0.455, 7.392	
P-value	0.3942	
Risk Difference	0.032	
95% CI	-0.042, 0.107	
P-value	0.3912	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.846	
95% CI	0.441, 7.727	
p-value	0.3921	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	6 ( 7.8)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	71 ( 92.2)
Odds Ratio	0.910	
95% CI	0.265, 3.125	
P-value	0.8812	
Relative Risk	0.917	
95% CI	0.293, 2.871	
P-value	0.8813	
Risk Difference	-0.006	
95% CI	-0.091, 0.079	
P-value	0.8810	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.885	
95% CI	0.270, 2.901	
p-value	0.8430	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	1.711	
95% CI	0.462, 6.334	
P-value	0.4213	
Relative Risk	1.650	
95% CI	0.486, 5.606	
P-value	0.4223	
Risk Difference	0.034	
95% CI	-0.048, 0.116	
P-value	0.4208	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 (16.2, 27.4)	17.5 (17.5, 20.2)
Median (95% CI)	24.6 (16.2, 27.8)	17.5 (17.5, 20.2)
75%-ile (95% CI)	27.4 (24.6, 27.8)	20.2 (17.5, 20.2)
Hazard Ratio	0.505	
95% CI	0.109, 2.346	
p-value	0.3756	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Nervous system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	0.537	
95% CI	0.095, 3.025	
P-value	0.4807	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.104, 2.911	
P-value	0.4819	
Risk Difference	-0.023	
95% CI	-0.086, 0.040	
P-value	0.4677	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
Median (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.247	
95% CI	0.028, 2.221	
p-value	0.1770	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	77 (100.0)
Odds Ratio	13.015	
95% CI	0.706, 239.80	
P-value	0.0843	
Relative Risk	12.085	
95% CI	0.680, 214.66	
P-value	0.0896	
Risk Difference	0.071	
95% CI	0.011, 0.132	
P-value	0.0203	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (13.9, 17.9)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.9 (13.9, 17.9)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	17.9 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio		
95% CI	-	
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	7.125	
95% CI	0.836, 60.738	
P-value	0.0725	
Relative Risk	6.600	
95% CI	0.815, 53.473	
P-value	0.0771	
Risk Difference	0.073	
95% CI	0.002, 0.143	
P-value	0.0426	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	6.327	
95% CI	0.759, 52.753	
p-value	0.0509	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

**Anhang 4-G2.2: Non-CIT Population**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Overall Survival  
 Intent-to-Treat Population

Version: Draft

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.0)	18 ( 14.1)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.0)	110 ( 85.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile	NE ( NE , NE )	35.8 (33.8, NE )
Median	NE ( NE , NE )	NE (35.8, NE )
75%-ile	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	96.00 (92.56, 99.44)	98.41 (96.22, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	95.19 (91.44, 98.95)	95.99 (92.55, 99.43)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	92.77 (88.22, 97.32)	94.37 (90.32, 98.42)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	91.96 (87.18, 96.74)	91.12 (86.11, 96.13)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	91.96 (87.18, 96.74)	88.39 (82.66, 94.13)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.816	
95% CI	0.391, 1.702	
p-value (log-rank)	0.5875	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.676	
95% CI	0.331, 1.381	
p-value (log-rank)	0.2792	

Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 2-sided Log-rank test is used.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 30JUL2019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	120 ( 93.0)	126 ( 99.2)
Number of censored subjects, n (%)	9 ( 7.0)	1 ( 0.8)
Odds Ratio	0.106	
95% CI	0.013, 0.848	
P-value	0.0344	
Relative Risk	0.938	
95% CI	0.892, 0.985	
P-value	0.0111	
Risk Difference	-0.062	
95% CI	-0.108, -0.015	
P-value	0.0092	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.1, 1.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Hazard Ratio	0.804	
95% CI	0.620, 1.042	
p-value	0.0372	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	67 ( 51.9)	57 ( 44.9)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 48.1)	70 ( 55.1)
Odds Ratio	1.327	
95% CI	0.812, 2.169	
P-value	0.2591	
Relative Risk	1.157	
95% CI	0.897, 1.492	
P-value	0.2606	
Risk Difference	0.071	
95% CI	-0.052, 0.193	
P-value	0.2575	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	3.3 ( 0.7, 6.1)	1.4 ( 0.2, 5.7)
Median (95% CI)	13.9 (10.4, 20.3)	16.1 (11.8, 21.2)
75%-ile (95% CI)	23.3 (19.4, 31.8)	21.2 (16.6, 25.3)
Hazard Ratio	0.935	
95% CI	0.651, 1.345	
p-value	0.7266	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	98 ( 76.0)	97 ( 76.4)
Number of censored subjects, n (%)	31 ( 24.0)	30 ( 23.6)
Odds Ratio	0.978	
95% CI	0.550, 1.738	
P-value	0.9388	
Relative Risk	0.995	
95% CI	0.867, 1.141	
P-value	0.9388	
Risk Difference	-0.004	
95% CI	-0.108, 0.100	
P-value	0.9388	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Median (95% CI)	1.9 ( 0.7, 3.3)	2.2 ( 0.5, 4.4)
75%-ile (95% CI)	12.1 ( 5.6, 23.3)	16.6 ( 6.9, 24.5)
Hazard Ratio	0.995	
95% CI	0.751, 1.320	
p-value	0.9947	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	112 ( 86.8)	116 ( 91.3)
Number of censored subjects, n (%)	17 ( 13.2)	11 ( 8.7)
Odds Ratio	0.625	
95% CI	0.280, 1.393	
P-value	0.2501	
Relative Risk	0.951	
95% CI	0.872, 1.036	
P-value	0.2475	
Risk Difference	-0.045	
95% CI	-0.121, 0.031	
P-value	0.2451	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( 0.0, 0.1)	0.0 ( 0.0, 0.1)
75%-ile (95% CI)	1.2 ( 0.4, 5.1)	0.5 ( 0.2, 3.3)
Hazard Ratio	0.863	
95% CI	0.662, 1.124	
p-value	0.2350	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	23 ( 17.8)	23 ( 18.1)
Number of censored subjects, n (%)	106 ( 82.2)	104 ( 81.9)
Odds Ratio	0.981	
95% CI	0.518, 1.857	
P-value	0.9533	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.583, 1.662	
P-value	0.9533	
Risk Difference	-0.003	
95% CI	-0.097, 0.091	
P-value	0.9533	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( 11.8, NE )	NE ( 11.0, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.967	
95% CI	0.542, 1.724	
p-value	0.9102	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 3.1)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	125 ( 96.9)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	0.420	
95% CI	0.126, 1.399	
P-value	0.1575	
Relative Risk	0.438	
95% CI	0.138, 1.385	
P-value	0.1597	
Risk Difference	-0.040	
95% CI	-0.094, 0.014	
P-value	0.1459	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.433	
95% CI	0.133, 1.405	
p-value	0.1509	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	8 ( 6.3)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	119 ( 93.7)
Odds Ratio	1.116	
95% CI	0.416, 2.989	
P-value	0.8277	
Relative Risk	1.108	
95% CI	0.441, 2.780	
P-value	0.8278	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.054, 0.068	
P-value	0.8276	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.7 (13.7, 30.4)	14.8 (14.0, 21.2)
Median (95% CI)	30.4 (16.7, 34.1)	14.9 (14.8, 24.5)
75%-ile (95% CI)	34.1 (16.7, 34.1)	21.2 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	0.847	
95% CI	0.305, 2.352	
p-value	0.7496	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	129 (100.0)	127 (100.0)
Odds Ratio	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Relative Risk	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Risk Difference	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	-
95% CI	-	-
p-value	-	-

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	69 ( 53.5)	65 ( 51.2)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 46.5)	62 ( 48.8)
Odds Ratio	1.097	
95% CI	0.672, 1.792	
P-value	0.7117	
Relative Risk	1.045	
95% CI	0.827, 1.321	
P-value	0.7119	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.099, 0.145	
P-value	0.7116	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.9 ( 0.9, 2.6)	2.8 ( 1.4, 4.6)
Median (95% CI)	5.6 ( 3.7, NE )	7.8 ( 6.2, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.143	
95% CI	0.814, 1.604	
p-value	0.4451	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	16 ( 12.4)	19 ( 15.0)
Number of censored subjects, n (%)	113 ( 87.6)	108 ( 85.0)
Odds Ratio	0.805	
95% CI	0.394, 1.646	
P-value	0.5520	
Relative Risk	0.829	
95% CI	0.447, 1.538	
P-value	0.5523	
Risk Difference	-0.026	
95% CI	-0.110, 0.059	
P-value	0.5515	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.819	
95% CI	0.421, 1.593	
p-value	0.5524	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 14.0)	12 ( 9.4)
Number of censored subjects, n (%)	111 ( 86.0)	115 ( 90.6)
Odds Ratio	1.554	
95% CI	0.716, 3.375	
P-value	0.2652	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.742, 2.939	
P-value	0.2668	
Risk Difference	0.045	
95% CI	-0.033, 0.124	
P-value	0.2608	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.6 (13.3, 20.1)	14.0 (14.0, 17.2)
Median (95% CI)	19.4 (16.6, 20.3)	14.8 (14.0, 24.5)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.4, 20.8)	17.2 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	1.145	
95% CI	0.529, 2.475	
p-value	0.7527	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.12  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 22.5)	22 ( 17.3)
Number of censored subjects, n (%)	100 ( 77.5)	105 ( 82.7)
Odds Ratio	1.384	
95% CI	0.746, 2.568	
P-value	0.3027	
Relative Risk	1.298	
95% CI	0.789, 2.133	
P-value	0.3041	
Risk Difference	0.052	
95% CI	-0.046, 0.149	
P-value	0.3002	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	13.9 (12.3, 20.3)	13.3 (13.3, 21.2)
Median (95% CI)	18.3 (17.5, 25.1)	14.8 (13.3, 21.2)
75%-ile (95% CI)	21.4 (18.3, 32.6)	21.2 (14.8, 21.2)
Hazard Ratio	0.987	
95% CI	0.553, 1.761	
p-value	0.9636	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.13  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	32 ( 24.8)	20 ( 15.7)
Number of censored subjects, n (%)	97 ( 75.2)	107 ( 84.3)
Odds Ratio	1.765	
95% CI	0.947, 3.289	
P-value	0.0737	
Relative Risk	1.575	
95% CI	0.953, 2.602	
P-value	0.0761	
Risk Difference	0.091	
95% CI	-0.007, 0.188	
P-value	0.0695	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	13.9 (10.4, 19.2)	21.2 ( NE , NE )
Median (95% CI)	19.2 (13.9, 21.4)	21.2 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	21.4 (19.2, 32.6)	21.2 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.261	
95% CI	0.707, 2.251	
p-value	0.4312	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.14  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)
Number of censored subjects, n (%)	127 ( 98.4)	125 ( 98.4)
Odds Ratio	0.984	
95% CI	0.137, 7.096	
P-value	0.9874	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.141, 6.882	
P-value	0.9874	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.031, 0.030	
P-value	0.9874	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.984	
95% CI	0.139, 6.989	
p-value	0.9875	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.15  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.983	
95% CI	0.437, 2.211	
P-value	0.9665	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.475, 2.040	
P-value	0.9665	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.076, 0.072	
P-value	0.9665	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.996	
95% CI	0.462, 2.149	
p-value	0.9769	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	90 ( 69.8)	79 ( 62.2)
Number of censored subjects, n (%)	39 ( 30.2)	48 ( 37.8)
Odds Ratio	1.402	
95% CI	0.834, 2.357	
P-value	0.2022	
Relative Risk	1.122	
95% CI	0.940, 1.339	
P-value	0.2036	
Risk Difference	0.076	
95% CI	-0.040, 0.191	
P-value	0.2002	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.2, 0.5)	0.1 ( 0.1, 0.3)
Median (95% CI)	1.9 ( 1.0, 2.8)	3.9 ( 1.9, 7.1)
75%-ile (95% CI)	12.4 ( 5.6, NE )	14.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.181	
95% CI	0.871, 1.601	
p-value	0.2665	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	23 ( 17.8)	24 ( 18.9)
Number of censored subjects, n (%)	106 ( 82.2)	103 ( 81.1)
Odds Ratio	0.931	
95% CI	0.494, 1.754	
P-value	0.8253	
Relative Risk	0.943	
95% CI	0.563, 1.582	
P-value	0.8253	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.106, 0.084	
P-value	0.8253	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.8 (12.4, NE )	NE (10.2, NE )
Median (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.900	
95% CI	0.508, 1.596	
p-value	0.7230	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	73 ( 56.6)	66 ( 52.0)
Number of censored subjects, n (%)	56 ( 43.4)	61 ( 48.0)
Odds Ratio	1.205	
95% CI	0.736, 1.971	
P-value	0.4582	
Relative Risk	1.089	
95% CI	0.869, 1.364	
P-value	0.4589	
Risk Difference	0.046	
95% CI	-0.076, 0.168	
P-value	0.4576	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.6 ( 0.9, 2.5)	1.9 ( 0.7, 3.7)
Median (95% CI)	5.1 ( 3.4, 9.3)	7.4 ( 4.6, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.151	
95% CI	0.825, 1.607	
p-value	0.4084	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	28 ( 21.7)	33 ( 26.0)
Number of censored subjects, n (%)	101 ( 78.3)	94 ( 74.0)
Odds Ratio	0.790	
95% CI	0.444, 1.406	
P-value	0.4222	
Relative Risk	0.835	
95% CI	0.538, 1.297	
P-value	0.4228	
Risk Difference	-0.043	
95% CI	-0.147, 0.062	
P-value	0.4214	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.6 ( 2.1, NE )	3.4 ( 0.1, NE )
Median (95% CI)	NE (13.6, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.764	
95% CI	0.461, 1.268	
p-value	0.3076	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	19 ( 14.7)	15 ( 11.8)
Number of censored subjects, n (%)	110 ( 85.3)	112 ( 88.2)
Odds Ratio	1.290	
95% CI	0.624, 2.666	
P-value	0.4924	
Relative Risk	1.247	
95% CI	0.663, 2.344	
P-value	0.4929	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.054, 0.112	
P-value	0.4909	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.0 (12.7, 30.4)	14.9 (14.9, 16.1)
Median (95% CI)	22.7 (14.0, 37.9)	15.0 (14.9, 21.2)
75%-ile (95% CI)	30.4 (22.7, 37.9)	16.1 (15.0, 21.2)
Hazard Ratio	0.983	
95% CI	0.484, 1.997	
p-value	0.9598	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Eye disorders		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	2.734	
95% CI	0.945, 7.911	
P-value	0.0634	
Relative Risk	2.560	
95% CI	0.940, 6.971	
P-value	0.0660	
Risk Difference	0.061	
95% CI	-0.001, 0.123	
P-value	0.0522	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.588	
95% CI	0.922, 7.262	
p-value	0.0607	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	66 ( 51.2)	54 ( 42.5)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 48.8)	73 ( 57.5)
Odds Ratio	1.416	
95% CI	0.865, 2.318	
P-value	0.1664	
Relative Risk	1.203	
95% CI	0.925, 1.566	
P-value	0.1683	
Risk Difference	0.086	
95% CI	-0.035, 0.208	
P-value	0.1643	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 0.7, 3.7)	1.9 ( 0.3, 4.3)
Median (95% CI)	10.3 ( 6.1, 31.8)	30.3 ( 8.0, 30.3)
75%-ile (95% CI)	31.8 (13.4, 31.8)	30.3 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.191	
95% CI	0.830, 1.709	
p-value	0.3297	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation		
Number of subjects with events, n (%)	14 ( 10.9)	11 ( 8.7)
Number of censored subjects, n (%)	115 ( 89.1)	116 ( 91.3)
Odds Ratio	1.284	
95% CI	0.559, 2.946	
P-value	0.5556	
Relative Risk	1.253	
95% CI	0.591, 2.655	
P-value	0.5560	
Risk Difference	0.022	
95% CI	-0.051, 0.095	
P-value	0.5543	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.210	
95% CI	0.549, 2.668	
p-value	0.6345	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 26.4)	21 ( 16.5)
Number of censored subjects, n (%)	95 ( 73.6)	106 ( 83.5)
Odds Ratio	1.807	
95% CI	0.981, 3.326	
P-value	0.0576	
Relative Risk	1.594	
95% CI	0.981, 2.591	
P-value	0.0599	
Risk Difference	0.098	
95% CI	-0.002, 0.198	
P-value	0.0537	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	10.1 ( 5.1, NE )	NE (10.8, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.674	
95% CI	0.972, 2.885	
p-value	0.0605	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea		
Number of subjects with events, n (%)	24 ( 18.6)	25 ( 19.7)
Number of censored subjects, n (%)	105 ( 81.4)	102 ( 80.3)
Odds Ratio	0.933	
95% CI	0.500, 1.739	
P-value	0.8261	
Relative Risk	0.945	
95% CI	0.571, 1.564	
P-value	0.8261	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.107, 0.086	
P-value	0.8261	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 7.1, NE )	NE ( 4.2, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.902	
95% CI	0.515, 1.579	
p-value	0.7283	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	11 ( 8.7)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	116 ( 91.3)
Odds Ratio	0.697	
95% CI	0.271, 1.795	
P-value	0.4548	
Relative Risk	0.716	
95% CI	0.298, 1.721	
P-value	0.4554	
Risk Difference	-0.025	
95% CI	-0.089, 0.040	
P-value	0.4529	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.682	
95% CI	0.274, 1.698	
p-value	0.4079	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	62 ( 48.1)	50 ( 39.4)
Number of censored subjects, n (%)	67 ( 51.9)	77 ( 60.6)
Odds Ratio	1.425	
95% CI	0.868, 2.340	
P-value	0.1616	
Relative Risk	1.221	
95% CI	0.922, 1.616	
P-value	0.1636	
Risk Difference	0.087	
95% CI	-0.034, 0.208	
P-value	0.1593	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.6 ( 0.3, 2.6)	1.0 ( 0.2, 4.2)
Median (95% CI)	11.3 ( 6.2, 16.2)	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.247	
95% CI	0.858, 1.814	
p-value	0.2352	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 13.2)	16 ( 12.6)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.8)	111 ( 87.4)
Odds Ratio	1.053	
95% CI	0.507, 2.188	
P-value	0.8899	
Relative Risk	1.046	
95% CI	0.553, 1.978	
P-value	0.8899	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.076, 0.088	
P-value	0.8899	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.065	
95% CI	0.538, 2.108	
p-value	0.8564	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Oedema peripheral		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	8 ( 6.3)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	119 ( 93.7)
Odds Ratio	1.526	
95% CI	0.602, 3.868	
P-value	0.3735	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.625, 3.491	
P-value	0.3745	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.036, 0.096	
P-value	0.3693	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.474	
95% CI	0.602, 3.605	
p-value	0.3931	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 17.1)	14 ( 11.0)
Number of censored subjects, n (%)	107 ( 82.9)	113 ( 89.0)
Odds Ratio	1.660	
95% CI	0.808, 3.411	
P-value	0.1681	
Relative Risk	1.547	
95% CI	0.829, 2.886	
P-value	0.1703	
Risk Difference	0.060	
95% CI	-0.024, 0.145	
P-value	0.1630	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.701	
95% CI	0.857, 3.376	
p-value	0.1242	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	70 ( 54.3)	67 ( 52.8)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 45.7)	60 ( 47.2)
Odds Ratio	1.062	
95% CI	0.650, 1.737	
P-value	0.8089	
Relative Risk	1.029	
95% CI	0.819, 1.293	
P-value	0.8090	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.107, 0.137	
P-value	0.8089	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	2.1 ( 0.8, 3.6)	2.0 ( 1.3, 4.4)
Median (95% CI)	9.8 ( 6.4, 19.2)	9.9 ( 6.2, NE )
75%-ile (95% CI)	19.2 (17.5, 21.4)	13.3 (13.3, NE )
Hazard Ratio	0.991	
95% CI	0.706, 1.391	
p-value	0.9603	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations - PT: Nasopharyngitis		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.658	
95% CI	0.271, 1.598	
P-value	0.3549	
Relative Risk	0.682	
95% CI	0.302, 1.538	
P-value	0.3559	
Risk Difference	-0.033	
95% CI	-0.101, 0.036	
P-value	0.3520	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.671	
95% CI	0.287, 1.571	
p-value	0.3554	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.441	
95% CI	0.531, 3.910	
P-value	0.4737	
Relative Risk	1.406	
95% CI	0.553, 3.580	
P-value	0.4743	
Risk Difference	0.022	
95% CI	-0.038, 0.083	
P-value	0.4707	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
Median (95% CI)	32.6 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	32.6 ( NE , NE )	17.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.225	
95% CI	0.455, 3.295	
p-value	0.6872	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations - PT: Upper respiratory tract infection		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.598	
95% CI	0.599, 4.263	
P-value	0.3490	
Relative Risk	1.547	
95% CI	0.619, 3.864	
P-value	0.3502	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.032, 0.093	
P-value	0.3439	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.550	
95% CI	0.601, 3.999	
p-value	0.3607	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	68 ( 52.7)	72 ( 56.7)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 47.3)	55 ( 43.3)
Odds Ratio	0.852	
95% CI	0.520, 1.394	
P-value	0.5226	
Relative Risk	0.930	
95% CI	0.744, 1.162	
P-value	0.5227	
Risk Difference	-0.040	
95% CI	-0.162, 0.082	
P-value	0.5221	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	6.9 ( 0.0, NE )	0.1 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.898	
95% CI	0.642, 1.256	
p-value	0.5002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	58 ( 45.0)	67 ( 52.8)
Number of censored subjects, n (%)	71 ( 55.0)	60 ( 47.2)
Odds Ratio	0.732	
95% CI	0.447, 1.196	
P-value	0.2127	
Relative Risk	0.852	
95% CI	0.662, 1.097	
P-value	0.2138	
Risk Difference	-0.078	
95% CI	-0.200, 0.044	
P-value	0.2109	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( 0.0, NE )	0.1 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.830	
95% CI	0.581, 1.185	
p-value	0.2268	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	35 ( 27.1)	35 ( 27.6)
Number of censored subjects, n (%)	94 ( 72.9)	92 ( 72.4)
Odds Ratio	0.979	
95% CI	0.565, 1.696	
P-value	0.9389	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.660, 1.468	
P-value	0.9389	
Risk Difference	-0.004	
95% CI	-0.113, 0.105	
P-value	0.9389	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.7 ( 0.7, NE )	5.3 ( 1.4, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.949	
95% CI	0.594, 1.516	
p-value	0.8396	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	0.671	
95% CI	0.247, 1.822	
P-value	0.4341	
Relative Risk	0.689	
95% CI	0.271, 1.754	
P-value	0.4348	
Risk Difference	-0.024	
95% CI	-0.085, 0.037	
P-value	0.4317	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.684	
95% CI	0.260, 1.797	
p-value	0.4365	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	40 ( 31.0)	27 ( 21.3)
Number of censored subjects, n (%)	89 ( 69.0)	100 ( 78.7)
Odds Ratio	1.665	
95% CI	0.946, 2.930	
P-value	0.0774	
Relative Risk	1.459	
95% CI	0.956, 2.225	
P-value	0.0798	
Risk Difference	0.097	
95% CI	-0.009, 0.204	
P-value	0.0740	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.2 ( 1.2, 25.8)	NE ( 3.3, NE )
Median (95% CI)	22.2 (22.2, 31.8)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	25.8 (22.2, 31.8)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.388	
95% CI	0.845, 2.280	
p-value	0.1868	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hyperglycaemia		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	2.734	
95% CI	0.945, 7.911	
P-value	0.0634	
Relative Risk	2.560	
95% CI	0.940, 6.971	
P-value	0.0660	
Risk Difference	0.061	
95% CI	-0.001, 0.123	
P-value	0.0522	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.5 (14.5, 25.8)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	22.2 (14.5, 25.8)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	25.8 (22.2, 25.8)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.035	
95% CI	0.702, 5.898	
p-value	0.1816	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Number of subjects with events, n (%)	43 ( 33.3)	39 ( 30.7)
Number of censored subjects, n (%)	86 ( 66.7)	88 ( 69.3)
Odds Ratio	1.128	
95% CI	0.667, 1.908	
P-value	0.6528	
Relative Risk	1.085	
95% CI	0.759, 1.552	
P-value	0.6530	
Risk Difference	0.026	
95% CI	-0.088, 0.140	
P-value	0.6525	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.9 ( 2.3, 11.0)	7.4 ( 3.6, 18.1)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.4 (14.4, 18.1)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.1 (14.4, 18.1)
Hazard Ratio	1.138	
95% CI	0.735, 1.763	
p-value	0.5585	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	1.102	
95% CI	0.432, 2.809	
P-value	0.8391	
Relative Risk	1.094	
95% CI	0.460, 2.602	
P-value	0.8392	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.058, 0.071	
P-value	0.8390	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.090	
95% CI	0.443, 2.683	
p-value	0.8506	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	12 ( 9.4)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	115 ( 90.6)
Odds Ratio	0.983	
95% CI	0.424, 2.278	
P-value	0.9679	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.460, 2.109	
P-value	0.9679	
Risk Difference	-0.001	
95% CI	-0.073, 0.070	
P-value	0.9679	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.4 (14.4, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.4 (14.4, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (14.4, NE )
Hazard Ratio	0.963	
95% CI	0.431, 2.152	
p-value	0.9277	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	21 ( 16.3)	15 ( 11.8)
Number of censored subjects, n (%)	108 ( 83.7)	112 ( 88.2)
Odds Ratio	1.452	
95% CI	0.711, 2.963	
P-value	0.3057	
Relative Risk	1.378	
95% CI	0.745, 2.551	
P-value	0.3070	
Risk Difference	0.045	
95% CI	-0.040, 0.130	
P-value	0.3024	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.6 (13.3, 19.4)	14.0 (14.0, 17.2)
Median (95% CI)	19.4 (16.6, 20.3)	14.8 (14.0, 24.5)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.4, 20.8)	17.2 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	1.119	
95% CI	0.559, 2.239	
p-value	0.7708	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Nervous system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	35 ( 27.1)	34 ( 26.8)
Number of censored subjects, n (%)	94 ( 72.9)	93 ( 73.2)
Odds Ratio	1.018	
95% CI	0.586, 1.769	
P-value	0.9482	
Relative Risk	1.013	
95% CI	0.677, 1.517	
P-value	0.9482	
Risk Difference	0.004	
95% CI	-0.105, 0.112	
P-value	0.9482	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	9.2 ( 2.2, 23.3)	8.8 ( 7.2, NE )
Median (95% CI)	14.4 (14.4, 23.3)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	23.3 (14.4, 23.3)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.971	
95% CI	0.601, 1.568	
p-value	0.9045	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache		
Number of subjects with events, n (%)	15 ( 11.6)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	114 ( 88.4)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	1.539	
95% CI	0.664, 3.568	
P-value	0.3145	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.689, 3.163	
P-value	0.3158	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.035, 0.110	
P-value	0.3101	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.500	
95% CI	0.674, 3.339	
p-value	0.3160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Psychiatric disorders		
Number of subjects with events, n (%)	16 ( 12.4)	17 ( 13.4)
Number of censored subjects, n (%)	113 ( 87.6)	110 ( 86.6)
Odds Ratio	0.916	
95% CI	0.441, 1.904	
P-value	0.8146	
Relative Risk	0.927	
95% CI	0.490, 1.752	
P-value	0.8146	
Risk Difference	-0.010	
95% CI	-0.092, 0.072	
P-value	0.8145	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.890	
95% CI	0.450, 1.762	
p-value	0.7405	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Renal and urinary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.880	
95% CI	0.673, 5.248	
P-value	0.2281	
Relative Risk	1.805	
95% CI	0.688, 4.733	
P-value	0.2299	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.023, 0.099	
P-value	0.2195	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	34.1 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	34.1 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	34.1 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.663	
95% CI	0.604, 4.575	
p-value	0.3194	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	33 ( 25.6)	42 ( 33.1)
Number of censored subjects, n (%)	96 ( 74.4)	85 ( 66.9)
Odds Ratio	0.696	
95% CI	0.405, 1.195	
P-value	0.1890	
Relative Risk	0.774	
95% CI	0.527, 1.136	
P-value	0.1906	
Risk Difference	-0.075	
95% CI	-0.186, 0.036	
P-value	0.1868	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	10.8 ( 2.9, 21.4)	5.8 ( 1.8, 30.4)
Median (95% CI)	21.4 ( NE , NE )	30.4 (13.2, 30.4)
75%-ile (95% CI)	21.4 ( NE , NE )	30.4 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.794	
95% CI	0.502, 1.256	
p-value	0.3244	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Cough		
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 14.0)	14 ( 11.0)
Number of censored subjects, n (%)	111 ( 86.0)	113 ( 89.0)
Odds Ratio	1.309	
95% CI	0.621, 2.760	
P-value	0.4794	
Relative Risk	1.266	
95% CI	0.658, 2.434	
P-value	0.4800	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.052, 0.110	
P-value	0.4777	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 12.9, NE )	NE ( NE, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE, NE )	NE ( NE, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE )	NE ( NE, NE )
Hazard Ratio	1.276	
95% CI	0.634, 2.569	
p-value	0.4938	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 26.4)	41 ( 32.3)
Number of censored subjects, n (%)	95 ( 73.6)	86 ( 67.7)
Odds Ratio	0.751	
95% CI	0.437, 1.288	
P-value	0.2981	
Relative Risk	0.816	
95% CI	0.557, 1.197	
P-value	0.2992	
Risk Difference	-0.059	
95% CI	-0.171, 0.052	
P-value	0.2967	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	9.5 ( 5.3, NE )	6.7 ( 4.1, 11.5)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.812	
95% CI	0.515, 1.280	
p-value	0.3666	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	20 ( 15.5)	16 ( 12.6)
Number of censored subjects, n (%)	109 ( 84.5)	111 ( 87.4)
Odds Ratio	1.273	
95% CI	0.627, 2.585	
P-value	0.5044	
Relative Risk	1.231	
95% CI	0.669, 2.265	
P-value	0.5049	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.056, 0.114	
P-value	0.5031	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.4 (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	14.4 (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.183	
95% CI	0.613, 2.285	
p-value	0.6108	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.817	
95% CI	0.352, 1.900	
P-value	0.6394	
Relative Risk	0.833	
95% CI	0.388, 1.790	
P-value	0.6396	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.089, 0.054	
P-value	0.6391	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.849	
95% CI	0.374, 1.928	
p-value	0.6961	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Febrile neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.157	
95% CI	0.378, 3.543	
P-value	0.7983	
Relative Risk	1.149	
95% CI	0.397, 3.324	
P-value	0.7983	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.047, 0.061	
P-value	0.7980	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.135	
95% CI	0.382, 3.379	
p-value	0.8198	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	0.752	
95% CI	0.271, 2.085	
P-value	0.5843	
Relative Risk	0.766	
95% CI	0.294, 1.994	
P-value	0.5845	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.076, 0.043	
P-value	0.5834	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	30.4 (14.0, 34.5)	15.0 (15.0, 21.2)
Median (95% CI)	34.5 (14.0, 37.9)	16.1 (15.0, 21.2)
75%-ile (95% CI)	37.9 (30.4, 37.9)	21.2 (15.0, 21.2)
Hazard Ratio	0.325	
95% CI	0.099, 1.072	
p-value	0.0526	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.398, 3.224	
P-value	0.8144	
Relative Risk	1.125	
95% CI	0.420, 3.011	
P-value	0.8144	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.051, 0.064	
P-value	0.8142	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.309	
95% CI	0.454, 3.772	
p-value	0.6172	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	32 ( 24.8)	20 ( 15.7)
Number of censored subjects, n (%)	97 ( 75.2)	107 ( 84.3)
Odds Ratio	1.765	
95% CI	0.947, 3.289	
P-value	0.0737	
Relative Risk	1.575	
95% CI	0.953, 2.602	
P-value	0.0761	
Risk Difference	0.091	
95% CI	-0.007, 0.188	
P-value	0.0695	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (10.4, 19.2)	21.2 ( NE , NE )
Median (95% CI)	19.2 (13.9, 21.4)	21.2 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	21.4 (19.2, 32.6)	21.2 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.261	
95% CI	0.707, 2.251	
p-value	0.4312	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.513	
95% CI	0.522, 4.381	
P-value	0.4457	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.541, 4.028	
P-value	0.4464	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.035, 0.080	
P-value	0.4418	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
Median (95% CI)	32.6 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	32.6 ( NE , NE )	17.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.263	
95% CI	0.437, 3.649	
p-value	0.6650	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.817	
95% CI	0.352, 1.900	
P-value	0.6394	
Relative Risk	0.833	
95% CI	0.388, 1.790	
P-value	0.6396	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.089, 0.054	
P-value	0.6391	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.2 (18.2, 26.6)	18.9 (18.9, 33.8)
Median (95% CI)	18.2 (18.2, 26.6)	25.1 (18.9, 33.8)
75%-ile (95% CI)	26.6 (18.2, 26.6)	33.8 (18.9, 33.8)
Hazard Ratio	0.974	
95% CI	0.427, 2.223	
p-value	0.9560	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 3.1)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	125 ( 96.9)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	0.420	
95% CI	0.126, 1.399	
P-value	0.1575	
Relative Risk	0.438	
95% CI	0.138, 1.385	
P-value	0.1597	
Risk Difference	-0.040	
95% CI	-0.094, 0.014	
P-value	0.1459	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.487	
95% CI	0.147, 1.619	
p-value	0.2300	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	0.984	
95% CI	0.335, 2.889	
P-value	0.9760	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.356, 2.726	
P-value	0.9760	
Risk Difference	-0.001	
95% CI	-0.057, 0.055	
P-value	0.9760	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.7 (13.5, 19.4)	14.8 (14.0, 17.2)
Median (95% CI)	18.5 (16.7, 19.4)	17.2 (14.8, 24.5)
75%-ile (95% CI)	19.4 (16.7, 19.4)	24.5 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	1.068	
95% CI	0.357, 3.197	
p-value	0.9057	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 3.1)	8 ( 6.3)
Number of censored subjects, n (%)	125 ( 96.9)	119 ( 93.7)
Odds Ratio	0.476	
95% CI	0.140, 1.622	
P-value	0.2354	
Relative Risk	0.492	
95% CI	0.152, 1.594	
P-value	0.2371	
Risk Difference	-0.032	
95% CI	-0.084, 0.020	
P-value	0.2259	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.2 (13.7, 21.4)	30.4 (13.2, 30.4)
Median (95% CI)	18.2 (18.2, 21.4)	30.4 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	21.4 (18.2, 21.4)	30.4 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.512	
95% CI	0.149, 1.761	
p-value	0.2790	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	75 ( 58.1)	70 ( 55.1)
Number of censored subjects, n (%)	54 ( 41.9)	57 ( 44.9)
Odds Ratio	1.131	
95% CI	0.690, 1.855	
P-value	0.6258	
Relative Risk	1.055	
95% CI	0.851, 1.307	
P-value	0.6260	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.091, 0.152	
P-value	0.6256	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.7 ( 0.3, 1.9)	0.5 ( 0.2, 2.5)
Median (95% CI)	5.5 ( 2.8, 11.9)	6.9 ( 4.6, 14.9)
75%-ile (95% CI)	13.8 (12.5, 13.8)	14.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.096	
95% CI	0.790, 1.521	
p-value	0.5783	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	8 ( 6.3)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	119 ( 93.7)
Odds Ratio	1.526	
95% CI	0.602, 3.868	
P-value	0.3735	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.625, 3.491	
P-value	0.3745	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.036, 0.096	
P-value	0.3693	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.8 (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.463	
95% CI	0.598, 3.582	
p-value	0.4010	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Febrile neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.157	
95% CI	0.378, 3.543	
P-value	0.7983	
Relative Risk	1.149	
95% CI	0.397, 3.324	
P-value	0.7983	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.047, 0.061	
P-value	0.7980	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.143	
95% CI	0.384, 3.400	
p-value	0.8108	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	66 ( 51.2)	60 ( 47.2)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 48.8)	67 ( 52.8)
Odds Ratio	1.170	
95% CI	0.716, 1.910	
P-value	0.5307	
Relative Risk	1.083	
95% CI	0.844, 1.390	
P-value	0.5312	
Risk Difference	0.039	
95% CI	-0.083, 0.162	
P-value	0.5303	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.1, 2.8)	3.7 ( 1.9, 4.9)
Median (95% CI)	8.3 ( 4.3, NE )	10.6 ( 6.9, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.176	
95% CI	0.828, 1.669	
p-value	0.3689	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	19 ( 15.0)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	108 ( 85.0)
Odds Ratio	0.637	
95% CI	0.300, 1.352	
P-value	0.2402	
Relative Risk	0.674	
95% CI	0.348, 1.305	
P-value	0.2418	
Risk Difference	-0.049	
95% CI	-0.130, 0.032	
P-value	0.2369	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.659	
95% CI	0.326, 1.335	
p-value	0.2413	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	0.774	
95% CI	0.295, 2.028	
P-value	0.6016	
Relative Risk	0.788	
95% CI	0.321, 1.931	
P-value	0.6018	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.079, 0.046	
P-value	0.6009	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.0 (14.0, 34.5)	14.9 (14.9, 16.1)
Median (95% CI)	30.4 (14.0, 34.5)	15.0 (14.9, 21.2)
75%-ile (95% CI)	34.5 (30.4, 34.5)	16.1 (15.0, 21.2)
Hazard Ratio	0.548	
95% CI	0.197, 1.525	
p-value	0.2425	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	2.275	
95% CI	0.767, 6.745	
P-value	0.1384	
Relative Risk	2.166	
95% CI	0.775, 6.057	
P-value	0.1408	
Risk Difference	0.046	
95% CI	-0.013, 0.105	
P-value	0.1265	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	31.8 ( NE , NE )	30.3 ( NE , NE )
Median (95% CI)	31.8 ( NE , NE )	30.3 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	31.8 ( NE , NE )	30.3 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.873	
95% CI	0.639, 5.487	
p-value	0.2446	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	4 ( 3.1)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	123 ( 96.9)
Odds Ratio	2.033	
95% CI	0.597, 6.929	
P-value	0.2567	
Relative Risk	1.969	
95% CI	0.608, 6.376	
P-value	0.2584	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.021, 0.082	
P-value	0.2457	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.637	
95% CI	0.699, 9.939	
p-value	0.1365	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 22.5)	22 ( 17.3)
Number of censored subjects, n (%)	100 ( 77.5)	105 ( 82.7)
Odds Ratio	1.384	
95% CI	0.746, 2.568	
P-value	0.3027	
Relative Risk	1.298	
95% CI	0.789, 2.133	
P-value	0.3041	
Risk Difference	0.052	
95% CI	-0.046, 0.149	
P-value	0.3002	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (12.3, 20.3)	13.3 (13.3, 21.2)
Median (95% CI)	18.3 (17.5, 25.1)	14.8 (13.3, 21.2)
75%-ile (95% CI)	21.4 (18.3, 32.6)	21.2 (14.8, 21.2)
Hazard Ratio	0.987	
95% CI	0.553, 1.761	
p-value	0.9636	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.333	
95% CI	0.449, 3.958	
P-value	0.6043	
Relative Risk	1.313	
95% CI	0.469, 3.676	
P-value	0.6046	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.041, 0.070	
P-value	0.6027	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
Median (95% CI)	32.6 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	32.6 ( NE , NE )	17.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.131	
95% CI	0.380, 3.367	
p-value	0.8248	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 13.2)	16 ( 12.6)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.8)	111 ( 87.4)
Odds Ratio	1.053	
95% CI	0.507, 2.188	
P-value	0.8899	
Relative Risk	1.046	
95% CI	0.553, 1.978	
P-value	0.8899	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.076, 0.088	
P-value	0.8899	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	18.9 (18.9, 33.8)
Median (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	25.1 (18.9, 33.8)
75%-ile (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	33.8 (18.9, 33.8)
Hazard Ratio	1.339	
95% CI	0.648, 2.766	
p-value	0.4230	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Infusion related reaction		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.817	
95% CI	0.352, 1.900	
P-value	0.6394	
Relative Risk	0.833	
95% CI	0.388, 1.790	
P-value	0.6396	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.089, 0.054	
P-value	0.6391	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.909	
95% CI	0.401, 2.060	
p-value	0.8066	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 14.0)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	111 ( 86.0)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	1.897	
95% CI	0.839, 4.288	
P-value	0.1237	
Relative Risk	1.772	
95% CI	0.851, 3.689	
P-value	0.1261	
Risk Difference	0.061	
95% CI	-0.015, 0.137	
P-value	0.1167	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.789	
95% CI	0.825, 3.877	
p-value	0.1326	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 13.2)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.8)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	3.061	
95% CI	1.166, 8.039	
P-value	0.0231	
Relative Risk	2.789	
95% CI	1.136, 6.846	
P-value	0.0251	
Risk Difference	0.085	
95% CI	0.015, 0.154	
P-value	0.0164	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.5 (14.5, 31.8)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	25.8 (14.5, 31.8)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	31.8 (25.8, 31.8)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.375	
95% CI	0.918, 6.148	
p-value	0.0649	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.398, 3.224	
P-value	0.8144	
Relative Risk	1.125	
95% CI	0.420, 3.011	
P-value	0.8144	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.051, 0.064	
P-value	0.8142	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.5 (13.3, 20.3)	14.0 (14.0, 24.5)
Median (95% CI)	19.4 (18.5, 20.8)	14.8 (14.0, 24.5)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.4, 20.8)	24.5 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	0.980	
95% CI	0.332, 2.887	
p-value	0.9701	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Nervous system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	3 ( 2.4)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	124 ( 97.6)
Odds Ratio	2.372	
95% CI	0.599, 9.384	
P-value	0.2185	
Relative Risk	2.297	
95% CI	0.607, 8.687	
P-value	0.2204	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.017, 0.078	
P-value	0.2030	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	19.4 (19.4, 26.6)	20.1 ( NE , NE )
Median (95% CI)	23.3 (19.4, 26.6)	20.1 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	26.6 (19.4, 26.6)	20.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.269	
95% CI	0.296, 5.433	
p-value	0.7479	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 17JAN2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	1.400	
95% CI	0.432, 4.532	
P-value	0.5745	
Relative Risk	1.378	
95% CI	0.449, 4.229	
P-value	0.5749	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.037, 0.067	
P-value	0.5723	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.4 (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	14.4 (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (14.4, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.280	
95% CI	0.405, 4.048	
p-value	0.6678	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald).  
 P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 17JAN2019 Date of Table Generation: 28JAN2020

**Anhang 4-G3: Datenschnitt August 2019**

**Anhang 4-G3.1: Non-FCR Population**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study  
 Intent-to-Treat Population

Status	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)	All Patients (N=148)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients in follow-up	62 (87.32)	68 (88.31)	130 (87.84)
Discontinued study	9 (12.68)	9 (11.69)	18 (12.16)
Death	8 (88.89)	4 (44.44)	12 (66.67)
Non-Compliance	0	1 (11.11)	1 ( 5.56)
Physician Decision	0	1 (11.11)	1 ( 5.56)
Withdrawal By Subject	1 (11.11)	3 (33.33)	4 (22.22)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.1.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Combination Treatment)  
 Intent-to-Treat Population

Status	VEN+G (N=71)	GClb (N=77)	All Patients (N=148)
	n (%)	n (%)	n (%)
Completed both treatments	56 (86.15)	60 (89.55)	116 (87.88)
Discontinued both treatments	9 (13.85)	7 (10.45)	16 (12.12)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.1.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Single Treatments)  
 Intent-to-Treat Population

Treatment Reason for Discontinuation	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)	All Patients (N=148)
	n (%)	n (%)	n (%)
Venetoclax treatment discontinuation	9 (100.0)		9 (56.25)
Adverse Event	2 (22.22)		2 (22.22)
Other	2 (22.22)		2 (22.22)
Progression Of Disease	1 (11.11)		1 (11.11)
Withdrawal By Subject	4 (44.44)		4 (44.44)
Obinutuzumab treatment discontinuation	9 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)
Adverse Event	3 (33.33)	5 (71.43)	8 (50.00)
Other	1 (11.11)	0	1 ( 6.25)
Physician Decision	1 (11.11)	0	1 ( 6.25)
Progression Of Disease	1 (11.11)	0	1 ( 6.25)
Withdrawal By Subject	3 (33.33)	2 (28.57)	5 (31.25)
Chlorambucil treatment discontinuation		7 (100.0)	7 (43.75)
Adverse Event		5 (71.43)	5 (71.43)
Withdrawal By Subject		2 (28.57)	2 (28.57)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.1.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Observation time for B-Symptoms  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)	All Patients (N=148)
Observation time (months)	n (missing)	71 (0)	77 (0)	148 (0)
	Mean (SD)	33.93 (11.88)	32.57 (12.27)	33.22 (12.06)
	Median	36.17	36.44	36.39
	Q1, Q3	34.66, 41.40	29.67, 40.94	34.32, 41.02
	Min, Max	0.00, 46.88	0.07, 47.21	0.00, 47.21

Observation time is calculated from date of randomization to date of last assessment.  
 n=Number of Patients with non-missing values; SD=Standard Deviation; Q1=25%-Quartile; Q3=75%-Quartile; Min=Minimum; Max=Maximum.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Overall Survival  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 9.9)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 90.1)	73 ( 94.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	98.57 (95.79, 100.0)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	97.14 (93.24, 100.0)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	94.29 (88.85, 99.72)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	92.86 (86.82, 98.89)	98.68 (96.12, 100.0)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	91.43 (84.87, 97.99)	95.94 (91.44, 100.0)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	90.00 (82.97, 97.03)	95.94 (91.44, 100.0)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	90.00 (82.97, 97.03)	94.13 (88.49, 99.77)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	2.195	
95% CI	0.629, 7.666	
p-value	0.2072	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.941	
95% CI	0.568, 6.632	
p-value	0.2814	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	2/ 48 ( 4.2)	NE ( NE , NE )	3/ 50 ( 6.0)	NE ( NE , NE )	0.66 (0.11, 3.95)	0.6476	0.0942
>= 75 years	5/ 23 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	1/ 27 ( 3.7)	NE ( NE , NE )	6.85 (0.80, 58.7)	0.0414	
Gender							
male	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	3/ 48 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	1.93 (0.46, 8.08)	0.3593	0.9635
female	2/ 28 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	1/ 29 ( 3.4)	NE ( NE , NE )	2.00 (0.18, 22.1)	0.5634	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 8.2, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9925
no	6/ 67 ( 9.0)	NE ( NE , NE )	4/ 73 ( 5.5)	NE ( NE , NE )	1.68 (0.48, 5.97)	0.4142	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)	NE ( NE , NE )	0/ 31 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9937
no	4/ 43 ( 9.3)	NE ( NE , NE )	4/ 46 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	1.09 (0.27, 4.37)	0.8996	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	2.85 (0.26, 31.4)	0.3712	0.6454
no	5/ 62 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	3/ 63 ( 4.8)	NE ( NE , NE )	1.73 (0.41, 7.23)	0.4486	
Race Group 2							
white	7/ 61 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	3/ 71 ( 4.2)	NE ( NE , NE )	2.86 (0.74, 11.1)	0.1116	NE
TLS risk category							
low	5/ 15 ( 33.3)	NE (30.6, NE )	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
medium	2/ 51 ( 3.9)	NE ( NE , NE )	3/ 57 ( 5.3)	NE ( NE , NE )	0.75 (0.13, 4.51)	0.7550	
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	0/ 16 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9931
> 6	6/ 60 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	4/ 61 ( 6.6)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.44, 5.48)	0.4957	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	4/ 43 ( 9.3)	NE ( NE , NE )	1/ 43 ( 2.3)	NE ( NE , NE )	3.96 (0.44, 35.4)	0.1833	0.4166
>= 70 mL/min	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 34 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.26, 6.50)	0.7390	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.8700
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.75 (0.07, 8.28)	0.8132	
Del (13q)	6/ 47 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	2/ 40 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	2.59 (0.52, 12.8)	0.2272	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/ 41 ( 7.3)	NE ( NE , NE )	0/ 33 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9940
> 3.5 mg/L	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 41 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	1.51 (0.38, 6.02)	0.5602	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	2/ 40 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1.56 (0.22, 11.1)	0.6531	0.8667
1	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	1/ 24 ( 4.2)	NE ( NE , NE )	2.00 (0.21, 19.2)	0.5402	
>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE (30.6, NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	3.22 (0.29, 35.6)	0.3122	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	0/ 20 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
Stage B	0/ 23 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 21 ( 4.8)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Stage C	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	3/ 36 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	2.34 (0.58, 9.38)	0.2161	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9377
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1/ 27 ( 3.7)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.08, 20.4)	0.8634	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)	NE (15.0, NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE (38.8, NE )	6.11 (0.53, 70.2)	0.1008	
Western Europe	4/ 36 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2/ 29 ( 6.9)	NE ( NE , NE )	1.58 (0.29, 8.63)	0.5940	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	3/ 30 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1/ 36 ( 2.8)	NE ( NE , NE )	3.63 (0.38, 34.9)	0.2315	0.4837
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	0.55 (0.05, 6.10)	0.6229	
>= 6 years	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	2.66 (0.28, 25.6)	0.3789	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.7)	25 ( 32.5)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 87.3)	52 ( 67.5)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	37.9 (27.2, 41.2)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	42.9 (40.7, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (42.9, NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.67 (90.88, 100.0)	98.61 (95.91, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.20 (88.68, 99.72)	98.61 (95.91, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	91.26 (84.57, 97.94)	92.98 (87.04, 98.91)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	89.78 (82.61, 96.96)	87.34 (79.61, 95.07)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	88.29 (80.66, 95.92)	80.30 (71.05, 89.55)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	86.77 (78.71, 94.83)	77.12 (67.24, 86.99)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	86.77 (78.71, 94.83)	51.04 (32.33, 69.75)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.398	
95% CI	0.183, 0.868	
p-value	0.0167	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.352	
95% CI	0.164, 0.755	
p-value	0.0051	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	2/ 48 ( 4.2)	NE ( NE , NE )	19/ 50 ( 38.0)	41.2 (38.5, NE )	0.08 (0.02, 0.36)	<.0001	0.0009
>= 75 years	7/ 23 ( 30.4)	NE (30.6, NE )	6/ 27 ( 22.2)	42.9 ( NE , NE )	1.73 (0.57, 5.24)	0.3230	
Gender							
male	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	16/ 48 ( 33.3)	42.9 (41.2, NE )	0.32 (0.12, 0.89)	0.0217	0.7804
female	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	9/ 29 ( 31.0)	41.9 (40.5, NE )	0.39 (0.12, 1.28)	0.1077	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.1, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9898
no	8/ 67 ( 11.9)	NE ( NE , NE )	25/ 73 ( 34.2)	42.9 (40.7, NE )	0.32 (0.15, 0.72)	0.0036	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)	NE ( NE , NE )	12/ 31 ( 38.7)	41.2 (34.9, NE )	0.23 (0.07, 0.84)	0.0150	0.3653
no	6/ 43 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	13/ 46 ( 28.3)	42.9 (41.9, NE )	0.48 (0.18, 1.25)	0.1240	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)	NE (17.1, NE )	5/ 14 ( 35.7)	NE (34.7, NE )	0.72 (0.14, 3.71)	0.6905	0.4035
no	7/ 62 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	20/ 63 ( 31.7)	42.9 (41.2, NE )	0.32 (0.13, 0.75)	0.0058	
Race Group 2							
white	8/ 61 ( 13.1)	NE ( NE , NE )	24/ 71 ( 33.8)	41.9 (40.7, NE )	0.36 (0.16, 0.80)	0.0085	NE
TLS risk category							
low	5/ 15 ( 33.3)	NE (28.5, NE )	4/ 12 ( 33.3)	42.9 (38.0, NE )	1.86 (0.43, 7.97)	0.3952	0.0679
medium	4/ 51 ( 7.8)	NE ( NE , NE )	17/ 57 ( 29.8)	41.9 (40.7, NE )	0.21 (0.07, 0.63)	0.0023	
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE (17.1, NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	3/ 11 ( 27.3)	NE (10.9, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	1.84 (0.36, 9.41)	0.4585	0.0279
> 6	6/ 60 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	22/ 61 ( 36.1)	41.9 (40.5, NE )	0.23 (0.09, 0.58)	0.0006	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	6/ 43 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	14/ 43 ( 32.6)	42.9 (40.7, 42.9)	0.36 (0.14, 0.93)	0.0286	0.8919
>= 70 mL/min	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	11/ 34 ( 32.4)	41.9 (38.5, NE )	0.35 (0.10, 1.24)	0.0875	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	42.9 (17.1, 42.9)	1.45 (0.13, 16.1)	0.7629	0.7866
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE (40.5, NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	7/ 18 ( 38.9)	41.2 (34.9, NE )	0.16 (0.02, 1.36)	0.0583	
Del (13q)	7/ 47 ( 14.9)	NE ( NE , NE )	13/ 40 ( 32.5)	41.9 (38.0, NE )	0.43 (0.17, 1.09)	0.0674	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	5/ 41 ( 12.2)	NE ( NE , NE )	7/ 33 ( 21.2)	NE (41.2, NE )	0.58 (0.18, 1.82)	0.3433	0.4195
> 3.5 mg/L	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	16/ 41 ( 39.0)	41.9 (38.5, NE )	0.30 (0.10, 0.91)	0.0237	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	9/ 40 ( 22.5)	42.9 (42.9, NE )	0.30 (0.06, 1.38)	0.1012	0.2724
1	5/ 37 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	12/ 24 ( 50.0)	38.0 (26.8, NE )	0.24 (0.09, 0.70)	0.0044	
>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE (30.6, NE )	4/ 13 ( 30.8)	41.2 (40.5, NE )	1.64 (0.23, 11.7)	0.6165	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE (41.9, NE )	0.32 (0.04, 2.75)	0.2713	0.2064
Stage B	1/ 23 ( 4.3)	NE ( NE , NE )	9/ 21 ( 42.9)	41.2 (34.7, NE )	0.08 (0.01, 0.66)	0.0027	
Stage C	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	11/ 36 ( 30.6)	42.9 (38.5, NE )	0.65 (0.25, 1.67)	0.3634	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 9 ( 33.3)	41.9 (37.9, NE )	NE	NE	0.6069
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	10/ 27 ( 37.0)	41.2 (38.0, NE )	0.12 (0.01, 0.91)	0.0137	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)	NE (15.0, NE )	4/ 9 ( 44.4)	38.5 (18.5, 40.7)	0.85 (0.15, 4.72)	0.8493	
Western Europe	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	8/ 29 ( 27.6)	42.9 (42.9, NE )	0.58 (0.20, 1.67)	0.3037	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	4/ 30 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	12/ 36 ( 33.3)	41.9 (40.5, 42.9)	0.36 (0.11, 1.14)	0.0707	0.8835
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE (38.5, NE )	0.20 (0.02, 1.75)	0.1087	
>= 6 years	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	8/ 20 ( 40.0)	41.2 (36.4, NE )	0.38 (0.11, 1.28)	0.1045	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Table 14.P2.2.3  
Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
Patients not eligible for FCR  
Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment  
Intent-to-Treat Population

-----  
!!! There are no Observations for this Report !!!  
-----

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
Stratification factors: Binet and Geographic region.  
NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.1)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 85.9)	67 ( 87.0)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.71 (90.97, 100.0)	97.39 (93.81, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.29 (88.85, 99.72)	97.39 (93.81, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	90.00 (82.97, 97.03)	97.39 (93.81, 100.0)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	88.57 (81.12, 96.02)	91.97 (85.81, 98.14)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	87.14 (79.30, 94.98)	90.60 (83.97, 97.23)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	85.71 (77.52, 93.91)	90.60 (83.97, 97.23)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	85.71 (77.52, 93.91)	85.39 (76.89, 93.88)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.185	
95% CI	0.486, 2.885	
p-value	0.7088	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.114	
95% CI	0.464, 2.678	
p-value	0.8090	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	3/ 48 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	8/ 50 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	0.37 (0.10, 1.38)	0.1219	0.0106
>= 75 years	7/ 23 ( 30.4)	NE (30.6, NE )	2/ 27 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	5.24 (1.08, 25.3)	0.0213	
Gender							
male	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	7/ 48 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.26, 2.55)	0.7194	0.4071
female	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	1.70 (0.41, 7.11)	0.4623	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.1, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9929
no	9/ 67 ( 13.4)	NE ( NE , NE )	10/ 73 ( 13.7)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.41, 2.49)	0.9779	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)	NE ( NE , NE )	3/ 31 ( 9.7)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.22, 5.52)	0.8962	0.9748
no	7/ 43 ( 16.3)	NE ( NE , NE )	7/ 46 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.40, 3.23)	0.8173	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 9 ( 33.3)	NE (17.1, NE )	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.84 (0.47, 17.1)	0.2349	0.2585
no	7/ 62 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	8/ 63 ( 12.7)	NE ( NE , NE )	0.89 (0.32, 2.45)	0.8188	
Race Group 2							
white	9/ 61 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	9/ 71 ( 12.7)	NE ( NE , NE )	1.22 (0.48, 3.07)	0.6733	NE
TLS risk category							
low	5/ 15 ( 33.3)	NE (30.6, NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	4.23 (0.49, 36.2)	0.1524	0.4567
medium	5/ 51 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	6/ 57 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	0.96 (0.29, 3.16)	0.9517	
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE (21.4, NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	3/ 11 ( 27.3)	NE (15.1, NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.25 (0.38, 13.5)	0.3619	0.3445
> 6	7/ 60 ( 11.7)	NE ( NE , NE )	8/ 61 ( 13.1)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.33, 2.50)	0.8479	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	7/ 43 ( 16.3)	NE ( NE , NE )	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.45, 4.45)	0.5549	0.5135
>= 70 mL/min	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	5/ 34 ( 14.7)	NE ( NE , NE )	0.78 (0.19, 3.26)	0.7324	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (15.1, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (21.4, NE )	1.00 (0.09, 11.1)	0.9970	0.9862
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.71 (0.06, 7.88)	0.7829	
Del (13q)	8/ 47 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	6/ 40 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.41, 3.38)	0.7690	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							0.0931
<= 3.5 mg/L	6/ 41 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	1/ 33 ( 3.0)	NE ( NE , NE )	5.04 (0.61, 41.9)	0.0958	
> 3.5 mg/L	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.20, 2.07)	0.4493	
ECOG Performance Status							0.4756
0	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	5/ 40 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.12, 3.17)	0.5577	
1	6/ 37 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.05 (0.30, 3.72)	0.9411	
>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE (30.6, NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	3.46 (0.31, 38.2)	0.2804	
Binet Stage							0.5510
Stage A	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	0.67 (0.06, 7.37)	0.7393	
Stage B	1/ 23 ( 4.3)	NE ( NE , NE )	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	0.43 (0.04, 4.71)	0.4743	
Stage C	8/ 34 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.54, 4.47)	0.4160	
Region							0.8066
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (37.5, NE )	NE	NE	
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.40 (0.04, 3.86)	0.4124	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)	NE (15.0, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (38.8, NE )	2.80 (0.38, 20.5)	0.2905	
Western Europe	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	1.94 (0.50, 7.52)	0.3263	
Time from first diagnosis to randomisation							0.7511
< 3 years	4/ 30 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	5/ 36 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.25, 3.54)	0.9385	
>=3 and <6 years	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.78 (0.13, 4.67)	0.7848	
>= 6 years	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1.88 (0.34, 10.3)	0.4579	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with Response, n (%)	37 ( 52.1)	28 ( 36.4)
Response, n (%)		
Complete Response (CR)	34 ( 47.9)	27 ( 35.1)
Complete Response with Incomplete Bone Marrow Recovery (CRi)	3 ( 4.2)	1 ( 1.3)
Partial Response (PR)	24 ( 33.8)	37 ( 48.1)
Stable Disease (SD)	4 ( 5.6)	2 ( 2.6)
Progressive Disease (PD)	0	2 ( 2.6)
Missing or unevaluable	6 ( 8.5)	8 ( 10.4)
Number of imputations, n (%)	6 ( 8.5)	8 ( 10.4)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	1.905	
95% CI	0.950, 3.819	
P-value	0.0694	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	1.904	
95% CI	0.987, 3.676	
P-value	0.0549	
Relative Risk	1.433	
95% CI	0.990, 2.075	
P-value	0.0567	
Risk Difference	15.749	
95% CI	-0.890, 32.388	
P-value	0.0636	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRi. Responses other than CR or CRi are treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRI) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	29/ 48 ( 60.4)	16/ 50 ( 32.0)		1.89 ( 1.19, 3.00)	0.0073		0.0400
>= 75 years	8/ 23 ( 34.8)	12/ 27 ( 44.4)		0.78 ( 0.39, 1.58)	0.4929		
Gender							
male	20/ 43 ( 46.5)	17/ 48 ( 35.4)		1.31 ( 0.80, 2.16)	0.2841		0.6020
female	17/ 28 ( 60.7)	11/ 29 ( 37.9)		1.60 ( 0.92, 2.78)	0.0953		
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	1/ 4 ( 25.0)		1.00 ( 0.09, 11.03)	1.0000		0.7629
no	36/ 67 ( 53.7)	27/ 73 ( 37.0)		1.45 ( 1.00, 2.11)	0.0496		
B-Symptom Night Sweat							
yes	14/ 28 ( 50.0)	11/ 31 ( 35.5)		1.41 ( 0.77, 2.57)	0.2643		0.9452
no	23/ 43 ( 53.5)	17/ 46 ( 37.0)		1.45 ( 0.91, 2.31)	0.1225		
B-Symptom Weight Loss							
yes	5/ 9 ( 55.6)	8/ 14 ( 57.1)		0.97 ( 0.46, 2.04)	0.9405		0.2359
no	32/ 62 ( 51.6)	20/ 63 ( 31.7)		1.63 ( 1.05, 2.51)	0.0285		
Race Group 2							
white	30/ 61 ( 49.2)	26/ 71 ( 36.6)		1.34 ( 0.90, 2.00)	0.1468		NE
TLS risk category							
low	7/ 15 ( 46.7)	5/ 12 ( 41.7)		1.12 ( 0.47, 2.65)	0.7964		0.6542
medium	28/ 51 ( 54.9)	22/ 57 ( 38.6)		1.42 ( 0.94, 2.15)	0.0930		
high	2/ 5 ( 40.0)	1/ 8 ( 12.5)		3.20 ( 0.38, 26.78)	0.2833		
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)	8/ 16 ( 50.0)		0.18 ( 0.03, 1.26)	0.0837		0.0163
> 6	36/ 60 ( 60.0)	20/ 61 ( 32.8)		1.83 ( 1.21, 2.77)	0.0043		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	22/ 43 ( 51.2)	18/ 43 ( 41.9)		1.22 ( 0.77, 1.93)	0.3900		0.3580
>= 70 mL/min	14/ 27 ( 51.9)	10/ 34 ( 29.4)		1.76 ( 0.93, 3.33)	0.0801		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRI.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRI) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)</b>							
Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)		3/ 7 ( 42.9)		1.17 ( 0.32, 4.28)	0.8163	0.9546
Trisomy 12	3/ 8 ( 37.5)		3/ 12 ( 25.0)		1.50 ( 0.40, 5.65)	0.5492	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	10/ 12 ( 83.3)		9/ 18 ( 50.0)		1.67 ( 0.98, 2.82)	0.0573	
Del (13q)	22/ 47 ( 46.8)		13/ 40 ( 32.5)		1.44 ( 0.84, 2.47)	0.1860	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	20/ 41 ( 48.8)		16/ 33 ( 48.5)		1.01 ( 0.63, 1.61)	0.9798	0.0213
> 3.5 mg/L	17/ 28 ( 60.7)		10/ 41 ( 24.4)		2.49 ( 1.34, 4.61)	0.0037	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	16/ 26 ( 61.5)		14/ 40 ( 35.0)		1.76 ( 1.05, 2.96)	0.0335	0.8008
1	14/ 37 ( 37.8)		7/ 24 ( 29.2)		1.30 ( 0.61, 2.74)	0.4951	
>=2	7/ 8 ( 87.5)		7/ 13 ( 53.8)		1.63 ( 0.92, 2.87)	0.0935	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	9/ 14 ( 64.3)		10/ 20 ( 50.0)		1.29 ( 0.71, 2.31)	0.4014	0.1627
Stage B	12/ 23 ( 52.2)		11/ 21 ( 52.4)		1.00 ( 0.57, 1.75)	0.9890	
Stage C	16/ 34 ( 47.1)		7/ 36 ( 19.4)		2.42 ( 1.14, 5.15)	0.0217	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)		3/ 9 ( 33.3)		1.50 ( 0.44, 5.09)	0.5156	0.7424
Central and Eastern Europe	11/ 20 ( 55.0)		8/ 27 ( 29.6)		1.86 ( 0.92, 3.75)	0.0849	
Latin America	4/ 4 (100.0)		3/ 3 (100.0)		NE		
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)		2/ 9 ( 22.2)		1.80 ( 0.35, 9.16)	0.4788	
Western Europe	17/ 36 ( 47.2)		12/ 29 ( 41.4)		1.14 ( 0.66, 1.99)	0.6403	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	15/ 30 ( 50.0)		15/ 36 ( 41.7)		1.20 ( 0.71, 2.03)	0.4975	0.4882
>=3 and <6 years	12/ 17 ( 70.6)		7/ 20 ( 35.0)		2.02 ( 1.03, 3.95)	0.0406	
>= 6 years	10/ 24 ( 41.7)		6/ 20 ( 30.0)		1.39 ( 0.61, 3.15)	0.4323	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRI.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with Response, n (%)	52 ( 73.2)	35 ( 45.5)
Response, n (%)		
MRD Negative	52 ( 73.2)	35 ( 45.5)
MRD Positive	5 ( 7.0)	29 ( 37.7)
MRD Not Evaluable	4 ( 5.6)	2 ( 2.6)
MRD Sample Missing	10 ( 14.1)	11 ( 14.3)
Number of imputations, n (%)	14 ( 19.7)	13 ( 16.9)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	3.387	
95% CI	1.645, 6.976	
P-value	0.0009	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	3.284	
95% CI	1.646, 6.553	
P-value	0.0007	
Relative Risk	1.611	
95% CI	1.215, 2.137	
P-value	0.0009	
Risk Difference	27.785	
95% CI	11.820, 43.749	
P-value	0.0006	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>. MRD Assay Positive is treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 MRD=Minimal Residual Disease; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	38/ 48 ( 79.2)	21/ 50 ( 42.0)		1.88 ( 1.32, 2.69)	0.0005		0.1251
>= 75 years	14/ 23 ( 60.9)	14/ 27 ( 51.9)		1.17 ( 0.72, 1.91)	0.5208		
Gender							
male	30/ 43 ( 69.8)	22/ 48 ( 45.8)		1.52 ( 1.06, 2.19)	0.0241		0.6323
female	22/ 28 ( 78.6)	13/ 29 ( 44.8)		1.75 ( 1.12, 2.74)	0.0140		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	1/ 4 ( 25.0)		3.00 ( 0.50, 17.95)	0.2288		0.4813
no	49/ 67 ( 73.1)	34/ 73 ( 46.6)		1.57 ( 1.18, 2.09)	0.0019		
B-Symptom Night Sweat							
yes	23/ 28 ( 82.1)	12/ 31 ( 38.7)		2.12 ( 1.32, 3.41)	0.0019		0.1339
no	29/ 43 ( 67.4)	23/ 46 ( 50.0)		1.35 ( 0.94, 1.93)	0.0993		
B-Symptom Weight Loss							
yes	7/ 9 ( 77.8)	5/ 14 ( 35.7)		2.18 ( 0.99, 4.77)	0.0519		0.4052
no	45/ 62 ( 72.6)	30/ 63 ( 47.6)		1.52 ( 1.13, 2.06)	0.0060		
Race Group 2							
white	44/ 61 ( 72.1)	33/ 71 ( 46.5)		1.55 ( 1.16, 2.08)	0.0034		NE
TLS risk category							
low	12/ 15 ( 80.0)	7/ 12 ( 58.3)		1.37 ( 0.80, 2.36)	0.2525		0.4130
medium	38/ 51 ( 74.5)	24/ 57 ( 42.1)		1.77 ( 1.25, 2.50)	0.0012		
high	2/ 5 ( 40.0)	4/ 8 ( 50.0)		0.80 ( 0.22, 2.87)	0.7321		
CIRS-Score							
<= 6	7/ 11 ( 63.6)	7/ 16 ( 43.8)		1.45 ( 0.71, 2.97)	0.3030		0.7693
> 6	45/ 60 ( 75.0)	28/ 61 ( 45.9)		1.63 ( 1.20, 2.23)	0.0019		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	34/ 43 ( 79.1)	20/ 43 ( 46.5)		1.70 ( 1.19, 2.43)	0.0034		0.5636
>= 70 mL/min	17/ 27 ( 63.0)	15/ 34 ( 44.1)		1.43 ( 0.89, 2.30)	0.1432		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)</b>							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)		5/ 7 ( 71.4)		0.35 ( 0.06, 2.04)	0.2426	0.1137
Trisomy 12	6/ 8 ( 75.0)		8/ 12 ( 66.7)		1.13 ( 0.64, 1.98)	0.6833	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	8/ 12 ( 66.7)		7/ 18 ( 38.9)		1.71 ( 0.85, 3.47)	0.1334	
Del (13q)	37/ 47 ( 78.7)		15/ 40 ( 37.5)		2.10 ( 1.37, 3.22)	0.0007	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	32/ 41 ( 78.0)		18/ 33 ( 54.5)		1.43 ( 1.01, 2.03)	0.0456	0.3951
> 3.5 mg/L	20/ 28 ( 71.4)		16/ 41 ( 39.0)		1.83 ( 1.17, 2.87)	0.0083	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	21/ 26 ( 80.8)		22/ 40 ( 55.0)		1.47 ( 1.05, 2.06)	0.0255	0.5524
1	26/ 37 ( 70.3)		8/ 24 ( 33.3)		2.11 ( 1.15, 3.85)	0.0154	
>=2	5/ 8 ( 62.5)		5/ 13 ( 38.5)		1.63 ( 0.68, 3.89)	0.2753	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	13/ 14 ( 92.9)		12/ 20 ( 60.0)		1.55 ( 1.05, 2.28)	0.0267	0.9251
Stage B	16/ 23 ( 69.6)		9/ 21 ( 42.9)		1.62 ( 0.92, 2.85)	0.0917	
Stage C	23/ 34 ( 67.6)		14/ 36 ( 38.9)		1.74 ( 1.09, 2.79)	0.0212	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)		3/ 9 ( 33.3)		2.00 ( 0.68, 5.91)	0.2099	0.9779
Central and Eastern Europe	16/ 20 ( 80.0)		13/ 27 ( 48.1)		1.66 ( 1.06, 2.60)	0.0265	
Latin America	4/ 4 (100.0)		2/ 3 ( 66.7)		1.50 ( 0.67, 3.34)	0.3206	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)		3/ 9 ( 33.3)		1.20 ( 0.29, 4.95)	0.8008	
Western Europe	26/ 36 ( 72.2)		14/ 29 ( 48.3)		1.50 ( 0.98, 2.29)	0.0649	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	24/ 30 ( 80.0)		16/ 36 ( 44.4)		1.80 ( 1.20, 2.70)	0.0046	0.6222
>=3 and <6 years	11/ 17 ( 64.7)		10/ 20 ( 50.0)		1.29 ( 0.74, 2.27)	0.3682	
>= 6 years	17/ 24 ( 70.8)		8/ 20 ( 40.0)		1.77 ( 0.98, 3.21)	0.0598	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=71)	GC1b (N=77)
Number of subjects with Response, n (%)	37 ( 52.1)	19 ( 24.7)
Response, n (%)		
MRD Negative	37 ( 52.1)	19 ( 24.7)
MRD Positive	6 ( 8.5)	34 ( 44.2)
MRD Not Evaluable	7 ( 9.9)	2 ( 2.6)
MRD Sample Missing	21 ( 29.6)	22 ( 28.6)
Number of imputations, n (%)	28 ( 39.4)	24 ( 31.2)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	3.338	
95% CI	1.618, 6.887	
P-value	0.0011	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	3.322	
95% CI	1.655, 6.667	
P-value	0.0007	
Relative Risk	2.112	
95% CI	1.347, 3.310	
P-value	0.0011	
Risk Difference	27.437	
95% CI	11.538, 43.337	
P-value	0.0007	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>. MRD Assay Positive is treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 MRD=Minimal Residual Disease; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	28/ 48 ( 58.3)	12/ 50 ( 24.0)		2.43 ( 1.40, 4.20)	0.0015		0.3422
>= 75 years	9/ 23 ( 39.1)	7/ 27 ( 25.9)		1.51 ( 0.67, 3.41)	0.3229		
Gender							
male	22/ 43 ( 51.2)	13/ 48 ( 27.1)		1.89 ( 1.09, 3.27)	0.0230		0.5199
female	15/ 28 ( 53.6)	6/ 29 ( 20.7)		2.59 ( 1.17, 5.71)	0.0185		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	1/ 4 ( 25.0)		3.00 ( 0.50, 17.95)	0.2288		0.6895
no	34/ 67 ( 50.7)	18/ 73 ( 24.7)		2.06 ( 1.29, 3.28)	0.0024		
B-Symptom Night Sweat							
yes	16/ 28 ( 57.1)	5/ 31 ( 16.1)		3.54 ( 1.49, 8.41)	0.0041		0.1220
no	21/ 43 ( 48.8)	14/ 46 ( 30.4)		1.60 ( 0.94, 2.74)	0.0822		
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 9 ( 33.3)	3/ 14 ( 21.4)		1.56 ( 0.40, 6.08)	0.5254		0.6566
no	34/ 62 ( 54.8)	16/ 63 ( 25.4)		2.16 ( 1.34, 3.49)	0.0017		
Race Group 2							
white	31/ 61 ( 50.8)	17/ 71 ( 23.9)		2.12 ( 1.31, 3.44)	0.0022		NE
TLS risk category							
low	9/ 15 ( 60.0)	4/ 12 ( 33.3)		1.80 ( 0.73, 4.43)	0.2008		0.5343
medium	26/ 51 ( 51.0)	12/ 57 ( 21.1)		2.42 ( 1.37, 4.28)	0.0024		
high	2/ 5 ( 40.0)	3/ 8 ( 37.5)		1.07 ( 0.26, 4.31)	0.9279		
CIRS-Score							
<= 6	5/ 11 ( 45.5)	5/ 16 ( 31.3)		1.45 ( 0.55, 3.85)	0.4505		0.4034
> 6	32/ 60 ( 53.3)	14/ 61 ( 23.0)		2.32 ( 1.39, 3.90)	0.0014		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	23/ 43 ( 53.5)	11/ 43 ( 25.6)		2.09 ( 1.17, 3.74)	0.0128		0.9104
>= 70 mL/min	14/ 27 ( 51.9)	8/ 34 ( 23.5)		2.20 ( 1.09, 4.47)	0.0284		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)</b>							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)		5/ 7 ( 71.4)		0.35 ( 0.06, 2.04)	0.2426	0.1391
Trisomy 12	4/ 8 ( 50.0)		3/ 12 ( 25.0)		2.00 ( 0.60, 6.64)	0.2577	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 12 ( 41.7)		4/ 18 ( 22.2)		1.88 ( 0.63, 5.59)	0.2597	
Del (13q)	27/ 47 ( 57.4)		7/ 40 ( 17.5)		3.28 ( 1.60, 6.72)	0.0011	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	22/ 41 ( 53.7)		11/ 33 ( 33.3)		1.61 ( 0.92, 2.82)	0.0957	0.2468
> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)		8/ 41 ( 19.5)		2.75 ( 1.35, 5.59)	0.0054	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	15/ 26 ( 57.7)		13/ 40 ( 32.5)		1.78 ( 1.02, 3.09)	0.0426	0.5146
1	20/ 37 ( 54.1)		4/ 24 ( 16.7)		3.24 ( 1.26, 8.32)	0.0144	
>=2	2/ 8 ( 25.0)		2/ 13 ( 15.4)		1.63 ( 0.28, 9.36)	0.5868	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	10/ 14 ( 71.4)		7/ 20 ( 35.0)		2.04 ( 1.03, 4.04)	0.0406	0.9313
Stage B	11/ 23 ( 47.8)		5/ 21 ( 23.8)		2.01 ( 0.84, 4.82)	0.1187	
Stage C	16/ 34 ( 47.1)		7/ 36 ( 19.4)		2.42 ( 1.14, 5.15)	0.0217	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)		2/ 9 ( 22.2)		3.00 ( 0.78, 11.54)	0.1099	0.6928
Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)		5/ 27 ( 18.5)		2.70 ( 1.09, 6.67)	0.0314	
Latin America	3/ 4 ( 75.0)		2/ 3 ( 66.7)		1.13 ( 0.42, 3.00)	0.8138	
US/Canada/Central America	2/ 5 ( 40.0)		2/ 9 ( 22.2)		1.80 ( 0.35, 9.16)	0.4788	
Western Europe	18/ 36 ( 50.0)		8/ 29 ( 27.6)		1.81 ( 0.92, 3.56)	0.0838	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	16/ 30 ( 53.3)		11/ 36 ( 30.6)		1.75 ( 0.96, 3.17)	0.0667	0.5047
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)		5/ 20 ( 25.0)		1.88 ( 0.76, 4.68)	0.1737	
>= 6 years	13/ 24 ( 54.2)		3/ 20 ( 15.0)		3.61 ( 1.19, 10.92)	0.0229	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=71)	GClb (N=77)
		n (%)	n (%)
BASELINE	Number of patients with assessment	71	77
	Any B-Symptom	30 ( 42.3)	33 ( 42.9)
	Weight Loss	9 ( 12.7)	14 ( 18.2)
	Night Sweats	28 ( 39.4)	31 ( 40.3)
	Fever	4 ( 5.6)	4 ( 5.2)
CYCLE 2 DAY 1	Number of patients with assessment	63	72
	Any B-Symptom	11 ( 17.5)	10 ( 13.9)
	Weight Loss	1 ( 1.6)	3 ( 4.2)
	Night Sweats	11 ( 17.5)	9 ( 12.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 3 DAY 1	Number of patients with assessment	64	72
	Any B-Symptom	4 ( 6.3)	7 ( 9.7)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	1 ( 1.4)
	Night Sweats	4 ( 6.3)	5 ( 6.9)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 1.4)
CYCLE 4 DAY 1	Number of patients with assessment	63	72
	Any B-Symptom	4 ( 6.3)	3 ( 4.2)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	4 ( 6.3)	3 ( 4.2)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 5 DAY 1	Number of patients with assessment	63	72
	Any B-Symptom	3 ( 4.8)	3 ( 4.2)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	3 ( 4.8)	3 ( 4.2)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 6 DAY 1	Number of patients with assessment	62	70
	Any B-Symptom	2 ( 3.2)	6 ( 8.6)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.2)	6 ( 8.6)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 7 DAY 1	Number of patients with assessment	62	68
	Any B-Symptom	2 ( 3.2)	2 ( 2.9)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.2)	2 ( 2.9)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 8 DAY 1	Number of patients with assessment	61	67
	Any B-Symptom	2 ( 3.3)	1 ( 1.5)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.3)	1 ( 1.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 9 DAY 1	Number of patients with assessment	61	67
	Any B-Symptom	2 ( 3.3)	1 ( 1.5)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.3)	1 ( 1.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 10 DAY 1	Number of patients with assessment	60	65
	Any B-Symptom	1 ( 1.7)	1 ( 1.5)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.7)	1 ( 1.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=71)	GClb (N=77)
		n (%)	n (%)
CYCLE 11 DAY 1	Number of patients with assessment	59	63
	Any B-Symptom	1 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 12 DAY 1	Number of patients with assessment	58	62
	Any B-Symptom	2 ( 3.4)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	1 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.4)	0 ( 0.0)
	Fever	1 ( 1.7)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 3	Number of patients with assessment	65	69
	Any B-Symptom	0 ( 0.0)	1 ( 1.4)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	1 ( 1.4)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 6	Number of patients with assessment	65	67
	Any B-Symptom	1 ( 1.5)	4 ( 6.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.5)	4 ( 6.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 9	Number of patients with assessment	62	66
	Any B-Symptom	0 ( 0.0)	1 ( 1.5)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	1 ( 1.5)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 12	Number of patients with assessment	62	61
	Any B-Symptom	2 ( 3.2)	2 ( 3.3)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.2)	2 ( 3.3)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 1.6)
FOLLOW-UP MONTH 15	Number of patients with assessment	61	61
	Any B-Symptom	2 ( 3.3)	3 ( 4.9)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 3.3)	3 ( 4.9)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 18	Number of patients with assessment	58	59
	Any B-Symptom	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 24	Number of patients with assessment	57	57
	Any B-Symptom	1 ( 1.8)	1 ( 1.8)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.8)	1 ( 1.8)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 30	Number of patients with assessment	32	34
	Any B-Symptom	1 ( 3.1)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 3.1)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=71)	GClb (N=77)
		n (%)	n (%)
FOLLOW-UP MONTH 36	Number of patients with assessment	7	3
	Any B-Symptom	0 ( 0.0)	1 ( 33.3)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 33.3)
FOLLOW-UP MONTH 42	Number of patients with assessment	2	1
	Any B-Symptom	0 ( 0.0)	1 (100.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	1 (100.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=30)	GC1b (N=33)
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 96.7)	30 ( 90.9)
Number of censored subjects, n (%)	1 ( 3.3)	3 ( 9.1)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.0 ( 1.0, 1.0)	1.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.9)	1.0 ( 1.0, 1.4)
75%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 4.1)	1.9 ( 1.2, 3.0)
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	6.905 (0.000, 16.14)	6.667 (0.000, 15.59)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	3.452 (0.000, 10.10)	0.000 (0.000, 0.000)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.014	
95% CI	0.521, 1.973	
p-value	0.9566	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.872	
95% CI	0.518, 1.468	
p-value	0.6417	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=30)		GC1b (N=33)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	23/ 24 ( 95.8)	1.0 ( 1.0, 1.9)	20/ 23 ( 87.0)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.90 (0.49, 1.67)	0.7569	0.8311
>= 75 years	6/ 6 (100.0)	1.1 ( 1.0, 1.9)	10/ 10 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.2)	0.75 (0.26, 2.15)	0.6869	
Gender							
male	16/ 17 ( 94.1)	1.0 ( 1.0, 1.9)	17/ 18 ( 94.4)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.93 (0.46, 1.89)	0.9366	0.7730
female	13/ 13 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	13/ 15 ( 86.7)	1.2 ( 1.0, 1.9)	0.85 (0.38, 1.87)	0.6754	
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	1.0 ( 0.9, 4.5)	3/ 4 ( 75.0)	1.4 ( 1.2, 1.9)	0.95 (0.15, 6.00)	0.9592	0.7927
no	26/ 26 (100.0)	1.1 ( 1.0, 1.9)	27/ 29 ( 93.1)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.85 (0.49, 1.47)	0.6222	
B-Symptom Night Sweat							
yes	27/ 28 ( 96.4)	1.1 ( 1.0, 1.9)	29/ 31 ( 93.5)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.92 (0.54, 1.57)	0.7931	0.2609
no	2/ 2 (100.0)	2.5 ( 1.0, 4.1)	1/ 2 ( 50.0)	1.0 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.4795	
B-Symptom Weight Loss							
yes	8/ 9 ( 88.9)	1.5 ( 1.0, 4.1)	12/ 14 ( 85.7)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.39 (0.14, 1.12)	0.0816	0.0383
no	21/ 21 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	18/ 19 ( 94.7)	1.0 ( 1.0, 2.1)	1.35 (0.70, 2.63)	0.3104	
Race Group 2							
white	28/ 29 ( 96.6)	1.1 ( 1.0, 1.9)	30/ 32 ( 93.8)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.88 (0.52, 1.49)	0.6746	NE
TLS risk category							
low	7/ 7 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	7/ 8 ( 87.5)	1.2 ( 1.0, 3.0)	2.03 (0.59, 6.92)	0.2867	0.0906
medium	20/ 21 ( 95.2)	1.3 ( 1.0, 1.9)	20/ 22 ( 90.9)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.60 (0.32, 1.14)	0.1330	
high	2/ 2 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	3/ 3 (100.0)	2.1 ( 1.0, 2.8)	3.64 (0.31, 42.4)	0.2560	
CIRS-Score							
<= 6	3/ 3 (100.0)	1.0 ( 1.0, 4.5)	3/ 4 ( 75.0)	1.0 ( 1.0, 2.8)	0.51 (0.08, 3.23)	0.4876	0.7615
> 6	26/ 27 ( 96.3)	1.2 ( 1.0, 1.9)	27/ 29 ( 93.1)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.90 (0.52, 1.55)	0.6994	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	18/ 18 (100.0)	1.5 ( 1.0, 1.9)	15/ 17 ( 88.2)	1.0 ( 1.0, 1.2)	0.45 (0.21, 0.97)	0.0383	0.0069
>= 70 mL/min	11/ 12 ( 91.7)	1.0 ( 1.0, 1.4)	15/ 16 ( 93.8)	1.1 ( 1.0, 2.1)	2.18 (0.87, 5.42)	0.0595	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	3/ 3 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	2/ 2 (100.0)	3.3 ( 2.8, 3.7)	28E7 (0.00, Inf)	0.0546	0.0126
Trisomy 12	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.0, 2.8)	5/ 5 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.2)	0.39 (0.07, 2.15)	0.2913	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.1, 14.7)	9/ 9 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.1)	0.35 (0.07, 1.65)	0.1910	
Del (13q)	20/ 21 ( 95.2)	1.4 ( 1.0, 1.9)	14/ 17 ( 82.4)	1.4 ( 1.0, 2.8)	1.35 (0.65, 2.80)	0.4272	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=30)		G1b (N=33)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	17/ 17 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	14/ 15 ( 93.3)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.77 (0.37, 1.61)	0.6082	0.5714
> 3.5 mg/L	12/ 13 ( 92.3)	1.0 ( 1.0, 1.9)	14/ 16 ( 87.5)	1.2 ( 1.0, 2.1)	1.05 (0.47, 2.33)	0.9797	
ECOG Performance Status							
0	7/ 7 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	7/ 9 ( 77.8)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.46 (0.13, 1.59)	0.1898	0.1917
1	17/ 17 (100.0)	1.1 ( 1.0, 1.9)	11/ 11 (100.0)	1.0 ( 1.0, 3.7)	1.42 (0.62, 3.25)	0.3443	
>=2	5/ 6 ( 83.3)	1.9 ( 1.0, 2.8)	12/ 13 ( 92.3)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.83 (0.28, 2.48)	0.7188	
Binet Stage							
Stage A	9/ 9 (100.0)	1.9 ( 1.4, 1.9)	8/ 8 (100.0)	1.0 ( 1.0, 3.0)	0.68 (0.25, 1.84)	0.3917	0.3390
Stage B	11/ 11 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	15/ 16 ( 93.8)	1.0 ( 1.0, 1.2)	1.55 (0.65, 3.69)	0.2049	
Stage C	9/ 10 ( 90.0)	1.2 ( 1.0, 2.8)	7/ 9 ( 77.8)	1.4 ( 1.1, 1.9)	1.15 (0.40, 3.30)	0.8278	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 4 (100.0)	1.0 ( 1.0, 4.5)	1/ 2 ( 50.0)	0.9 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.0455	<.0001
Central and Eastern Europe	13/ 13 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	18/ 18 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.89 (0.43, 1.87)	0.8205	
Latin America	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	1/ 1 (100.0)	0.9 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.0833	
US/Canada/Central America	0	NE ( NE , NE )	1/ 1 (100.0)	1.2 ( NE , NE )	NE	NE	
Western Europe	9/ 10 ( 90.0)	1.4 ( 1.0, 1.9)	9/ 11 ( 81.8)	1.2 ( 1.0, 1.9)	0.82 (0.31, 2.17)	0.6308	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	16/ 16 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.1)	19/ 20 ( 95.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	1.37 (0.67, 2.81)	0.3016	0.3593
>=3 and <6 years	7/ 7 (100.0)	1.9 ( 1.9, 4.1)	7/ 8 ( 87.5)	1.2 ( 1.0, 2.1)	0.56 (0.19, 1.70)	0.2104	
>= 6 years	6/ 7 ( 85.7)	1.3 ( 1.0, 4.5)	4/ 5 ( 80.0)	1.1 ( 1.0, 3.0)	0.54 (0.13, 2.21)	0.3783	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=41)	GC1b (N=44)
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 4.9)	6 ( 13.6)
Number of censored subjects, n (%)	39 ( 95.1)	38 ( 86.4)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (29.2, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	97.44 (92.48, 100.0)	92.97 (85.29, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.80 (87.79, 100.0)	92.97 (85.29, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	94.80 (87.79, 100.0)	87.80 (77.75, 97.85)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	94.80 (87.79, 100.0)	87.80 (77.75, 97.85)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	94.80 (87.79, 100.0)	85.06 (73.98, 96.14)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	94.80 (87.79, 100.0)	85.06 (73.98, 96.14)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	94.80 (87.79, 100.0)	85.06 (73.98, 96.14)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.373	
95% CI	0.067, 2.079	
p-value	0.2459	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.352	
95% CI	0.071, 1.745	
p-value	0.1813	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=41)		GC1b (N=44)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	6/ 27 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.33 (0.07, 1.64)	0.1549	0.9998
>= 75 years	0/ 17 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 17 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Gender							
male	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	5/ 30 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.49 (0.10, 2.55)	0.3896	0.9955
female	0/ 15 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
B-Symptom Fever							
no	2/ 41 ( 4.9)	NE ( NE , NE )	6/ 44 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	0.35 (0.07, 1.75)	0.1813	NE
B-Symptom Night Sweat							
no	2/ 41 ( 4.9)	NE ( NE , NE )	6/ 44 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	0.35 (0.07, 1.75)	0.1813	NE
B-Symptom Weight Loss							
no	2/ 41 ( 4.9)	NE ( NE , NE )	6/ 44 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	0.35 (0.07, 1.75)	0.1813	NE
Race Group 2							
white	2/ 32 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	6/ 39 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	0.41 (0.08, 2.01)	0.2526	NE
TLS risk category							
low	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE (29.2, NE )	1.07 (0.06, 19.6)	0.9641	0.8470
medium	1/ 30 ( 3.3)	NE ( NE , NE )	4/ 35 ( 11.4)	NE ( NE , NE )	0.27 (0.03, 2.42)	0.2091	
high	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE (14.8, NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	2.59 (0.16, 43.2)	0.4920	0.1766
> 6	1/ 33 ( 3.0)	NE ( NE , NE )	5/ 32 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	0.18 (0.02, 1.55)	0.0786	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	1/ 25 ( 4.0)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	0.56 (0.05, 6.18)	0.6310	0.6978
>= 70 mL/min	1/ 15 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.30 (0.03, 2.69)	0.2532	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE (29.2, NE )	NE	NE	0.9798
Trisomy 12	1/ 5 ( 20.0)	NE (11.1, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (17.1, NE )	0.60 (0.05, 6.66)	0.6746	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Del (13q)	1/ 26 ( 3.8)	NE ( NE , NE )	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	0.30 (0.03, 2.88)	0.2680	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=41)		GC1b (N=44)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	1/ 24 ( 4.2)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.39 (0.03, 4.27)	0.4208	0.9835
> 3.5 mg/L	1/ 15 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	4/ 25 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	0.39 (0.04, 3.52)	0.3861	
ECOG Performance Status							
0	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	5/ 31 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.12, 3.18)	0.5609	0.9950
1	0/ 20 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
>=2	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Binet Stage							
Stage A	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
Stage B	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 3.0, NE )	NE	NE	
Stage C	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	4/ 27 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	0.58 (0.11, 3.19)	0.5304	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.6, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.3, NE )	1.96 (0.17, 22.1)	0.5796	0.7609
Central and Eastern Europe	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Latin America	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Western Europe	1/ 26 ( 3.8)	NE ( NE , NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.23 (0.02, 2.20)	0.1628	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	0.36 (0.04, 3.48)	0.3581	0.8855
>=3 and <6 years	0/ 10 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
>= 6 years	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	1/ 15 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.06, 15.0)	0.9624	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=30)	GC1b (N=33)
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 20.0)	7 ( 21.2)
Number of censored subjects, n (%)	24 ( 80.0)	26 ( 78.8)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	40.9 (21.7, NE )	24.6 (12.5, NE )
Median (95% CI)	NE (40.9, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (40.9, NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	89.01 (77.27, 100.0)	89.66 (78.57, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	89.01 (77.27, 100.0)	89.66 (78.57, 100.0)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	89.01 (77.27, 100.0)	82.48 (68.52, 96.44)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	84.97 (71.34, 98.59)	78.56 (63.28, 93.83)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	80.92 (65.81, 96.03)	74.42 (57.94, 90.90)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	80.92 (65.81, 96.03)	74.42 (57.94, 90.90)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	53.95 (9.622, 98.27)	NE ( NE , NE )
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.861	
95% CI	0.239, 3.107	
p-value	0.8190	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.774	
95% CI	0.257, 2.331	
p-value	0.6482	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0. Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. Stratification factors: Binet and Geographic region. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=30)		GC1b (N=33)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	5/ 24 ( 20.8)	NE (40.9, NE )	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	0.92 (0.24, 3.49)	0.9069	0.7495
>= 75 years	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (24.6, NE )	0.60 (0.06, 5.81)	0.6576	
Gender							
male	5/ 17 ( 29.4)	40.9 (28.1, NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.39 (0.31, 6.23)	0.6647	0.1585
female	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	4/ 15 ( 26.7)	NE (15.2, NE )	0.23 (0.03, 2.08)	0.1542	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE (15.2, NE )	NE	NE	0.9942
no	6/ 26 ( 23.1)	NE (40.9, NE )	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.30, 2.98)	0.9302	
B-Symptom Night Sweat							
yes	6/ 28 ( 21.4)	NE (40.9, NE )	6/ 31 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	0.97 (0.31, 3.04)	0.9533	0.9921
no	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 2 ( 50.0)	2.8 ( NE , NE )	NE	NE	
B-Symptom Weight Loss							
yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.86 (0.08, 9.57)	0.9030	0.7473
no	5/ 21 ( 23.8)	NE (40.9, NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE (24.6, NE )	0.56 (0.15, 2.10)	0.3849	
Race Group 2							
white	5/ 29 ( 17.2)	NE (40.9, NE )	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.20, 2.06)	0.4560	NE
TLS risk category							
low	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE (15.2, NE )	NE	NE	0.9999
medium	6/ 21 ( 28.6)	40.9 (40.9, NE )	3/ 22 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	1.64 (0.41, 6.64)	0.4825	
high	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE (19.6, NE )	NE	NE	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	NE	NE	0.9942
> 6	6/ 27 ( 22.2)	NE (40.9, NE )	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.30, 2.97)	0.9231	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	4/ 18 ( 22.2)	40.9 (40.9, NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	1.43 (0.26, 7.88)	0.6781	0.3464
>= 70 mL/min	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE (19.6, NE )	0.53 (0.10, 2.74)	0.4416	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	1/ 3 ( 33.3)	40.9 ( NE , NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.3173	0.6206
Trisomy 12	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	NE	NE	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 3.1, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (24.6, NE )	3.24 (0.29, 36.6)	0.3147	
Del (13q)	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	3/ 17 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	0.89 (0.20, 4.00)	0.8830	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=30)		GC1b (N=33)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							0.7394
<= 3.5 mg/L	3/ 17 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	2/ 15 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	1.22 ( 0.20, 7.33)	0.8252	
> 3.5 mg/L	3/ 13 ( 23.1)	40.9 ( 40.9, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 19.6, NE )	0.79 ( 0.17, 3.61)	0.7630	
ECOG Performance Status							0.8539
0	2/ 7 ( 28.6)	40.9 ( 40.9, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 4.0, NE )	0.36 ( 0.04, 3.48)	0.3588	
1	3/ 17 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	0.80 ( 0.13, 4.89)	0.8121	
>=2	1/ 6 ( 16.7)	NE ( 21.7, NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.00 ( 0.09, 11.0)	0.9971	
Binet Stage							0.6061
Stage A	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 28.1, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.54 ( 0.14, 17.1)	0.7246	
Stage B	3/ 11 ( 27.3)	40.9 ( NE , NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 24.6, NE )	1.01 ( 0.22, 4.52)	0.9927	
Stage C	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 4.0, NE )	0.35 ( 0.03, 3.91)	0.3764	
Region							0.9998
Australia/New Zealand/Asia	2/ 4 ( 50.0)	40.9 ( 1.9, 40.9)	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Central and Eastern Europe	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.62 ( 0.11, 3.37)	0.5725	
Latin America	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	0	NE ( NE , NE )	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Western Europe	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 21.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 12.5, NE )	0.62 ( 0.10, 3.72)	0.5978	
Time from first diagnosis to randomisation							0.8365
< 3 years	2/ 16 ( 12.5)	40.9 ( 40.9, NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.69 ( 0.11, 4.28)	0.6916	
>=3 and <6 years	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 4.9, NE )	3/ 8 ( 37.5)	19.6 ( 4.0, NE )	0.48 ( 0.08, 2.91)	0.4180	
>= 6 years	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 28.1, NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 12.5, NE )	1.07 ( 0.09, 12.6)	0.9559	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Compliance by Visit - EORTC-QLQ-C30  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	71	67 (94.4)	77	75 (97.4)
CYCLE 2 DAY 1	67	64 (95.5)	72	69 (95.8)
CYCLE 3 DAY 1	65	62 (95.4)	72	70 (97.2)
CYCLE 4 DAY 1	64	61 (95.3)	72	68 (94.4)
CYCLE 5 DAY 1	64	62 (96.9)	72	71 (98.6)
CYCLE 6 DAY 1	62	60 (96.8)	70	67 (95.7)
CYCLE 7 DAY 1	62	59 (95.2)	68	64 (94.1)
CYCLE 8 DAY 1	61	58 (95.1)	68	62 (91.2)
CYCLE 9 DAY 1	61	61 (100.0)	68	65 (95.6)
CYCLE 10 DAY 1	60	55 (91.7)	65	63 (96.9)
CYCLE 11 DAY 1	59	59 (100.0)	63	62 (98.4)
CYCLE 12 DAY 1	58	56 (96.6)	63	61 (96.8)
FOLLOW UP DAY 28	68	63 (92.6)	76	68 (89.5)
FOLLOW-UP MONTH 3	65	60 (92.3)	70	68 (97.1)
FOLLOW-UP MONTH 6	65	59 (90.8)	68	63 (92.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	62	59 (95.2)	67	63 (94.0)
FOLLOW-UP MONTH 12	62	58 (93.5)	61	57 (93.4)
FOLLOW-UP MONTH 15	61	58 (95.1)	61	60 (98.4)
FOLLOW-UP MONTH 18	58	57 (98.3)	59	58 (98.3)
FOLLOW-UP MONTH 24	57	55 (96.5)	58	53 (91.4)
FOLLOW-UP MONTH 30	32	27 (84.4)	35	32 (91.4)
FOLLOW-UP MONTH 36	7	6 (85.7)	3	3 (100.0)
FOLLOW-UP MONTH 42	2	2 (100.0)	1	1 (100.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Global Health Status/QoL	BASELINE	67	61.57 (21.32)			73	67.47 (20.98)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	68.61 (21.06)	60	6.94 (17.71)	69	70.29 (21.22)	69	2.78 (26.26)
	CYCLE 3 DAY 1	59	70.90 (19.16)	59	8.76 (21.01)	69	73.67 (18.23)	69	5.68 (21.13)
	CYCLE 4 DAY 1	58	68.39 (20.34)	58	6.47 (20.05)	67	72.89 (19.26)	67	5.10 (22.56)
	CYCLE 5 DAY 1	59	67.23 (21.04)	59	4.24 (20.20)	70	71.31 (22.68)	70	3.33 (25.83)
	CYCLE 6 DAY 1	58	66.09 (21.11)	58	3.02 (24.17)	66	73.23 (18.63)	66	6.44 (22.87)
	CYCLE 7 DAY 1	55	67.12 (22.93)	55	5.15 (20.19)	62	72.04 (20.14)	62	4.17 (20.89)
	CYCLE 8 DAY 1	56	66.82 (23.76)	56	4.02 (24.62)	61	75.68 (18.78)	61	9.02 (22.53)
	CYCLE 9 DAY 1	58	71.55 (18.27)	58	8.91 (24.02)	63	74.07 (17.27)	63	7.01 (22.16)
	CYCLE 10 DAY 1	52	69.87 (19.95)	52	5.93 (19.69)	61	73.50 (17.45)	61	4.37 (21.71)
	CYCLE 11 DAY 1	56	70.24 (19.78)	56	6.55 (23.66)	60	72.64 (21.21)	60	4.31 (21.18)
	CYCLE 12 DAY 1	53	72.33 (20.07)	53	7.23 (20.87)	60	72.50 (19.73)	60	4.44 (20.32)
	FOLLOW UP DAY 28	58	69.68 (23.76)	58	6.61 (27.30)	68	73.65 (16.33)	68	6.99 (20.39)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	71.64 (19.66)	57	9.21 (21.34)	68	74.02 (18.91)	68	6.00 (22.20)
	FOLLOW-UP MONTH 6	56	68.60 (21.08)	56	7.44 (25.66)	63	73.54 (18.12)	63	5.82 (23.60)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	72.77 (19.10)	56	10.57 (21.35)	63	75.53 (21.27)	63	7.80 (25.96)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	70.91 (15.62)	55	8.48 (20.32)	56	74.70 (19.46)	56	6.25 (24.58)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	69.24 (21.03)	55	6.82 (27.97)	59	74.15 (18.29)	59	5.79 (24.96)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	71.60 (19.59)	54	10.19 (22.18)	57	74.71 (19.60)	57	6.29 (22.23)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	71.54 (21.58)	53	9.91 (21.00)	52	71.31 (22.10)	52	2.88 (28.63)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	69.87 (18.27)	26	11.86 (20.97)	32	76.30 (17.08)	32	9.64 (25.76)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	73.61 (16.17)	6	18.06 (15.29)	2	83.33 (23.57)	2	20.83 (17.68)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	79.17 ( 5.89)	2	20.83 (17.68)	1	83.33 ( - )	1	50.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Physical Functioning	BASELINE	66	77.55 (21.94)			72	76.85 (20.78)		
	CYCLE 2 DAY 1	59	78.56 (18.73)	59	-0.62 (12.44)	69	79.42 (15.33)	68	2.55 (14.38)
	CYCLE 3 DAY 1	59	82.54 (18.52)	58	2.01 (11.78)	68	82.48 (16.37)	67	6.02 (14.35)
	CYCLE 4 DAY 1	58	82.44 (19.76)	57	1.81 (13.39)	67	82.19 (15.41)	67	4.65 (15.89)
	CYCLE 5 DAY 1	59	81.02 (21.15)	58	1.64 (13.52)	70	81.52 (16.18)	69	4.06 (17.93)
	CYCLE 6 DAY 1	57	79.30 (20.96)	56	-0.68 (13.84)	66	81.28 (16.77)	65	4.99 (16.15)
	CYCLE 7 DAY 1	56	79.70 (22.62)	55	0.33 (14.65)	63	80.34 (17.77)	62	3.36 (16.54)
	CYCLE 8 DAY 1	55	81.58 (20.73)	55	1.58 (14.46)	62	83.33 (16.09)	61	6.67 (19.21)
	CYCLE 9 DAY 1	58	82.30 (20.73)	57	1.43 (12.28)	64	83.18 (15.73)	63	5.79 (18.67)
	CYCLE 10 DAY 1	52	82.24 (18.23)	51	0.75 (11.67)	63	83.39 (16.97)	62	4.54 (18.57)
	CYCLE 11 DAY 1	56	82.98 (19.07)	55	1.36 (12.01)	61	82.95 (16.40)	60	5.14 (18.38)
	CYCLE 12 DAY 1	52	83.59 (19.29)	51	2.39 (12.44)	60	81.89 (17.14)	59	4.55 (18.03)
	FOLLOW UP DAY 28	60	77.78 (25.02)	59	-0.31 (20.55)	68	80.39 (18.29)	67	5.52 (17.95)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	83.13 (20.31)	56	2.98 (17.30)	68	82.45 (16.57)	67	5.77 (18.69)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	80.47 (22.85)	56	0.27 (20.15)	63	81.59 (16.67)	62	6.24 (18.27)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	81.67 (18.39)	56	1.22 (13.83)	63	79.55 (20.05)	62	3.55 (22.17)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	81.21 (19.33)	55	1.00 (16.46)	56	81.52 (18.11)	56	4.82 (20.57)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	80.15 (22.60)	55	-0.18 (19.43)	58	80.78 (17.83)	58	3.74 (19.71)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	81.85 (20.12)	53	0.53 (14.21)	57	78.48 (19.44)	56	3.54 (20.63)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	79.37 (20.10)	53	-0.85 (16.96)	52	77.56 (23.02)	51	2.48 (23.55)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	82.82 (14.01)	26	-0.96 (12.79)	32	79.48 (18.43)	31	8.44 (19.08)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	85.56 (12.94)	6	2.50 (21.44)	3	83.33 (28.87)	3	13.89 (24.06)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	93.33 ( 0.00)	2	26.67 (28.28)	1	60.00 ( - )	1	51.67 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Role Functioning	BASELINE	67	72.39 (27.91)	60	1.11 (23.74)	72	77.31 (27.31)	68	1.96 (23.66)
	CYCLE 2 DAY 1	60	74.17 (27.17)	59	7.06 (22.79)	69	79.71 (25.22)	67	7.96 (26.49)
	CYCLE 3 DAY 1	59	81.92 (25.20)	58	4.31 (24.69)	68	85.05 (23.59)	67	6.97 (30.17)
	CYCLE 4 DAY 1	58	79.60 (27.04)	59	5.37 (28.61)	70	85.00 (20.88)	69	6.76 (26.09)
	CYCLE 5 DAY 1	59	80.23 (30.40)	58	5.17 (25.78)	66	86.62 (20.72)	65	7.95 (24.84)
	CYCLE 6 DAY 1	58	81.32 (29.63)	56	4.46 (26.68)	63	84.66 (24.19)	62	5.65 (25.95)
	CYCLE 7 DAY 1	56	78.87 (29.04)	55	5.15 (25.63)	62	85.75 (21.73)	61	6.28 (25.67)
	CYCLE 8 DAY 1	55	80.00 (27.48)	58	6.03 (22.66)	64	82.55 (21.50)	63	3.17 (27.74)
	CYCLE 9 DAY 1	58	81.90 (24.84)	52	8.33 (21.52)	63	85.19 (23.21)	62	6.45 (28.69)
	CYCLE 10 DAY 1	52	84.94 (23.86)	56	3.57 (23.72)	61	83.61 (24.25)	60	6.94 (29.64)
	CYCLE 11 DAY 1	56	80.95 (25.31)	53	3.14 (24.25)	60	82.78 (24.16)	59	7.06 (29.07)
	CYCLE 12 DAY 1	53	81.45 (25.67)	60	1.39 (26.09)	68	81.13 (25.58)	67	5.72 (29.95)
	FOLLOW UP DAY 28	60	75.28 (31.96)	57	9.06 (24.41)	68	82.11 (24.82)	67	3.73 (30.54)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	84.21 (27.35)	57	4.39 (30.95)	63	85.45 (21.89)	62	9.14 (28.26)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	78.95 (30.62)	56	7.74 (27.88)	63	83.07 (24.77)	62	5.91 (32.80)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	83.04 (26.11)	55	4.24 (27.07)	56	83.63 (23.89)	56	5.95 (32.48)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	79.09 (26.49)	55	3.64 (30.04)	59	83.33 (26.62)	58	6.61 (34.19)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	78.79 (29.95)	54	5.86 (28.62)	57	79.53 (29.72)	56	3.87 (32.72)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	81.48 (28.35)	52	3.21 (28.01)	52	80.13 (29.16)	51	3.27 (38.44)
	FOLLOW-UP MONTH 24	52	77.56 (29.50)	26	12.82 (24.18)	32	85.94 (22.04)	31	13.44 (33.73)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	89.10 (16.29)	6	16.67 (14.91)	3	100.00 ( 0.00)	3	44.44 (50.92)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	94.44 ( 8.61)	2	33.33 ( 0.00)	1	83.33 ( - )	1	83.33 ( - )
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	100.00 ( 0.00)						

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Emotional Functioning	BASELINE	67	76.04 (22.90)			72	78.74 (19.47)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	83.47 (17.59)	60	6.53 (16.67)	69	84.62 (17.64)	68	6.66 (17.86)
	CYCLE 3 DAY 1	59	84.13 (20.79)	59	6.40 (20.55)	69	85.83 (17.79)	68	7.92 (17.59)
	CYCLE 4 DAY 1	58	83.19 (21.54)	58	5.41 (20.56)	67	85.70 (21.65)	67	6.80 (19.85)
	CYCLE 5 DAY 1	59	82.34 (22.96)	59	3.91 (22.63)	70	87.86 (17.98)	69	9.26 (17.62)
	CYCLE 6 DAY 1	58	79.84 (24.58)	58	0.77 (23.39)	66	86.17 (15.65)	65	9.91 (18.51)
	CYCLE 7 DAY 1	55	81.06 (23.10)	55	3.74 (20.48)	62	88.17 (16.64)	61	9.70 (17.36)
	CYCLE 8 DAY 1	56	79.32 (23.94)	56	0.60 (23.24)	61	86.84 (18.47)	60	9.81 (17.44)
	CYCLE 9 DAY 1	58	82.33 (20.89)	58	3.83 (22.17)	63	88.23 (15.38)	62	10.62 (17.48)
	CYCLE 10 DAY 1	52	82.53 (20.89)	52	3.79 (21.68)	61	87.57 (15.86)	60	8.75 (16.27)
	CYCLE 11 DAY 1	56	81.99 (21.89)	56	2.48 (21.40)	60	88.33 (17.97)	59	10.88 (17.52)
	CYCLE 12 DAY 1	53	80.97 (23.93)	53	0.42 (22.56)	60	88.33 (16.40)	59	10.45 (17.55)
	FOLLOW UP DAY 28	58	80.03 (24.38)	58	3.40 (24.33)	68	87.58 (17.36)	67	9.29 (20.95)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	85.96 (20.12)	57	6.68 (21.02)	68	86.81 (17.21)	67	8.25 (20.32)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	82.16 (22.30)	57	4.04 (26.94)	62	88.31 (16.49)	62	10.75 (19.17)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	81.25 (25.19)	56	2.68 (24.47)	63	86.77 (18.25)	62	8.60 (20.47)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	79.55 (23.72)	55	1.21 (26.28)	56	86.76 (16.80)	56	7.89 (20.81)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	80.15 (22.71)	55	1.97 (25.05)	59	89.92 (13.11)	58	10.58 (19.82)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	79.94 (24.31)	54	2.73 (25.14)	57	87.57 (17.26)	56	9.82 (21.03)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	77.99 (27.64)	53	0.16 (28.33)	52	82.53 (21.91)	51	4.74 (26.26)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	86.22 (14.71)	26	9.29 (23.01)	32	87.50 (19.28)	31	12.90 (23.75)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	91.67 (10.54)	6	23.61 (26.04)	3	97.22 ( 4.81)	3	19.44 (17.35)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	95.83 ( 5.89)	2	12.50 (17.68)	1	91.67 ( - )	1	16.67 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Cognitive Functioning	BASELINE	67	81.59 (23.77)			72	85.88 (18.69)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	83.33 (21.91)	60	1.11 (16.49)	69	86.96 (17.82)	68	2.21 (16.77)
	CYCLE 3 DAY 1	59	83.33 (24.57)	59	1.69 (20.22)	69	86.47 (17.68)	68	1.96 (16.17)
	CYCLE 4 DAY 1	58	81.03 (25.26)	58	-1.15 (22.05)	67	86.57 (19.30)	67	1.24 (17.24)
	CYCLE 5 DAY 1	59	78.81 (28.17)	59	-2.82 (21.92)	70	86.67 (18.08)	69	1.69 (17.18)
	CYCLE 6 DAY 1	58	79.89 (27.88)	58	-2.01 (20.25)	66	86.87 (18.38)	65	1.79 (17.46)
	CYCLE 7 DAY 1	55	77.58 (28.19)	55	-2.73 (21.93)	62	85.22 (18.38)	61	0.55 (17.99)
	CYCLE 8 DAY 1	56	80.06 (25.11)	56	-1.49 (21.39)	61	87.98 (19.52)	60	3.33 (20.31)
	CYCLE 9 DAY 1	58	80.17 (25.45)	58	-1.44 (22.14)	63	87.04 (18.56)	62	2.15 (17.46)
	CYCLE 10 DAY 1	52	80.45 (25.93)	52	-0.00 (19.25)	61	87.16 (16.50)	60	1.94 (17.92)
	CYCLE 11 DAY 1	56	80.06 (24.29)	56	-2.08 (21.33)	60	85.83 (18.11)	59	1.98 (16.98)
	CYCLE 12 DAY 1	53	80.19 (25.75)	53	-2.52 (19.72)	60	86.94 (17.38)	59	1.98 (18.07)
	FOLLOW UP DAY 28	58	77.59 (27.49)	58	-3.45 (23.73)	68	85.05 (20.99)	67	-0.25 (19.35)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	83.63 (24.90)	57	1.17 (17.50)	68	84.80 (18.60)	67	0.25 (20.62)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	79.24 (27.33)	57	-2.34 (20.03)	63	83.86 (20.51)	62	0.81 (20.34)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	79.76 (27.65)	56	-1.79 (23.07)	63	82.54 (23.27)	62	-1.34 (23.63)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	78.18 (26.62)	55	-3.03 (20.81)	56	86.61 (20.70)	56	0.60 (23.99)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	78.18 (27.19)	55	-3.03 (22.93)	59	84.18 (19.43)	58	-1.44 (23.83)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	79.63 (28.53)	54	-2.47 (22.76)	57	82.46 (20.03)	56	-1.49 (22.98)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	77.99 (26.71)	53	-3.46 (22.77)	52	80.77 (24.11)	51	-3.27 (26.04)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	84.62 (16.95)	26	0.64 (22.35)	32	86.98 (20.18)	31	4.30 (23.16)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	91.67 ( 9.13)	6	8.33 (31.18)	3	77.78 (25.46)	3	-5.56 ( 9.62)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	100.00 ( 0.00)	2	8.33 (11.79)	1	100.00 ( - )	1	50.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Social Functioning	BASELINE	67	80.60 (27.31)			71	88.03 (20.15)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	80.83 (26.72)	60	-0.56 (28.12)	69	85.51 (22.12)	67	-1.24 (18.19)
	CYCLE 3 DAY 1	59	81.92 (25.39)	59	0.85 (20.63)	69	88.89 (18.23)	67	-0.50 (17.88)
	CYCLE 4 DAY 1	58	84.77 (22.57)	58	3.74 (23.37)	67	92.04 (19.75)	66	4.55 (20.37)
	CYCLE 5 DAY 1	58	81.90 (26.36)	58	0.29 (26.40)	70	90.71 (16.70)	68	3.19 (19.58)
	CYCLE 6 DAY 1	58	82.18 (24.95)	58	0.29 (25.46)	66	92.68 (15.51)	64	5.47 (16.55)
	CYCLE 7 DAY 1	55	84.85 (23.85)	55	4.55 (23.89)	62	93.01 (14.33)	60	5.56 (16.14)
	CYCLE 8 DAY 1	56	83.04 (25.12)	56	1.79 (25.36)	61	92.35 (16.55)	59	5.37 (15.61)
	CYCLE 9 DAY 1	58	86.49 (22.18)	58	4.89 (25.36)	63	89.68 (19.95)	61	2.73 (14.96)
	CYCLE 10 DAY 1	52	85.26 (23.02)	52	3.85 (24.17)	61	92.35 (15.69)	59	3.67 (16.69)
	CYCLE 11 DAY 1	56	86.01 (21.97)	56	3.27 (21.65)	60	91.11 (19.28)	59	2.26 (19.44)
	CYCLE 12 DAY 1	53	84.91 (22.71)	53	1.89 (22.57)	60	91.11 (19.28)	59	3.67 (19.34)
	FOLLOW UP DAY 28	58	83.33 (23.57)	58	4.02 (30.32)	68	90.44 (18.51)	67	2.99 (17.39)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	89.18 (21.71)	57	7.89 (23.38)	68	90.93 (20.25)	67	3.48 (18.47)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	87.43 (23.84)	57	6.73 (28.15)	63	92.86 (16.59)	62	6.45 (18.69)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	84.23 (25.11)	56	2.98 (26.99)	63	89.95 (18.82)	62	3.23 (19.75)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	86.36 (22.93)	55	5.45 (24.23)	56	91.37 (16.20)	56	4.17 (21.38)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	84.85 (25.71)	55	3.94 (23.34)	59	92.09 (18.14)	58	5.17 (18.26)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	86.73 (24.09)	54	6.17 (23.41)	57	88.60 (18.94)	56	1.19 (22.67)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	85.53 (23.80)	53	5.03 (25.02)	52	85.58 (24.26)	51	-0.65 (24.94)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	89.10 (17.60)	26	9.62 (26.74)	32	91.67 (16.40)	31	6.99 (29.74)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	88.89 (27.22)	6	19.44 (24.53)	3	100.00 ( 0.00)	3	22.22 (38.49)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	100.00 ( 0.00)	2	8.33 (11.79)	1	83.33 ( - )	1	50.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Appetite Loss	BASELINE	67	16.42 (29.80)			72	11.57 (22.49)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	12.22 (28.10)	60	-4.44 (20.78)	69	7.73 (17.29)	68	-3.92 (21.18)
	CYCLE 3 DAY 1	59	6.78 (19.36)	59	-6.78 (21.24)	68	4.90 (14.41)	67	-6.97 (22.87)
	CYCLE 4 DAY 1	58	9.77 (22.52)	58	-4.02 (27.27)	67	5.47 (13.73)	67	-5.97 (25.24)
	CYCLE 5 DAY 1	59	11.30 (23.66)	59	-1.69 (25.09)	70	3.81 (12.10)	69	-7.73 (25.01)
	CYCLE 6 DAY 1	57	8.19 (22.96)	57	-3.51 (24.95)	66	3.54 (10.34)	65	-6.72 (23.03)
	CYCLE 7 DAY 1	56	10.71 (23.87)	56	-3.57 (25.96)	63	5.82 (15.31)	62	-5.91 (24.54)
	CYCLE 8 DAY 1	55	10.91 (21.33)	55	-3.03 (22.47)	62	3.76 (12.23)	61	-8.74 (23.49)
	CYCLE 9 DAY 1	58	8.05 (20.05)	58	-5.75 (25.08)	64	4.69 (13.10)	63	-7.94 (24.48)
	CYCLE 10 DAY 1	52	8.97 (19.93)	52	-3.85 (21.55)	63	5.82 (15.31)	62	-5.91 (22.20)
	CYCLE 11 DAY 1	56	8.93 (20.59)	56	-3.57 (24.35)	61	4.92 (13.38)	60	-7.78 (23.26)
	CYCLE 12 DAY 1	52	7.05 (20.17)	52	-5.13 (26.72)	60	5.56 (12.53)	59	-7.34 (24.03)
	FOLLOW UP DAY 28	60	11.67 (29.96)	60	-3.33 (25.82)	68	6.37 (15.51)	67	-5.97 (26.54)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	4.68 (15.98)	57	-8.77 (24.82)	68	3.92 (10.82)	67	-7.96 (23.28)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	5.85 (17.95)	57	-8.19 (27.66)	63	3.70 (12.14)	62	-8.60 (24.09)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	7.14 (19.81)	56	-4.76 (28.73)	63	7.41 (19.35)	62	-3.76 (28.38)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	7.88 (20.25)	55	-4.24 (25.70)	55	1.21 ( 6.30)	55	-9.70 (19.95)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	5.45 (21.05)	55	-6.67 (24.34)	59	3.39 (11.90)	58	-6.90 (22.30)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	6.79 (23.69)	54	-6.17 (26.76)	57	5.85 (17.95)	56	-4.76 (28.02)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	6.92 (18.90)	53	-5.66 (26.74)	52	5.13 (16.68)	51	-5.88 (27.25)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	3.85 (10.86)	26	-3.85 (17.20)	32	5.21 (14.93)	31	-6.45 (26.41)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	0.00 ( 0.00)	6	0.00 ( 0.00)	3	0.00 ( 0.00)	3	0.00 ( 0.00)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.00 ( 0.00)	2	0.00 ( 0.00)	1	0.00 ( - )	1	0.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Constipation	BASELINE	66	14.14 (24.85)			71	10.80 (21.66)		
	CYCLE 2 DAY 1	59	16.38 (25.80)	58	4.02 (27.27)	69	11.11 (21.13)	67	-0.50 (23.56)
	CYCLE 3 DAY 1	59	15.25 (29.89)	58	0.00 (30.59)	69	12.08 (23.55)	67	0.50 (20.51)
	CYCLE 4 DAY 1	56	15.48 (26.94)	55	-0.00 (24.00)	67	11.94 (24.41)	66	1.01 (24.09)
	CYCLE 5 DAY 1	59	10.73 (20.94)	58	-4.60 (24.54)	70	13.81 (26.31)	68	2.94 (24.93)
	CYCLE 6 DAY 1	57	14.62 (25.99)	56	-0.60 (32.09)	66	10.61 (20.39)	64	-1.04 (23.73)
	CYCLE 7 DAY 1	56	16.67 (27.71)	55	0.61 (31.75)	63	10.58 (19.70)	61	-1.64 (22.30)
	CYCLE 8 DAY 1	56	11.90 (22.41)	55	-3.03 (25.07)	61	7.10 (18.37)	59	-5.08 (22.16)
	CYCLE 9 DAY 1	57	12.28 (22.39)	56	-2.98 (27.91)	64	6.25 (15.57)	62	-5.38 (21.08)
	CYCLE 10 DAY 1	52	14.74 (25.92)	51	-1.96 (31.56)	63	10.05 (22.11)	61	-2.19 (24.24)
	CYCLE 11 DAY 1	56	11.31 (24.02)	55	-4.24 (29.44)	61	7.65 (17.63)	59	-4.52 (21.85)
	CYCLE 12 DAY 1	53	13.21 (25.60)	52	-1.92 (27.55)	60	7.78 (17.75)	58	-4.02 (20.78)
	FOLLOW UP DAY 28	60	16.11 (27.78)	59	1.69 (31.82)	68	8.82 (19.63)	66	-2.53 (25.02)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	15.79 (25.28)	56	-0.60 (24.20)	67	10.95 (24.20)	65	-0.51 (25.34)
	FOLLOW-UP MONTH 6	56	11.90 (22.41)	56	-4.17 (25.48)	62	9.14 (19.25)	61	-3.28 (23.34)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	11.31 (22.27)	55	-4.24 (23.18)	62	10.75 (22.40)	60	-1.11 (27.42)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	16.36 (28.60)	54	1.85 (27.02)	56	8.33 (18.26)	55	-2.42 (25.54)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	18.18 (29.27)	54	2.47 (27.36)	58	9.77 (20.72)	56	-1.19 (26.94)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	17.90 (25.67)	53	2.52 (24.33)	57	8.77 (22.30)	56	-3.57 (22.63)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	16.98 (26.65)	52	-2.56 (26.28)	52	11.54 (25.47)	51	-1.96 (25.31)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	14.10 (21.44)	26	-2.56 (22.95)	32	11.46 (20.05)	31	1.08 (18.22)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	0.00 ( 0.00)	6	-11.11 (17.21)	3	11.11 (19.25)	3	11.11 (19.25)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.00 ( 0.00)	2	0.00 ( 0.00)	1	33.33 ( - )	1	33.33 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Diarrhoea	BASELINE	67	6.97 (16.95)			72	10.19 (19.09)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	6.67 (14.78)	60	-0.56 (14.38)	69	6.28 (15.42)	68	-4.41 (17.19)
	CYCLE 3 DAY 1	59	11.86 (21.23)	59	5.08 (22.16)	69	3.86 (10.75)	68	-6.86 (17.81)
	CYCLE 4 DAY 1	58	11.49 (24.62)	58	5.17 (29.82)	67	2.99 ( 9.59)	67	-7.46 (17.23)
	CYCLE 5 DAY 1	58	13.22 (25.70)	58	8.05 (25.22)	70	2.86 ( 9.40)	69	-7.73 (19.08)
	CYCLE 6 DAY 1	58	12.64 (24.04)	58	7.47 (24.22)	66	4.55 (14.19)	65	-6.15 (19.45)
	CYCLE 7 DAY 1	55	10.91 (23.18)	55	4.24 (24.05)	62	3.76 (12.23)	61	-7.65 (20.54)
	CYCLE 8 DAY 1	56	10.71 (22.12)	56	4.76 (25.76)	61	4.92 (11.92)	60	-6.67 (21.96)
	CYCLE 9 DAY 1	58	13.79 (22.54)	58	8.05 (25.98)	63	4.76 (13.19)	62	-5.38 (21.08)
	CYCLE 10 DAY 1	52	11.54 (22.76)	52	6.41 (21.93)	61	5.46 (15.13)	60	-5.56 (22.27)
	CYCLE 11 DAY 1	56	11.90 (18.45)	56	6.55 (20.52)	60	5.56 (13.95)	59	-5.65 (23.29)
	CYCLE 12 DAY 1	53	13.21 (22.96)	53	8.81 (23.71)	60	4.44 (12.97)	59	-6.78 (21.24)
	FOLLOW UP DAY 28	58	9.77 (21.64)	58	2.87 (19.03)	68	4.41 (16.19)	67	-5.47 (24.34)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	5.26 (12.26)	57	0.58 (14.76)	68	4.90 (13.21)	67	-5.47 (22.92)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	5.26 (17.58)	57	-0.58 (21.35)	63	7.94 (19.60)	62	-3.23 (27.47)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	5.95 (15.71)	56	0.00 (21.08)	63	5.29 (14.91)	62	-5.91 (26.67)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	4.85 (13.48)	55	-1.21 (18.10)	56	2.38 (10.74)	56	-8.33 (23.14)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	5.45 (16.68)	55	-0.61 (17.56)	59	3.95 (12.51)	58	-6.90 (23.16)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	8.02 (18.24)	54	1.85 (18.79)	57	4.68 (13.27)	56	-5.95 (23.87)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	6.29 (19.67)	53	0.00 (11.32)	52	8.97 (19.93)	51	-1.96 (27.01)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	3.85 (10.86)	26	-2.56 (18.67)	32	5.21 (14.93)	31	-7.53 (26.82)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	0.00 ( 0.00)	6	-11.11 (17.21)	3	11.11 (19.25)	3	-11.11 (19.25)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.00 ( 0.00)	2	-16.67 (23.57)	1	0.00 ( - )	1	-33.33 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Dyspnoea	BASELINE	67	21.89 (28.16)			73	17.81 (22.96)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	13.89 (24.00)	60	-6.67 (22.80)	69	14.98 (20.24)	69	-2.42 (23.09)
	CYCLE 3 DAY 1	59	9.60 (19.62)	59	-10.73 (27.99)	66	12.63 (18.27)	66	-4.04 (23.03)
	CYCLE 4 DAY 1	58	16.09 (22.72)	58	-4.02 (27.98)	67	10.45 (16.63)	67	-6.97 (23.60)
	CYCLE 5 DAY 1	59	16.38 (26.53)	59	-3.95 (26.32)	70	12.38 (18.10)	70	-4.76 (24.92)
	CYCLE 6 DAY 1	58	12.64 (22.36)	58	-7.47 (29.32)	66	11.62 (18.01)	66	-5.56 (22.33)
	CYCLE 7 DAY 1	56	13.10 (22.63)	56	-8.33 (27.89)	63	14.29 (19.60)	63	-3.17 (20.49)
	CYCLE 8 DAY 1	55	12.12 (22.56)	55	-7.27 (24.59)	62	13.98 (19.60)	62	-3.23 (23.15)
	CYCLE 9 DAY 1	57	14.04 (25.16)	57	-5.26 (27.31)	64	10.42 (15.57)	64	-6.25 (25.11)
	CYCLE 10 DAY 1	52	16.03 (23.33)	52	-2.56 (29.41)	63	13.76 (19.52)	63	-3.70 (26.17)
	CYCLE 11 DAY 1	56	14.29 (24.50)	56	-3.57 (28.20)	61	15.30 (19.79)	61	-2.19 (25.73)
	CYCLE 12 DAY 1	53	12.58 (21.90)	53	-4.40 (26.98)	59	13.56 (18.69)	59	-3.95 (26.32)
	FOLLOW UP DAY 28	60	18.89 (28.37)	60	-2.22 (25.94)	67	13.93 (17.55)	67	-4.48 (27.15)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	16.96 (28.26)	57	-2.92 (27.66)	68	15.69 (21.91)	68	-0.98 (26.37)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	19.88 (28.77)	57	-0.58 (29.87)	63	16.40 (21.48)	63	-0.53 (29.63)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	18.45 (25.36)	56	-1.79 (28.01)	63	19.05 (24.48)	63	2.12 (26.01)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	21.21 (25.14)	55	0.61 (26.83)	55	15.76 (20.14)	55	-0.61 (29.04)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	16.97 (25.56)	55	-3.03 (27.42)	59	18.08 (20.83)	59	1.13 (23.13)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	17.28 (25.69)	54	-2.47 (26.58)	57	19.88 (22.59)	57	2.92 (29.73)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	18.24 (27.40)	53	-1.89 (29.54)	52	21.15 (26.43)	52	3.85 (30.72)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	11.54 (18.72)	26	-7.69 (28.76)	32	12.50 (18.45)	32	-3.12 (24.48)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	11.11 (17.21)	6	-27.78 (32.77)	3	11.11 (19.25)	3	0.00 ( 0.00)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.00 ( 0.00)	2	-50.00 (23.57)	1	0.00 ( - )	1	-33.33 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Fatigue	BASELINE	67	39.30 (27.24)			72	31.79 (23.54)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	30.74 (25.23)	60	-8.33 (21.44)	69	28.82 (21.50)	68	-3.43 (19.70)
	CYCLE 3 DAY 1	59	27.12 (25.46)	59	-10.36 (24.23)	68	26.47 (19.10)	67	-5.80 (20.68)
	CYCLE 4 DAY 1	58	30.65 (25.69)	58	-5.94 (23.84)	67	24.54 (18.81)	67	-7.13 (23.67)
	CYCLE 5 DAY 1	59	27.97 (26.56)	59	-8.76 (27.04)	70	26.03 (19.65)	69	-5.64 (20.67)
	CYCLE 6 DAY 1	58	28.74 (27.30)	58	-7.28 (25.54)	66	24.33 (17.37)	65	-7.86 (22.37)
	CYCLE 7 DAY 1	56	31.15 (27.98)	56	-7.34 (24.18)	63	24.51 (21.78)	62	-7.17 (21.21)
	CYCLE 8 DAY 1	55	26.67 (25.62)	55	-10.30 (20.72)	62	21.51 (14.49)	61	-10.93 (19.72)
	CYCLE 9 DAY 1	58	25.67 (22.24)	58	-10.54 (20.33)	64	22.48 (16.10)	63	-9.08 (20.16)
	CYCLE 10 DAY 1	52	22.65 (20.75)	52	-12.82 (21.60)	63	24.60 (19.16)	62	-6.36 (21.99)
	CYCLE 11 DAY 1	56	23.02 (22.81)	56	-11.31 (21.45)	61	24.32 (21.09)	60	-7.87 (24.43)
	CYCLE 12 DAY 1	53	23.48 (25.38)	53	-10.06 (20.00)	60	20.74 (18.91)	59	-11.86 (22.59)
	FOLLOW UP DAY 28	60	27.50 (28.85)	60	-11.02 (27.46)	68	24.35 (20.16)	67	-8.46 (22.81)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	20.86 (22.91)	57	-14.81 (23.88)	68	22.22 (17.80)	67	-9.78 (22.18)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	26.71 (25.01)	57	-10.33 (29.46)	63	24.69 (21.81)	62	-8.60 (25.72)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	25.79 (23.60)	56	-10.91 (24.11)	63	23.10 (22.60)	62	-9.68 (25.88)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	24.04 (21.25)	55	-12.93 (24.64)	56	19.05 (19.27)	56	-12.70 (22.86)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	24.24 (22.84)	55	-12.53 (25.49)	59	22.79 (20.37)	58	-9.20 (24.37)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	26.54 (25.58)	54	-9.67 (26.17)	57	26.32 (23.25)	56	-7.74 (23.20)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	26.00 (26.59)	53	-11.53 (25.78)	52	27.03 (24.58)	51	-6.43 (29.45)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	23.93 (18.51)	26	-14.10 (24.05)	32	20.83 (20.50)	31	-17.56 (28.94)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	18.52 (13.46)	6	-29.63 (25.01)	3	18.52 (23.13)	3	-29.63 (27.96)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	11.11 ( 0.00)	2	-38.89 (23.57)	1	44.44 ( - )	1	-55.56 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Financial Difficulties	BASELINE	67	11.94 (26.40)			72	11.57 (23.17)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	7.78 (17.75)	60	-1.67 (20.74)	69	6.76 (22.56)	68	-4.41 (21.47)
	CYCLE 3 DAY 1	59	7.91 (19.90)	59	-4.52 (23.54)	69	7.73 (18.21)	68	-3.43 (16.43)
	CYCLE 4 DAY 1	58	10.34 (25.90)	58	-0.57 (28.26)	67	10.45 (24.76)	66	0.00 (21.08)
	CYCLE 5 DAY 1	59	7.91 (22.61)	59	-4.52 (23.54)	70	9.05 (20.40)	69	-2.42 (20.06)
	CYCLE 6 DAY 1	58	9.20 (23.19)	58	-2.30 (24.87)	66	8.08 (18.55)	65	-3.59 (18.75)
	CYCLE 7 DAY 1	55	11.52 (27.38)	55	-0.61 (28.32)	62	6.99 (18.24)	61	-5.46 (21.24)
	CYCLE 8 DAY 1	56	8.93 (24.20)	56	0.00 (20.10)	61	8.74 (19.15)	60	-3.89 (21.34)
	CYCLE 9 DAY 1	58	6.90 (21.41)	58	-2.87 (19.03)	63	8.47 (20.71)	62	-4.30 (21.33)
	CYCLE 10 DAY 1	52	8.33 (22.75)	52	-1.92 (21.30)	61	9.84 (21.38)	60	-1.11 (22.94)
	CYCLE 11 DAY 1	56	8.33 (23.14)	56	-1.79 (22.40)	60	10.00 (21.52)	60	-2.22 (22.01)
	CYCLE 12 DAY 1	53	9.43 (23.91)	53	-1.26 (22.61)	60	13.33 (25.45)	60	0.56 (22.54)
	FOLLOW UP DAY 28	57	7.02 (20.64)	57	-6.43 (28.48)	68	8.82 (17.86)	68	-3.43 (20.88)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	7.60 (20.91)	57	-3.51 (23.30)	67	10.95 (24.88)	67	-1.00 (23.90)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	8.77 (23.17)	57	-2.92 (26.19)	63	6.35 (19.73)	63	-5.82 (21.20)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	8.93 (20.59)	56	-1.79 (23.29)	63	6.35 (18.80)	63	-6.35 (20.62)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	6.67 (20.69)	55	-4.24 (20.34)	56	7.74 (19.06)	56	-3.57 (23.51)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	9.70 (22.84)	55	-1.21 (23.10)	59	6.21 (19.05)	59	-6.21 (24.35)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	7.41 (21.15)	54	-4.32 (20.52)	56	8.33 (22.25)	56	-4.76 (31.42)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	6.92 (22.03)	53	-4.40 (21.72)	51	9.15 (24.11)	51	-4.58 (26.68)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	5.13 (15.47)	26	-1.28 (19.96)	32	6.25 (15.70)	32	-9.37 (30.80)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	0.00 ( 0.00)	6	-22.22 (40.37)	3	0.00 ( 0.00)	3	0.00 ( 0.00)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.00 ( 0.00)	2	-50.00 (70.71)	1	0.00 ( - )	1	0.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Insomnia	BASELINE	66	30.81 (32.72)			72	26.39 (30.10)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	25.56 (27.70)	60	-6.67 (27.99)	69	17.87 (23.28)	68	-8.33 (27.84)
	CYCLE 3 DAY 1	59	24.29 (30.22)	58	-7.47 (31.25)	69	16.43 (23.31)	68	-10.29 (29.51)
	CYCLE 4 DAY 1	58	30.46 (30.77)	57	-2.34 (32.65)	67	15.92 (20.40)	67	-10.95 (29.81)
	CYCLE 5 DAY 1	59	23.73 (32.19)	58	-7.47 (34.22)	70	13.33 (20.77)	69	-12.56 (28.06)
	CYCLE 6 DAY 1	58	22.41 (30.83)	57	-8.77 (36.47)	66	13.64 (20.24)	65	-13.85 (28.80)
	CYCLE 7 DAY 1	56	22.02 (25.64)	55	-10.91 (36.32)	63	13.76 (20.42)	62	-12.37 (27.81)
	CYCLE 8 DAY 1	55	23.64 (26.97)	55	-9.70 (33.75)	62	16.67 (23.95)	61	-8.74 (32.72)
	CYCLE 9 DAY 1	58	21.84 (27.61)	57	-10.53 (36.27)	64	15.62 (22.98)	63	-8.99 (34.50)
	CYCLE 10 DAY 1	52	20.51 (25.70)	51	-11.76 (33.88)	63	15.87 (22.29)	62	-9.14 (35.28)
	CYCLE 11 DAY 1	56	19.64 (27.54)	55	-12.12 (31.01)	60	19.44 (28.32)	60	-7.78 (35.45)
	CYCLE 12 DAY 1	53	21.38 (27.81)	52	-8.33 (33.58)	60	16.11 (23.36)	59	-11.30 (31.93)
	FOLLOW UP DAY 28	60	26.11 (29.49)	59	-5.65 (37.73)	68	19.12 (26.59)	67	-7.96 (32.35)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	18.13 (27.51)	56	-13.69 (31.64)	68	17.16 (26.70)	67	-8.96 (32.61)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	24.56 (29.23)	56	-8.93 (38.40)	63	18.52 (24.52)	62	-10.22 (32.83)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	22.02 (27.17)	56	-10.71 (33.09)	62	17.20 (25.42)	61	-10.93 (34.28)
	FOLLOW-UP MONTH 12	54	22.84 (31.61)	54	-9.26 (44.12)	55	16.36 (19.11)	55	-9.09 (31.07)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	23.03 (31.34)	55	-10.30 (39.95)	57	15.79 (22.80)	56	-10.12 (29.07)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	23.46 (30.80)	53	-10.69 (36.26)	57	17.54 (24.48)	56	-10.12 (31.73)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	24.53 (30.06)	53	-8.81 (36.49)	52	22.44 (26.17)	51	-5.23 (31.53)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	16.67 (23.57)	26	-12.82 (34.09)	32	13.54 (20.49)	31	-16.13 (35.35)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	0.00 ( 0.00)	6	-22.22 (40.37)	3	22.22 (19.25)	3	-22.22 (38.49)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.00 ( 0.00)	2	-16.67 (23.57)	1	0.00 ( - )	1	-100.0 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Nausea And Vomiting	BASELINE	67	7.21 (20.36)			72	3.94 (11.70)		
	CYCLE 2 DAY 1	60	5.00 (12.76)	60	-2.50 (19.12)	69	2.66 ( 7.36)	68	-1.47 (13.42)
	CYCLE 3 DAY 1	59	5.37 (14.33)	59	-0.85 (21.31)	67	1.74 ( 5.14)	67	-2.49 (12.05)
	CYCLE 4 DAY 1	58	5.17 (12.17)	58	-1.15 (18.70)	67	3.23 ( 8.82)	67	-1.00 (12.94)
	CYCLE 5 DAY 1	59	7.34 (17.85)	59	1.41 (22.80)	70	2.14 ( 6.90)	69	-1.93 (12.95)
	CYCLE 6 DAY 1	58	5.75 (17.81)	58	-0.29 (23.05)	66	2.02 ( 5.48)	65	-2.05 (13.01)
	CYCLE 7 DAY 1	56	4.17 ( 9.13)	56	-2.38 (19.18)	63	2.38 ( 6.60)	62	-1.88 (13.53)
	CYCLE 8 DAY 1	55	3.94 (11.09)	55	-2.73 (13.13)	62	1.88 ( 5.32)	61	-2.46 (12.11)
	CYCLE 9 DAY 1	58	4.31 (10.15)	58	-2.01 (19.76)	64	1.30 ( 4.51)	63	-2.91 (12.54)
	CYCLE 10 DAY 1	52	3.85 (10.23)	52	-0.96 (17.90)	63	3.70 (10.56)	62	-0.27 (14.94)
	CYCLE 11 DAY 1	56	3.87 ( 9.53)	56	0.30 (11.23)	61	2.19 ( 7.12)	60	-1.94 (13.41)
	CYCLE 12 DAY 1	53	4.40 (10.91)	53	1.26 (12.60)	60	3.06 ( 7.82)	59	-1.13 (13.08)
	FOLLOW UP DAY 28	60	7.50 (19.02)	60	0.28 (24.06)	68	2.45 ( 7.76)	67	-1.74 (13.34)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	1.17 ( 4.30)	57	-4.97 (18.36)	68	2.21 ( 6.38)	67	-1.99 (11.06)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	1.17 ( 5.33)	57	-4.97 (18.08)	63	2.12 ( 9.70)	62	-2.96 (12.99)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	2.08 (11.92)	56	-3.27 (18.37)	63	2.65 ( 9.08)	62	-1.61 (15.30)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	1.52 ( 7.37)	55	-3.94 (16.66)	56	1.49 ( 5.75)	56	-2.38 (13.27)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	4.24 (14.42)	55	-1.21 (17.23)	59	1.13 ( 5.24)	58	-2.59 (12.80)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	1.57 ( 6.75)	53	-3.46 (15.46)	57	1.75 ( 6.05)	56	-2.38 (13.27)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	2.20 ( 7.34)	53	-3.14 (13.50)	52	5.45 (20.00)	51	2.94 (22.29)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	1.28 ( 6.54)	26	-5.77 (22.08)	32	2.08 ( 9.23)	31	-1.08 (13.56)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	2.78 ( 6.80)	6	-13.89 (42.71)	3	0.00 ( 0.00)	3	-5.56 ( 9.62)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.00 ( 0.00)	2	0.00 ( 0.00)	1	0.00 ( - )	1	-16.67 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Pain	BASELINE	67	19.65 (27.67)			72	18.98 (23.29)		
	CYCLE 2 DAY 1	61	12.57 (20.33)	61	-5.46 (22.09)	69	12.08 (19.78)	68	-7.84 (23.12)
	CYCLE 3 DAY 1	59	12.15 (22.28)	59	-6.21 (22.51)	69	13.53 (21.25)	68	-6.37 (24.10)
	CYCLE 4 DAY 1	58	17.24 (24.38)	58	-0.86 (21.95)	67	13.93 (20.64)	67	-4.73 (22.44)
	CYCLE 5 DAY 1	59	12.15 (21.18)	59	-5.65 (21.13)	70	15.48 (23.96)	69	-4.11 (25.95)
	CYCLE 6 DAY 1	58	12.64 (24.04)	58	-3.45 (22.89)	66	16.16 (22.45)	65	-3.85 (23.89)
	CYCLE 7 DAY 1	56	15.77 (24.70)	56	-1.49 (22.76)	63	18.78 (26.18)	62	-0.81 (22.26)
	CYCLE 8 DAY 1	56	17.56 (26.10)	56	1.19 (27.68)	62	12.90 (20.34)	61	-6.28 (24.94)
	CYCLE 9 DAY 1	58	15.52 (21.82)	58	-0.86 (22.17)	64	13.02 (21.92)	63	-6.61 (28.48)
	CYCLE 10 DAY 1	52	12.18 (21.92)	52	-3.85 (24.83)	63	15.87 (24.58)	62	-3.49 (27.02)
	CYCLE 11 DAY 1	56	14.29 (23.45)	56	-2.38 (24.91)	61	15.57 (22.95)	60	-5.00 (27.67)
	CYCLE 12 DAY 1	53	13.21 (21.52)	53	-1.89 (23.72)	60	15.56 (21.67)	59	-5.65 (26.55)
	FOLLOW UP DAY 28	60	19.44 (27.30)	60	-0.28 (25.58)	68	14.71 (22.40)	67	-5.22 (24.82)
	FOLLOW-UP MONTH 3	57	12.87 (20.90)	57	-4.39 (22.83)	68	15.93 (23.11)	67	-3.73 (26.72)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	18.13 (24.05)	57	-0.29 (23.46)	63	15.34 (22.46)	62	-5.91 (25.27)
	FOLLOW-UP MONTH 9	56	13.99 (23.95)	56	-3.87 (21.79)	63	15.87 (24.40)	62	-3.76 (28.05)
	FOLLOW-UP MONTH 12	55	14.55 (25.06)	55	-3.64 (25.80)	56	13.99 (22.65)	56	-3.87 (28.43)
	FOLLOW-UP MONTH 15	55	20.61 (27.96)	55	2.42 (27.30)	59	15.25 (23.83)	58	-4.02 (28.32)
	FOLLOW-UP MONTH 18	54	14.51 (23.13)	54	-4.01 (26.29)	57	16.67 (27.46)	56	-4.46 (26.87)
	FOLLOW-UP MONTH 24	53	15.09 (22.47)	53	-3.14 (27.94)	52	18.27 (26.04)	51	-3.59 (27.35)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	13.46 (18.27)	26	-6.41 (21.64)	32	19.27 (27.80)	31	-1.61 (30.54)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	2.78 ( 6.80)	6	-13.89 (28.71)	3	16.67 (28.87)	3	16.67 (28.87)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.00 ( 0.00)	2	-25.00 (35.36)	1	66.67 ( - )	1	66.67 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)			
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)	
Global Health Status/QoL	CYCLE 2 DAY 1			6.60 ( 2.64)		6.22 ( 2.47)	0.38 (-6.24, 6.99)	0.910	0.02 (-0.33, 0.36)		
	CYCLE 3 DAY 1			8.94 ( 2.38)		9.06 ( 2.21)	-0.12 (-5.95, 5.72)	0.969	-0.01 (-0.35, 0.34)		
	CYCLE 4 DAY 1			5.57 ( 2.55)		8.42 ( 2.38)	-2.85 (-9.19, 3.49)	0.376	-0.15 (-0.50, 0.21)		
	CYCLE 5 DAY 1			5.07 ( 2.81)		7.06 ( 2.60)	-1.99 (-9.06, 5.08)	0.579	-0.09 (-0.44, 0.26)		
	CYCLE 6 DAY 1			3.01 ( 2.66)		9.13 ( 2.49)	-6.12 (-12.28, 0.56)	0.072	-0.30 (-0.65, 0.05)		
	CYCLE 7 DAY 1			4.74 ( 2.63)		7.74 ( 2.47)	-3.00 (-9.62, 3.61)	0.371	-0.15 (-0.52, 0.21)		
	CYCLE 8 DAY 1			4.15 ( 2.78)		11.48 ( 2.62)	-7.33 (-14.4, -0.29)	0.041	-0.35 (-0.72, 0.01)		
	CYCLE 9 DAY 1			8.89 ( 2.47)		10.33 ( 2.33)	-1.44 (-7.58, 4.70)	0.643	-0.08 (-0.43, 0.28)		
	CYCLE 10 DAY 1			6.53 ( 2.47)		8.56 ( 2.30)	-2.03 (-8.13, 4.07)	0.511	-0.11 (-0.48, 0.26)		
	CYCLE 11 DAY 1			6.58 ( 2.69)		7.66 ( 2.54)	-1.08 (-7.86, 5.70)	0.753	-0.05 (-0.42, 0.31)		
	CYCLE 12 DAY 1			8.76 ( 2.58)		8.11 ( 2.41)	0.65 (-5.78, 7.07)	0.843	0.03 (-0.34, 0.40)		
	FOLLOW UP DAY 28			8.55 ( 2.68)		9.95 ( 2.49)	-1.40 (-8.10, 5.31)	0.681	-0.07 (-0.42, 0.28)		
	FOLLOW-UP MONTH 3			7.96 ( 2.54)		9.85 ( 2.36)	-1.89 (-8.18, 4.40)	0.554	-0.10 (-0.45, 0.26)		
	FOLLOW-UP MONTH 6			6.32 ( 2.70)		9.51 ( 2.53)	-3.19 (-9.98, 3.60)	0.355	-0.16 (-0.52, 0.20)		
	FOLLOW-UP MONTH 9			9.79 ( 2.78)		11.61 ( 2.61)	-1.83 (-8.86, 5.21)	0.609	-0.09 (-0.45, 0.27)		
	FOLLOW-UP MONTH 12			8.49 ( 2.44)		9.40 ( 2.33)	-0.91 (-7.00, 5.19)	0.769	-0.05 (-0.42, 0.32)		
	OVERALL		67	0	6.87 ( 1.95)	73	0	9.01 ( 1.83)	-2.13 (-6.67, 2.40)	0.354	-0.13 (-0.47, 0.20)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Physical Functioning	CYCLE 2 DAY 1			-0.55 ( 1.68)		1.52 ( 1.55)	-2.07 (-6.03, 1.88)	0.301	-0.16 (-0.51, 0.19)	
	CYCLE 3 DAY 1			2.94 ( 1.70)		4.87 ( 1.58)	-1.93 (-5.96, 2.11)	0.346	-0.15 (-0.50, 0.20)	
	CYCLE 4 DAY 1			2.66 ( 1.82)		3.68 ( 1.68)	-1.01 (-5.39, 3.37)	0.647	-0.07 (-0.43, 0.28)	
	CYCLE 5 DAY 1			2.62 ( 1.95)		3.03 ( 1.81)	-0.41 (-5.20, 4.37)	0.864	-0.03 (-0.38, 0.32)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.69 ( 1.98)		4.23 ( 1.83)	-4.92 (-9.79, -0.06)	0.047	-0.33 (-0.69, 0.03)	
	CYCLE 7 DAY 1			0.27 ( 2.08)		2.46 ( 1.94)	-2.19 (-7.37, 2.99)	0.404	-0.14 (-0.51, 0.22)	
	CYCLE 8 DAY 1			2.52 ( 2.19)		5.47 ( 2.05)	-2.95 (-8.45, 2.55)	0.291	-0.18 (-0.55, 0.18)	
	CYCLE 9 DAY 1			2.43 ( 2.09)		4.81 ( 1.96)	-2.38 (-7.62, 2.85)	0.369	-0.15 (-0.51, 0.21)	
	CYCLE 10 DAY 1			1.99 ( 2.09)		4.50 ( 1.94)	-2.51 (-7.69, 2.68)	0.340	-0.17 (-0.54, 0.21)	
	CYCLE 11 DAY 1			2.32 ( 2.11)		4.22 ( 1.98)	-1.90 (-7.18, 3.38)	0.478	-0.12 (-0.49, 0.24)	
	CYCLE 12 DAY 1			3.81 ( 2.10)		4.16 ( 1.96)	-0.35 (-5.59, 4.90)	0.896	-0.02 (-0.40, 0.35)	
	FOLLOW UP DAY 28			0.84 ( 2.36)		3.90 ( 2.21)	-3.05 (-9.05, 2.94)	0.316	-0.17 (-0.52, 0.18)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			3.70 ( 2.13)		4.59 ( 1.98)	-0.89 (-6.20, 4.42)	0.740	-0.06 (-0.41, 0.30)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			0.34 ( 2.34)		3.99 ( 2.20)	-3.65 (-9.61, 2.30)	0.227	-0.21 (-0.57, 0.15)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			1.13 ( 2.29)		1.39 ( 2.15)	-0.26 (-6.07, 5.56)	0.931	-0.01 (-0.38, 0.35)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			0.65 ( 2.35)		2.81 ( 2.23)	-2.16 (-8.18, 3.86)	0.479	-0.13 (-0.50, 0.25)	
	OVERALL		66	1	1.69 ( 1.73)	72	1	3.73 ( 1.61)	-2.04 (-6.15, 2.07)	0.328

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Role Functioning	CYCLE 2 DAY 1			0.83 ( 2.97)		3.62 ( 2.78)	-2.79 (-9.97, 4.38)	0.443	-0.12 (-0.47, 0.23)	
	CYCLE 3 DAY 1			7.56 ( 3.01)		9.05 ( 2.80)	-1.48 (-8.73, 5.77)	0.687	-0.06 (-0.41, 0.29)	
	CYCLE 4 DAY 1			4.90 ( 3.26)		8.78 ( 3.04)	-3.88 (-11.9, 4.12)	0.339	-0.16 (-0.51, 0.20)	
	CYCLE 5 DAY 1			7.05 ( 3.24)		8.73 ( 3.01)	-1.68 (-9.61, 6.25)	0.676	-0.07 (-0.41, 0.28)	
	CYCLE 6 DAY 1			6.36 ( 3.09)		9.43 ( 2.89)	-3.07 (-10.6, 4.44)	0.420	-0.13 (-0.48, 0.22)	
	CYCLE 7 DAY 1			4.27 ( 3.31)		8.29 ( 3.11)	-4.02 (-12.2, 4.18)	0.334	-0.16 (-0.52, 0.20)	
	CYCLE 8 DAY 1			6.18 ( 3.11)		8.27 ( 2.91)	-2.09 (-9.66, 5.48)	0.586	-0.09 (-0.46, 0.27)	
	CYCLE 9 DAY 1			7.05 ( 3.00)		5.00 ( 2.82)	2.05 (-5.22, 9.32)	0.579	0.09 (-0.27, 0.45)	
	CYCLE 10 DAY 1			9.11 ( 3.10)		8.09 ( 2.89)	1.02 (-6.51, 8.55)	0.789	0.04 (-0.32, 0.41)	
	CYCLE 11 DAY 1			4.94 ( 3.25)		6.14 ( 3.06)	-1.20 (-9.22, 6.82)	0.767	-0.05 (-0.41, 0.31)	
	CYCLE 12 DAY 1			5.95 ( 3.27)		7.92 ( 3.06)	-1.97 (-10.0, 6.07)	0.628	-0.08 (-0.45, 0.29)	
	FOLLOW UP DAY 28			3.87 ( 3.45)		6.38 ( 3.24)	-2.51 (-11.1, 6.08)	0.564	-0.09 (-0.44, 0.25)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			9.14 ( 3.29)		5.35 ( 3.08)	3.79 (-4.32, 11.89)	0.357	0.15 (-0.20, 0.50)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			4.18 ( 3.50)		9.26 ( 3.30)	-5.08 (-13.9, 3.70)	0.255	-0.19 (-0.55, 0.17)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			7.35 ( 3.52)		6.00 ( 3.31)	1.35 (-7.45, 10.15)	0.762	0.05 (-0.31, 0.41)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			3.43 ( 3.61)		4.23 ( 3.44)	-0.80 (-9.95, 8.35)	0.863	-0.03 (-0.40, 0.34)	
	OVERALL		67	0	5.76 ( 2.70)	72	1	7.16 ( 2.52)	-1.40 (-7.70, 4.91)	0.662

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)			
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)	
Emotional Functioning	CYCLE 2 DAY 1			4.94 ( 2.09)		6.11 ( 1.94)	-1.17 (-6.19, 3.85)	0.646	-0.07 (-0.42, 0.28)		
	CYCLE 3 DAY 1			6.00 ( 2.27)		7.10 ( 2.11)	-1.11 (-6.67, 4.45)	0.694	-0.06 (-0.41, 0.29)		
	CYCLE 4 DAY 1			4.22 ( 2.56)		6.29 ( 2.38)	-2.07 (-8.48, 4.33)	0.523	-0.11 (-0.46, 0.25)		
	CYCLE 5 DAY 1			4.09 ( 2.39)		8.56 ( 2.23)	-4.47 (-10.4, 1.46)	0.138	-0.24 (-0.59, 0.11)		
	CYCLE 6 DAY 1			0.77 ( 2.46)		8.71 ( 2.31)	-7.94 (-14.1, -1.79)	0.012	-0.42 (-0.78, -0.06)		
	CYCLE 7 DAY 1			3.16 ( 2.29)		9.16 ( 2.15)	-6.00 (-11.7, -0.34)	0.038	-0.35 (-0.72, 0.01)		
	CYCLE 8 DAY 1			0.84 ( 2.49)		8.42 ( 2.34)	-7.58 (-13.8, -1.35)	0.018	-0.41 (-0.78, -0.04)		
	CYCLE 9 DAY 1			3.72 ( 2.26)		9.32 ( 2.12)	-5.60 (-11.2, -0.03)	0.049	-0.33 (-0.69, 0.03)		
	CYCLE 10 DAY 1			3.46 ( 2.38)		7.93 ( 2.22)	-4.47 (-10.4, 1.42)	0.136	-0.26 (-0.63, 0.11)		
	CYCLE 11 DAY 1			3.54 ( 2.38)		9.39 ( 2.25)	-5.85 (-11.8, 0.10)	0.054	-0.33 (-0.70, 0.04)		
	CYCLE 12 DAY 1			3.26 ( 2.44)		9.89 ( 2.28)	-6.63 (-12.7, -0.54)	0.033	-0.37 (-0.75, 0.00)		
	FOLLOW UP DAY 28			3.97 ( 2.61)		8.75 ( 2.43)	-4.78 (-11.3, 1.77)	0.151	-0.24 (-0.59, 0.11)		
	FOLLOW-UP MONTH 3			5.86 ( 2.43)		7.44 ( 2.27)	-1.58 (-7.61, 4.46)	0.606	-0.09 (-0.44, 0.27)		
	FOLLOW-UP MONTH 6			3.12 ( 2.61)		8.83 ( 2.46)	-5.71 (-12.3, 0.88)	0.089	-0.29 (-0.65, 0.07)		
	FOLLOW-UP MONTH 9			3.00 ( 2.66)		7.27 ( 2.50)	-4.28 (-11.0, 2.45)	0.211	-0.22 (-0.58, 0.15)		
	FOLLOW-UP MONTH 12			1.80 ( 2.73)		5.75 ( 2.60)	-3.95 (-10.9, 3.04)	0.265	-0.20 (-0.57, 0.18)		
	OVERALL		67	0	3.48 ( 1.97)	72	1	8.06 ( 1.84)	-4.57 (-9.24, 0.09)	0.055	-0.29 (-0.62, 0.05)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS
Cognitive Functioning	CYCLE 2 DAY 1			-0.31 ( 2.19)		1.11 ( 2.03)	-1.42 (-6.53, 3.70)	0.585	-0.08 (-0.43, 0.26)
	CYCLE 3 DAY 1			1.04 ( 2.31)		0.80 ( 2.14)	0.23 (-5.25, 5.71)	0.933	0.01 (-0.34, 0.36)
	CYCLE 4 DAY 1			-2.41 ( 2.54)		0.22 ( 2.36)	-2.63 (-8.81, 3.55)	0.401	-0.14 (-0.49, 0.22)
	CYCLE 5 DAY 1			-3.39 ( 2.57)		0.48 ( 2.38)	-3.87 (-10.1, 2.40)	0.224	-0.19 (-0.54, 0.15)
	CYCLE 6 DAY 1			-3.51 ( 2.57)		0.11 ( 2.39)	-3.61 (-9.90, 2.67)	0.257	-0.18 (-0.54, 0.17)
	CYCLE 7 DAY 1			-4.16 ( 2.60)		-0.88 ( 2.43)	-3.28 (-9.66, 3.11)	0.312	-0.17 (-0.54, 0.19)
	CYCLE 8 DAY 1			-2.42 ( 2.67)		1.82 ( 2.51)	-4.24 (-10.8, 2.37)	0.207	-0.21 (-0.58, 0.15)
	CYCLE 9 DAY 1			-2.81 ( 2.61)		0.95 ( 2.45)	-3.76 (-10.2, 2.67)	0.249	-0.19 (-0.55, 0.17)
	CYCLE 10 DAY 1			-2.13 ( 2.43)		0.75 ( 2.25)	-2.88 (-8.72, 2.96)	0.331	-0.16 (-0.54, 0.21)
	CYCLE 11 DAY 1			-2.25 ( 2.56)		0.01 ( 2.40)	-2.26 (-8.54, 4.02)	0.478	-0.12 (-0.49, 0.25)
	CYCLE 12 DAY 1			-1.98 ( 2.60)		0.90 ( 2.43)	-2.88 (-9.27, 3.50)	0.373	-0.15 (-0.52, 0.22)
	FOLLOW UP DAY 28			-3.34 ( 2.76)		-1.07 ( 2.57)	-2.27 (-9.12, 4.57)	0.512	-0.11 (-0.46, 0.24)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.30 ( 2.49)		-1.09 ( 2.31)	-0.21 (-6.24, 5.82)	0.945	-0.01 (-0.36, 0.34)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-4.30 ( 2.70)		-1.66 ( 2.54)	-2.63 (-9.34, 4.08)	0.439	-0.13 (-0.49, 0.23)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-2.95 ( 2.91)		-2.97 ( 2.73)	0.02 (-7.29, 7.33)	0.995	0.00 (-0.36, 0.36)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-3.92 ( 2.78)		0.50 ( 2.64)	-4.41 (-11.4, 2.57)	0.214	-0.22 (-0.59, 0.16)
	OVERALL		67	0	-2.51 ( 2.18)	72	1	-0.00 ( 2.02)	0.330

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Social Functioning	CYCLE 2 DAY 1			-1.88 ( 2.85)		0.04 ( 2.69)	-1.92 (-9.13, 5.29)	0.599	-0.09 (-0.44, 0.26)	
	CYCLE 3 DAY 1			0.42 ( 2.55)		1.28 ( 2.39)	-0.86 (-7.18, 5.45)	0.787	-0.04 (-0.39, 0.31)	
	CYCLE 4 DAY 1			2.08 ( 2.72)		4.92 ( 2.53)	-2.85 (-9.62, 3.93)	0.408	-0.14 (-0.49, 0.22)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.60 ( 2.76)		3.96 ( 2.57)	-4.55 (-11.4, 2.34)	0.194	-0.21 (-0.57, 0.14)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.65 ( 2.46)		7.31 ( 2.31)	-7.96 (-14.0, -1.92)	0.010	-0.42 (-0.78, -0.07)	
	CYCLE 7 DAY 1			2.48 ( 2.39)		7.36 ( 2.25)	-4.88 (-10.7, 0.98)	0.102	-0.28 (-0.64, 0.09)	
	CYCLE 8 DAY 1			0.76 ( 2.51)		6.66 ( 2.37)	-5.90 (-12.1, 0.31)	0.062	-0.32 (-0.69, 0.05)	
	CYCLE 9 DAY 1			3.93 ( 2.57)		3.62 ( 2.43)	0.31 (-6.08, 6.71)	0.924	0.02 (-0.34, 0.38)	
	CYCLE 10 DAY 1			3.22 ( 2.54)		4.33 ( 2.37)	-1.11 (-7.35, 5.14)	0.726	-0.06 (-0.43, 0.31)	
	CYCLE 11 DAY 1			3.39 ( 2.64)		2.58 ( 2.49)	0.81 (-5.77, 7.39)	0.808	0.04 (-0.32, 0.41)	
	CYCLE 12 DAY 1			2.86 ( 2.53)		4.63 ( 2.37)	-1.77 (-8.01, 4.47)	0.575	-0.10 (-0.47, 0.28)	
	FOLLOW UP DAY 28			2.76 ( 2.65)		4.69 ( 2.47)	-1.93 (-8.50, 4.64)	0.562	-0.10 (-0.45, 0.26)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			6.09 ( 2.57)		4.19 ( 2.40)	1.90 (-4.43, 8.23)	0.553	0.10 (-0.26, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			4.70 ( 2.76)		5.88 ( 2.61)	-1.18 (-8.14, 5.78)	0.738	-0.06 (-0.42, 0.30)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			2.14 ( 2.85)		3.07 ( 2.69)	-0.93 (-8.14, 6.28)	0.799	-0.04 (-0.40, 0.32)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			4.84 ( 2.61)		4.63 ( 2.50)	0.21 (-6.34, 6.76)	0.949	0.01 (-0.36, 0.38)	
	OVERALL		67	0	2.29 ( 2.05)	71	2	4.32 ( 1.92)	-2.04 (-6.80, 2.73)	0.399

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Appetite Loss	CYCLE 2 DAY 1			-2.29 ( 2.52)		-4.11 ( 2.36)	1.82 (-4.75, 8.38)	0.585	0.09 (-0.25, 0.44)	
	CYCLE 3 DAY 1			-5.20 ( 2.10)		-6.49 ( 1.95)	1.29 (-4.05, 6.64)	0.633	0.08 (-0.27, 0.43)	
	CYCLE 4 DAY 1			-2.70 ( 2.46)		-5.82 ( 2.29)	3.12 (-3.25, 9.49)	0.335	0.17 (-0.19, 0.52)	
	CYCLE 5 DAY 1			-1.10 ( 2.38)		-8.15 ( 2.20)	7.05 ( 0.94,13.16)	0.024	0.38 ( 0.03, 0.73)	
	CYCLE 6 DAY 1			-3.01 ( 2.38)		-8.12 ( 2.22)	5.11 (-1.03,11.25)	0.102	0.28 (-0.07, 0.64)	
	CYCLE 7 DAY 1			-1.10 ( 2.54)		-5.83 ( 2.39)	4.73 (-1.89,11.35)	0.160	0.25 (-0.11, 0.61)	
	CYCLE 8 DAY 1			-1.53 ( 2.15)		-8.05 ( 2.02)	6.52 ( 1.02,12.02)	0.021	0.41 ( 0.04, 0.78)	
	CYCLE 9 DAY 1			-4.12 ( 2.19)		-7.46 ( 2.05)	3.35 (-2.27, 8.97)	0.241	0.20 (-0.16, 0.56)	
	CYCLE 10 DAY 1			-3.28 ( 2.22)		-6.39 ( 2.05)	3.11 (-2.53, 8.76)	0.277	0.19 (-0.18, 0.56)	
	CYCLE 11 DAY 1			-2.37 ( 2.39)		-5.52 ( 2.26)	3.15 (-3.08, 9.38)	0.318	0.18 (-0.19, 0.54)	
	CYCLE 12 DAY 1			-4.04 ( 2.43)		-5.23 ( 2.27)	1.19 (-5.10, 7.48)	0.709	0.07 (-0.31, 0.44)	
	FOLLOW UP DAY 28			-2.50 ( 2.77)		-5.55 ( 2.61)	3.05 (-4.22,10.32)	0.407	0.14 (-0.21, 0.49)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-7.66 ( 1.86)		-7.90 ( 1.72)	0.24 (-4.38, 4.86)	0.918	0.02 (-0.34, 0.37)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-7.46 ( 2.10)		-8.59 ( 1.98)	1.13 (-4.24, 6.51)	0.678	0.07 (-0.29, 0.43)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-4.85 ( 2.71)		-4.10 ( 2.55)	-0.75 (-7.86, 6.36)	0.835	-0.04 (-0.40, 0.32)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-4.37 ( 2.01)		-9.65 ( 1.94)	5.28 ( 0.10,10.46)	0.046	0.36 (-0.02, 0.74)	
	OVERALL		67	0	-3.60 ( 1.57)	72	1	-6.69 ( 1.45)	3.09 (-0.68, 6.86)	0.108

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)			
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)	
Constipation	CYCLE 2 DAY 1			4.66 ( 3.06)		0.38 ( 2.85)	4.27 (-3.49,12.03)	0.278	0.18 (-0.17, 0.53)		
	CYCLE 3 DAY 1			3.15 ( 3.17)		1.11 ( 2.93)	2.04 (-5.99,10.07)	0.616	0.08 (-0.27, 0.44)		
	CYCLE 4 DAY 1			3.40 ( 3.08)		1.30 ( 2.83)	2.11 (-5.65, 9.86)	0.592	0.09 (-0.27, 0.45)		
	CYCLE 5 DAY 1			-2.30 ( 2.91)		3.94 ( 2.69)	-6.24 (-13.5, 1.05)	0.093	-0.28 (-0.63, 0.07)		
	CYCLE 6 DAY 1			1.55 ( 3.03)		-0.46 ( 2.83)	2.01 (-5.66, 9.68)	0.605	0.09 (-0.27, 0.45)		
	CYCLE 7 DAY 1			3.40 ( 3.01)		0.94 ( 2.82)	3.36 (-4.28,10.99)	0.386	0.15 (-0.21, 0.52)		
	CYCLE 8 DAY 1			-1.40 ( 2.59)		-3.33 ( 2.43)	1.93 (-4.47, 8.34)	0.552	0.10 (-0.27, 0.47)		
	CYCLE 9 DAY 1			-0.81 ( 2.53)		-3.89 ( 2.37)	3.08 (-3.16, 9.32)	0.331	0.16 (-0.20, 0.52)		
	CYCLE 10 DAY 1			0.99 ( 3.04)		0.67 ( 2.82)	0.32 (-7.35, 7.98)	0.934	0.01 (-0.36, 0.39)		
	CYCLE 11 DAY 1			-1.72 ( 2.75)		-3.04 ( 2.58)	1.32 (-5.55, 8.20)	0.704	0.07 (-0.30, 0.43)		
	CYCLE 12 DAY 1			-0.22 ( 2.63)		-2.84 ( 2.46)	2.62 (-3.89, 9.12)	0.427	0.14 (-0.24, 0.51)		
	FOLLOW UP DAY 28			3.16 ( 3.07)		-1.85 ( 2.87)	5.01 (-2.77,12.80)	0.205	0.21 (-0.14, 0.56)		
	FOLLOW-UP MONTH 3			3.93 ( 3.04)		0.61 ( 2.83)	3.32 (-4.36,11.00)	0.394	0.14 (-0.21, 0.50)		
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.97 ( 2.64)		-1.88 ( 2.47)	0.91 (-5.63, 7.46)	0.782	0.05 (-0.32, 0.41)		
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.69 ( 2.90)		0.03 ( 2.73)	-0.72 (-8.04, 6.61)	0.847	-0.03 (-0.40, 0.33)		
	FOLLOW-UP MONTH 12			4.19 ( 3.18)		-0.89 ( 3.03)	5.08 (-3.10,13.26)	0.221	0.22 (-0.16, 0.60)		
	OVERALL		66	1	1.27 ( 2.15)	71	2	-0.63 ( 2.00)	1.90 (-3.13, 6.94)	0.456	0.11 (-0.23, 0.45)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Diarrhoea	CYCLE 2 DAY 1			-0.34 ( 1.91)		-2.33 ( 1.79)	2.00 (-2.89, 6.88)	0.420	0.13 (-0.21, 0.48)	
	CYCLE 3 DAY 1			4.04 ( 2.15)		-5.00 ( 2.00)	9.05 ( 3.51,14.58)	0.002	0.55 ( 0.19, 0.90)	
	CYCLE 4 DAY 1			3.46 ( 2.46)		-5.74 ( 2.28)	9.20 ( 2.79,15.61)	0.005	0.49 ( 0.13, 0.85)	
	CYCLE 5 DAY 1			5.95 ( 2.51)		-5.87 ( 2.32)	11.82 ( 5.28,18.36)	<.001	0.61 ( 0.25, 0.97)	
	CYCLE 6 DAY 1			6.06 ( 2.72)		-3.22 ( 2.55)	9.28 ( 2.11,16.45)	0.012	0.45 ( 0.09, 0.81)	
	CYCLE 7 DAY 1			4.30 ( 2.47)		-5.03 ( 2.32)	9.33 ( 2.85,15.81)	0.005	0.51 ( 0.14, 0.88)	
	CYCLE 8 DAY 1			4.52 ( 2.55)		-4.40 ( 2.40)	8.92 ( 2.21,15.63)	0.010	0.47 ( 0.10, 0.84)	
	CYCLE 9 DAY 1			6.63 ( 2.50)		-4.69 ( 2.36)	11.33 ( 4.75,17.91)	<.001	0.60 ( 0.23, 0.97)	
	CYCLE 10 DAY 1			4.99 ( 2.56)		-3.60 ( 2.39)	8.59 ( 1.87,15.31)	0.013	0.46 ( 0.08, 0.84)	
	CYCLE 11 DAY 1			4.60 ( 2.27)		-3.46 ( 2.17)	8.06 ( 2.10,14.03)	0.008	0.48 ( 0.11, 0.85)	
	CYCLE 12 DAY 1			5.56 ( 2.53)		-4.89 ( 2.37)	10.45 ( 3.82,17.08)	0.002	0.57 ( 0.19, 0.95)	
	FOLLOW UP DAY 28			1.35 ( 2.40)		-4.21 ( 2.24)	5.56 (-0.71,11.83)	0.082	0.30 (-0.05, 0.66)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-2.31 ( 1.83)		-3.81 ( 1.69)	1.50 (-3.13, 6.12)	0.523	0.11 (-0.25, 0.46)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-2.25 ( 2.51)		-1.60 ( 2.38)	-0.64 (-7.27, 5.98)	0.849	-0.03 (-0.39, 0.33)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.71 ( 2.20)		-3.72 ( 2.07)	2.02 (-3.69, 7.73)	0.486	0.12 (-0.24, 0.48)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-2.90 ( 1.74)		-6.13 ( 1.65)	3.22 (-1.20, 7.65)	0.152	0.25 (-0.12, 0.63)	
	OVERALL		67	0	2.62 ( 1.49)	72	1	-4.23 ( 1.38)	6.86 ( 3.22,10.49)	<.001

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Dyspnoea	CYCLE 2 DAY 1			-6.99 ( 2.70)		-5.13 ( 2.51)	-1.86 (-8.44, 4.72)	0.578	-0.09 (-0.43, 0.26)	
	CYCLE 3 DAY 1			-11.15 ( 2.58)		-7.23 ( 2.41)	-3.91 (-10.2, 2.34)	0.218	-0.20 (-0.55, 0.15)	
	CYCLE 4 DAY 1			-5.27 ( 2.68)		-9.54 ( 2.49)	4.27 (-2.26,10.80)	0.198	0.21 (-0.14, 0.56)	
	CYCLE 5 DAY 1			-4.55 ( 2.86)		-7.83 ( 2.64)	3.27 (-3.77,10.31)	0.359	0.15 (-0.20, 0.49)	
	CYCLE 6 DAY 1			-8.48 ( 2.71)		-8.50 ( 2.51)	0.02 (-6.59, 6.63)	0.995	0.00 (-0.35, 0.35)	
	CYCLE 7 DAY 1			-8.41 ( 2.68)		-5.95 ( 2.50)	-2.47 (-9.01, 4.08)	0.457	-0.12 (-0.48, 0.24)	
	CYCLE 8 DAY 1			-8.89 ( 2.63)		-5.41 ( 2.45)	-3.48 (-9.87, 2.91)	0.283	-0.18 (-0.54, 0.19)	
	CYCLE 9 DAY 1			-7.33 ( 2.83)		-8.75 ( 2.64)	1.42 (-5.56, 8.39)	0.688	0.07 (-0.29, 0.42)	
	CYCLE 10 DAY 1			-3.14 ( 3.05)		-6.87 ( 2.81)	3.73 (-3.85,11.31)	0.332	0.17 (-0.20, 0.54)	
	CYCLE 11 DAY 1			-5.99 ( 3.01)		-5.20 ( 2.82)	-0.80 (-8.32, 6.73)	0.835	-0.04 (-0.40, 0.33)	
	CYCLE 12 DAY 1			-7.48 ( 2.81)		-6.48 ( 2.62)	-1.00 (-7.92, 5.92)	0.775	-0.05 (-0.42, 0.32)	
	FOLLOW UP DAY 28			-2.85 ( 2.96)		-6.60 ( 2.76)	3.75 (-3.61,11.10)	0.316	0.16 (-0.19, 0.51)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-3.21 ( 3.27)		-4.65 ( 3.02)	1.44 (-6.78, 9.65)	0.729	0.06 (-0.29, 0.41)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			0.33 ( 3.37)		-4.12 ( 3.17)	4.45 (-4.14,13.05)	0.307	0.17 (-0.18, 0.53)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-2.25 ( 3.19)		-2.35 ( 2.98)	0.11 (-7.93, 8.15)	0.979	0.00 (-0.36, 0.36)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			1.59 ( 3.12)		-2.95 ( 2.99)	4.54 (-3.41,12.49)	0.260	0.20 (-0.18, 0.57)	
	OVERALL		67	0	-5.26 ( 2.27)	73	0	-6.10 ( 2.10)	0.84 (-4.41, 6.10)	0.752

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)			
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)	
Fatigue	CYCLE 2 DAY 1			-5.98 ( 2.57)		-4.57 ( 2.41)	-1.41 (-7.74, 4.92)	0.660	-0.07 (-0.42, 0.28)		
	CYCLE 3 DAY 1			-8.90 ( 2.68)		-6.15 ( 2.50)	-2.76 (-9.38, 3.86)	0.412	-0.13 (-0.48, 0.22)		
	CYCLE 4 DAY 1			-4.41 ( 2.74)		-8.09 ( 2.55)	3.68 (-3.12, 10.48)	0.286	0.18 (-0.18, 0.53)		
	CYCLE 5 DAY 1			-7.86 ( 2.80)		-6.99 ( 2.61)	-0.86 (-7.84, 6.12)	0.808	-0.04 (-0.39, 0.31)		
	CYCLE 6 DAY 1			-5.92 ( 2.77)		-8.74 ( 2.59)	2.82 (-4.07, 9.72)	0.419	0.13 (-0.22, 0.49)		
	CYCLE 7 DAY 1			-4.85 ( 2.91)		-8.59 ( 2.73)	3.74 (-3.58, 11.06)	0.314	0.17 (-0.19, 0.53)		
	CYCLE 8 DAY 1			-9.25 ( 2.42)		-11.42 ( 2.27)	2.17 (-3.70, 8.03)	0.467	0.12 (-0.24, 0.49)		
	CYCLE 9 DAY 1			-9.40 ( 2.42)		-10.03 ( 2.27)	0.64 (-5.23, 6.50)	0.830	0.03 (-0.32, 0.39)		
	CYCLE 10 DAY 1			-11.20 ( 2.64)		-7.80 ( 2.45)	-3.40 (-9.89, 3.08)	0.301	-0.18 (-0.55, 0.19)		
	CYCLE 11 DAY 1			-11.47 ( 2.85)		-7.31 ( 2.69)	-4.15 (-11.3, 3.02)	0.254	-0.20 (-0.56, 0.17)		
	CYCLE 12 DAY 1			-11.04 ( 2.81)		-11.21 ( 2.63)	0.17 (-6.85, 7.19)	0.962	0.01 (-0.36, 0.38)		
	FOLLOW UP DAY 28			-9.92 ( 2.91)		-9.08 ( 2.74)	-0.84 (-8.18, 6.50)	0.820	-0.04 (-0.39, 0.31)		
	FOLLOW-UP MONTH 3			-12.95 ( 2.59)		-10.82 ( 2.40)	-2.13 (-8.45, 4.20)	0.507	-0.11 (-0.46, 0.25)		
	FOLLOW-UP MONTH 6			-7.41 ( 3.09)		-8.74 ( 2.92)	1.32 (-6.56, 9.21)	0.740	0.06 (-0.30, 0.42)		
	FOLLOW-UP MONTH 9			-8.20 ( 2.97)		-10.05 ( 2.80)	1.86 (-5.67, 9.38)	0.626	0.08 (-0.28, 0.44)		
	FOLLOW-UP MONTH 12			-10.99 ( 2.68)		-12.95 ( 2.58)	1.96 (-4.78, 8.70)	0.566	0.10 (-0.27, 0.47)		
	OVERALL		67	0	-8.73 ( 2.15)	72	1	-8.91 ( 2.00)	0.18 (-4.83, 5.18)	0.945	0.01 (-0.32, 0.34)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Financial Difficulties	CYCLE 2 DAY 1			-1.60 ( 2.55)		-1.70 ( 2.40)	0.10 (-6.32, 6.52)	0.975	0.01 (-0.34, 0.35)	
	CYCLE 3 DAY 1			-2.27 ( 2.20)		-0.35 ( 2.05)	-1.92 (-7.27, 3.43)	0.480	-0.11 (-0.46, 0.24)	
	CYCLE 4 DAY 1			0.73 ( 3.11)		3.13 ( 2.92)	-2.40 (-10.4, 5.61)	0.554	-0.10 (-0.45, 0.25)	
	CYCLE 5 DAY 1			-2.43 ( 2.45)		0.05 ( 2.28)	-2.49 (-8.57, 3.60)	0.421	-0.13 (-0.48, 0.22)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.34 ( 2.52)		-1.01 ( 2.37)	0.67 (-5.65, 6.99)	0.834	0.03 (-0.32, 0.39)	
	CYCLE 7 DAY 1			3.15 ( 3.03)		-1.82 ( 2.86)	4.97 (-2.85, 12.78)	0.211	0.22 (-0.15, 0.59)	
	CYCLE 8 DAY 1			-0.36 ( 2.52)		-0.09 ( 2.37)	-0.27 (-6.61, 6.07)	0.933	-0.01 (-0.38, 0.35)	
	CYCLE 9 DAY 1			-2.47 ( 2.52)		-0.97 ( 2.38)	-1.50 (-7.83, 4.83)	0.640	-0.08 (-0.44, 0.28)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.74 ( 2.80)		1.96 ( 2.63)	-2.71 (-9.84, 4.42)	0.454	-0.13 (-0.50, 0.24)	
	CYCLE 11 DAY 1			-1.29 ( 2.73)		1.53 ( 2.57)	-2.81 (-9.75, 4.12)	0.424	-0.14 (-0.50, 0.23)	
	CYCLE 12 DAY 1			-1.15 ( 2.84)		3.30 ( 2.66)	-4.45 (-11.7, 2.77)	0.225	-0.21 (-0.59, 0.16)	
	FOLLOW UP DAY 28			-4.83 ( 2.41)		-0.88 ( 2.25)	-3.95 (-9.93, 2.03)	0.193	-0.21 (-0.57, 0.14)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.75 ( 2.84)		2.10 ( 2.65)	-3.85 (-11.1, 3.37)	0.293	-0.18 (-0.53, 0.18)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-1.16 ( 2.64)		-2.22 ( 2.48)	1.06 (-5.62, 7.74)	0.754	0.05 (-0.31, 0.41)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.50 ( 2.36)		-2.86 ( 2.21)	1.37 (-4.46, 7.20)	0.643	0.08 (-0.28, 0.44)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-3.87 ( 2.43)		-0.33 ( 2.30)	-3.54 (-9.62, 2.55)	0.252	-0.20 (-0.57, 0.17)	
	OVERALL		67	0	-1.37 ( 2.15)	72	1	-0.01 ( 2.02)	-1.36 (-6.58, 3.86)	0.608

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Insomnia	CYCLE 2 DAY 1			-3.18 ( 3.13)		-8.18 ( 2.91)	5.00 (-2.71,12.71)	0.202	0.21 (-0.14, 0.55)	
	CYCLE 3 DAY 1			-4.45 ( 3.38)		-9.41 ( 3.10)	4.96 (-3.43,13.35)	0.244	0.19 (-0.16, 0.54)	
	CYCLE 4 DAY 1			1.93 ( 3.35)		-9.38 ( 3.09)	11.31 ( 2.99,19.62)	0.008	0.44 ( 0.09, 0.80)	
	CYCLE 5 DAY 1			-5.23 ( 3.33)		-12.59 ( 3.05)	7.35 (-0.87,15.58)	0.079	0.29 (-0.06, 0.64)	
	CYCLE 6 DAY 1			-5.91 ( 3.57)		-12.36 ( 3.31)	6.45 (-2.54,15.44)	0.158	0.24 (-0.12, 0.60)	
	CYCLE 7 DAY 1			-6.65 ( 3.20)		-11.72 ( 2.98)	5.07 (-2.84,12.99)	0.207	0.21 (-0.15, 0.58)	
	CYCLE 8 DAY 1			-5.81 ( 3.43)		-7.75 ( 3.19)	1.94 (-6.65,10.53)	0.656	0.08 (-0.29, 0.44)	
	CYCLE 9 DAY 1			-7.23 ( 3.58)		-9.10 ( 3.34)	1.87 (-7.17,10.91)	0.683	0.07 (-0.29, 0.43)	
	CYCLE 10 DAY 1			-7.67 ( 3.42)		-9.98 ( 3.14)	2.31 (-6.21,10.82)	0.593	0.09 (-0.28, 0.46)	
	CYCLE 11 DAY 1			-10.66 ( 3.56)		-5.16 ( 3.33)	-5.49 (-14.5, 3.49)	0.229	-0.21 (-0.58, 0.16)	
	CYCLE 12 DAY 1			-8.18 ( 3.43)		-10.48 ( 3.18)	2.30 (-6.28,10.88)	0.596	0.09 (-0.28, 0.47)	
	FOLLOW UP DAY 28			-3.88 ( 3.63)		-7.61 ( 3.38)	3.72 (-5.44,12.89)	0.423	0.13 (-0.22, 0.48)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-8.62 ( 3.51)		-8.26 ( 3.24)	-0.36 (-9.14, 8.43)	0.936	-0.01 (-0.37, 0.34)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-3.61 ( 3.65)		-8.38 ( 3.42)	4.77 (-4.49,14.04)	0.310	0.17 (-0.19, 0.54)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-6.42 ( 3.48)		-8.91 ( 3.26)	2.49 (-6.28,11.25)	0.576	0.10 (-0.27, 0.46)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-5.75 ( 3.82)		-8.15 ( 3.65)	2.40 (-7.46,12.26)	0.631	0.09 (-0.29, 0.46)	
	OVERALL		66	1	-5.71 ( 2.53)	72	1	-9.21 ( 2.33)	3.51 (-2.35, 9.36)	0.238

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Nausea And Vomiting	CYCLE 2 DAY 1			0.07 ( 1.37)		-1.43 ( 1.29)	1.50 (-2.13, 5.12)	0.415	0.14 (-0.21, 0.49)	
	CYCLE 3 DAY 1			0.37 ( 1.40)		-2.96 ( 1.31)	3.32 (-0.35, 7.00)	0.076	0.31 (-0.04, 0.66)	
	CYCLE 4 DAY 1			0.49 ( 1.39)		-1.16 ( 1.30)	1.65 (-2.00, 5.30)	0.373	0.15 (-0.20, 0.51)	
	CYCLE 5 DAY 1			2.38 ( 1.69)		-2.42 ( 1.57)	4.80 ( 0.33, 9.27)	0.036	0.37 ( 0.02, 0.72)	
	CYCLE 6 DAY 1			1.51 ( 1.71)		-2.89 ( 1.60)	4.40 (-0.14, 8.94)	0.058	0.34 (-0.02, 0.69)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.85 ( 1.11)		-2.12 ( 1.04)	1.27 (-1.60, 4.14)	0.383	0.15 (-0.21, 0.51)	
	CYCLE 8 DAY 1			-1.11 ( 1.08)		-2.60 ( 1.02)	1.49 (-1.31, 4.29)	0.293	0.19 (-0.18, 0.55)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.47 ( 1.09)		-3.14 ( 1.03)	2.67 (-0.15, 5.50)	0.064	0.32 (-0.04, 0.68)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.91 ( 1.42)		-0.66 ( 1.32)	-0.25 (-3.98, 3.47)	0.893	-0.02 (-0.39, 0.34)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.40 ( 1.16)		-2.22 ( 1.09)	1.82 (-1.20, 4.83)	0.235	0.21 (-0.15, 0.58)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.05 ( 1.26)		-1.76 ( 1.18)	1.71 (-1.57, 5.00)	0.304	0.19 (-0.18, 0.56)	
	FOLLOW UP DAY 28			2.15 ( 1.79)		-2.24 ( 1.69)	4.39 (-0.38, 9.16)	0.071	0.32 (-0.03, 0.67)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-3.61 ( 0.80)		-2.55 ( 0.74)	-1.06 (-3.02, 0.89)	0.285	-0.17 (-0.53, 0.18)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-3.63 ( 1.02)		-3.40 ( 0.96)	-0.23 (-2.85, 2.40)	0.865	-0.03 (-0.39, 0.33)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.56 ( 1.45)		-2.08 ( 1.38)	0.51 (-3.34, 4.37)	0.793	0.05 (-0.31, 0.41)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-2.62 ( 1.02)		-2.68 ( 0.97)	0.06 (-2.57, 2.69)	0.963	0.01 (-0.36, 0.38)	
	OVERALL		67	0	-0.51 ( 0.80)	72	1	-2.27 ( 0.75)	1.75 (-0.21, 3.72)	0.080

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Pain	CYCLE 2 DAY 1			-4.08 ( 2.43)		-5.87 ( 2.28)	1.79 (-4.23, 7.82)	0.557	0.09 (-0.25, 0.44)	
	CYCLE 3 DAY 1			-5.20 ( 2.57)		-4.29 ( 2.38)	-0.92 (-7.28, 5.45)	0.777	-0.05 (-0.40, 0.30)	
	CYCLE 4 DAY 1			0.44 ( 2.68)		-3.16 ( 2.49)	3.60 (-3.10,10.30)	0.290	0.18 (-0.18, 0.53)	
	CYCLE 5 DAY 1			-4.37 ( 2.71)		-2.03 ( 2.51)	-2.34 (-9.10, 4.43)	0.496	-0.11 (-0.46, 0.24)	
	CYCLE 6 DAY 1			-2.40 ( 2.83)		-2.22 ( 2.64)	-0.18 (-7.33, 6.96)	0.960	-0.01 (-0.36, 0.35)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.86 ( 2.90)		0.81 ( 2.72)	-1.67 (-9.04, 5.69)	0.654	-0.08 (-0.44, 0.28)	
	CYCLE 8 DAY 1			1.34 ( 3.04)		-3.95 ( 2.87)	5.29 (-2.51,13.08)	0.182	0.23 (-0.13, 0.60)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.35 ( 2.88)		-4.27 ( 2.71)	3.92 (-3.40,11.24)	0.291	0.18 (-0.18, 0.54)	
	CYCLE 10 DAY 1			-3.85 ( 3.04)		-0.19 ( 2.83)	-3.65 (-11.4, 4.09)	0.352	-0.16 (-0.53, 0.21)	
	CYCLE 11 DAY 1			-2.01 ( 3.05)		-1.24 ( 2.87)	-0.77 (-8.59, 7.05)	0.846	-0.03 (-0.40, 0.33)	
	CYCLE 12 DAY 1			-2.84 ( 2.85)		-2.24 ( 2.68)	-0.60 (-7.83, 6.62)	0.869	-0.03 (-0.40, 0.34)	
	FOLLOW UP DAY 28			1.33 ( 2.92)		-3.40 ( 2.74)	4.72 (-2.72,12.17)	0.212	0.21 (-0.14, 0.56)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-2.73 ( 2.81)		-1.33 ( 2.62)	-1.40 (-8.48, 5.67)	0.695	-0.07 (-0.42, 0.29)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			1.55 ( 2.79)		-2.71 ( 2.62)	4.25 (-2.80,11.31)	0.235	0.20 (-0.16, 0.56)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-2.58 ( 2.99)		-1.04 ( 2.82)	-1.54 (-9.18, 6.11)	0.692	-0.07 (-0.43, 0.29)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-2.45 ( 3.14)		-1.83 ( 3.02)	-0.62 (-8.80, 7.57)	0.881	-0.03 (-0.40, 0.35)	
	OVERALL		67	0	-1.82 ( 2.13)	72	1	-2.43 ( 1.99)	0.62 (-4.46, 5.69)	0.810

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Global Health Status/QoL	Age								
	< 75 years	39	12.33 ( 3.13)	45	12.20 ( 2.99)	0.13 (-7.74, 8.00)	0.974	0.01 (-0.42, 0.44)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	34	7.59 ( 3.64)	42	14.65 ( 3.44)	-7.07 (-15.9, 1.77)	0.116	-0.32 (-0.78, 0.13)	0.020
	female	24	14.50 ( 3.90)	26	6.02 ( 3.46)	8.49 (-1.62,18.59)	0.098	0.46 (-0.11, 1.02)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	8.29 ( 2.78)	65	10.11 ( 2.57)	-1.82 (-8.79, 5.16)	0.607	-0.09 (-0.45, 0.27)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	5.46 ( 4.73)	29	11.74 ( 4.52)	-6.28 (-17.2, 4.61)	0.252	-0.26 (-0.79, 0.28)	0.132
	no	33	11.57 ( 3.20)	39	7.62 ( 2.92)	3.94 (-4.18,12.07)	0.336	0.21 (-0.25, 0.68)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	51	9.46 ( 2.88)	55	10.02 ( 2.77)	-0.56 (-7.73, 6.61)	0.877	-0.03 (-0.41, 0.35)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	6.10 ( 4.60)	30	10.89 ( 4.44)	-4.79 (-15.3, 5.76)	0.366	-0.20 (-0.72, 0.33)	0.206
	no	32	11.37 ( 3.32)	38	7.67 ( 3.01)	3.69 (-4.60,11.99)	0.377	0.20 (-0.28, 0.67)	
	Race Group 2								
white	52	8.05 ( 2.87)	64	10.23 ( 2.63)	-2.18 (-9.43, 5.08)	0.553	-0.10 (-0.47, 0.26)	NE	
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	10.99 ( 2.96)	49	9.71 ( 2.73)	1.28 (-6.10, 8.66)	0.731	0.07 (-0.35, 0.48)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	9.72 ( 2.88)	55	9.42 ( 2.78)	0.30 (-7.11, 7.71)	0.936	0.01 (-0.37, 0.40)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	7.24 ( 3.12)	36	9.00 ( 3.03)	-1.75 (-9.78, 6.27)	0.664	-0.09 (-0.55, 0.36)	0.940	
>= 70 mL/min	19	7.86 ( 4.97)	32	10.16 ( 4.51)	-2.31 (-14.5, 9.93)	0.707	-0.09 (-0.66, 0.47)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value		
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)						
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)										
		Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE		
		Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE		
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE		
		Del (13q)	39	6.00 ( 3.79)	35	12.55 ( 4.00)	-6.55 (-16.2, 3.14)	0.182	-0.27 (-0.73, 0.19)		
		Serum beta2-microglobulin									
		<= 3.5 mg/L	34	5.26 ( 3.98)	31	7.35 ( 3.98)	-2.09 (-12.7, 8.51)	0.694	-0.09 (-0.58, 0.40)	0.791	
		> 3.5 mg/L	24	9.92 ( 3.91)	35	10.12 ( 3.26)	-0.21 (-9.76, 9.35)	0.966	-0.01 (-0.53, 0.51)		
		ECOG Performance Status									
		0	20	0.12 ( 4.31)	36	4.79 ( 3.39)	-4.67 (-15.4, 6.03)	0.385	-0.23 (-0.78, 0.32)	NE	
		1	31	14.21 ( 3.84)	21	9.17 ( 4.28)	5.04 (-5.67,15.75)	0.349	0.24 (-0.32, 0.80)		
		>=2	7	NE	11	NE	NE		NE		
		Binet Stage									
		Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
		Stage B	20	12.67 ( 5.49)	19	7.35 ( 5.36)	5.32 (-7.79,18.43)	0.416	0.22 (-0.41, 0.85)		
	Stage C	26	2.21 ( 4.20)	31	10.15 ( 4.14)	-7.93 (-19.1, 3.26)	0.161	-0.35 (-0.88, 0.18)			
	Region										
	Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE	NE		
	Central and Eastern Europe	20	10.50 ( 4.22)	27	7.88 ( 3.65)	2.62 (-8.61,13.84)	0.640	0.14 (-0.44, 0.71)			
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE			
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE			
	Western Europe	25	3.63 ( 4.17)	22	11.10 ( 4.48)	-7.47 (-19.8, 4.81)	0.228	-0.35 (-0.93, 0.23)			
	Time from first diagnosis to randomisation										
	< 3 years	27	9.29 ( 4.24)	32	10.07 ( 3.91)	-0.77 (-11.7,10.17)	0.888	-0.03 (-0.55, 0.48)	NE		
	>=3 and <6 years	14	NE	18	NE	NE		NE			
	>= 6 years	17	NE	17	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Physical Functioning	Age								
	< 75 years	40	0.86 ( 2.75)	44	4.05 ( 2.64)	-3.19 (-10.4, 4.06)	0.384	-0.18 (-0.61, 0.25)	0.519
	>= 75 years	19	3.93 ( 4.22)	23	2.86 ( 3.82)	1.07 (-10.1,12.26)	0.847	0.06 (-0.55, 0.67)	
	Gender								
	male	35	-3.24 ( 3.01)	41	4.53 ( 2.84)	-7.78 (-15.3,-0.21)	0.044	-0.43 (-0.88, 0.03)	0.064
	female	24	4.32 ( 3.89)	26	0.15 ( 3.61)	4.18 (-6.33,14.68)	0.427	0.22 (-0.34, 0.78)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	56	0.05 ( 2.41)	64	4.46 ( 2.23)	-4.41 (-10.5, 1.70)	0.156	-0.24 (-0.60, 0.12)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	1.21 ( 4.61)	29	11.41 ( 4.43)	-10.19 (-22.3, 1.88)	0.096	-0.43 (-0.97, 0.11)	0.077
	no	34	3.16 ( 2.51)	38	1.42 ( 2.28)	1.73 (-4.40, 7.86)	0.575	0.12 (-0.34, 0.58)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	52	-0.12 ( 2.41)	54	2.99 ( 2.33)	-3.10 (-9.18, 2.97)	0.313	-0.18 (-0.56, 0.20)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	0.71 ( 4.53)	30	9.09 ( 4.41)	-8.39 (-20.2, 3.48)	0.162	-0.35 (-0.88, 0.18)	0.180
	no	33	3.25 ( 2.51)	37	2.76 ( 2.24)	0.49 (-5.43, 6.40)	0.869	0.03 (-0.43, 0.50)	
	Race Group 2								
	white	53	-1.29 ( 2.50)	63	3.85 ( 2.30)	-5.14 (-11.6, 1.28)	0.115	-0.28 (-0.65, 0.09)	NE
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	0.55 ( 3.05)	48	0.97 ( 2.82)	-0.42 (-8.26, 7.42)	0.915	-0.02 (-0.44, 0.40)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	51	0.47 ( 2.60)	54	4.23 ( 2.55)	-3.76 (-10.6, 3.11)	0.280	-0.20 (-0.58, 0.18)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	37	0.26 ( 3.00)	36	1.80 ( 2.89)	-1.55 (-9.35, 6.25)	0.694	-0.09 (-0.55, 0.37)	0.465	
>= 70 mL/min	21	-0.11 ( 3.92)	31	6.02 ( 3.61)	-6.13 (-16.0, 3.72)	0.217	-0.31 (-0.87, 0.24)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	NE	
	Del (13q)	40	-2.72 ( 3.43)	34	-0.61 ( 3.67)	-2.11 (-11.2, 6.95)	0.644	-0.10 (-0.55, 0.36)		
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	35	-3.95 ( 3.36)	30	1.80 ( 3.48)	-5.75 (-15.0, 3.52)	0.220	-0.29 (-0.78, 0.20)	0.714	
	> 3.5 mg/L	24	4.51 ( 3.51)	35	7.93 ( 2.90)	-3.42 (-12.1, 5.29)	0.435	-0.20 (-0.72, 0.32)		
	ECOG Performance Status									
	0	21	-4.52 ( 4.05)	36	-0.77 ( 3.24)	-3.75 (-13.9, 6.40)	0.462	-0.19 (-0.73, 0.35)	NE	
	1	31	4.16 ( 2.90)	20	2.19 ( 3.33)	1.97 (-6.49,10.42)	0.642	0.12 (-0.44, 0.69)		
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
	Stage B	20	7.40 ( 3.65)	19	6.29 ( 3.64)	1.11 (-8.44,10.66)	0.815	0.07 (-0.56, 0.70)		
	Stage C	27	-7.35 ( 4.02)	30	-4.45 ( 3.93)	-2.90 (-13.8, 7.98)	0.595	-0.13 (-0.66, 0.39)		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
	Central and Eastern Europe	20	5.87 ( 3.68)	26	4.96 ( 3.23)	0.91 (-8.99,10.80)	0.854	0.05 (-0.53, 0.64)		
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE		
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	25	-2.36 ( 3.77)	22	3.66 ( 4.06)	-6.01 (-17.1, 5.10)	0.283	-0.31 (-0.89, 0.26)			
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	28	-0.74 ( 2.97)	32	4.31 ( 2.74)	-5.05 (-12.7, 2.64)	0.193	-0.32 (-0.83, 0.19)	NE		
>=3 and <6 years	13	NE	17	NE	NE		NE			
>= 6 years	18	-3.19 ( 5.25)	17	2.95 ( 5.35)	-6.14 (-21.3, 9.03)	0.416	-0.27 (-0.94, 0.40)			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Role Functioning	Age								
	< 75 years	41	9.00 ( 3.37)	44	8.79 ( 3.26)	0.21 (-8.27, 8.70)	0.960	0.01 (-0.42, 0.44)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	4.99 ( 4.46)	41	11.18 ( 4.28)	-6.19 (-16.7, 4.34)	0.245	-0.23 (-0.68, 0.22)	0.087
	female	24	7.00 ( 5.81)	26	-2.51 ( 5.19)	9.51 (-5.57,24.59)	0.210	0.34 (-0.22, 0.90)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	3.68 ( 3.52)	64	7.35 ( 3.28)	-3.67 (-12.5, 5.12)	0.410	-0.14 (-0.50, 0.22)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	1.74 ( 5.62)	29	14.88 ( 5.38)	-13.14 (-26.8, 0.54)	0.059	-0.45 (-1.00, 0.09)	0.054
	no	35	7.16 ( 4.58)	38	3.23 ( 4.22)	3.93 (-7.43,15.29)	0.492	0.15 (-0.31, 0.61)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	4.24 ( 3.56)	54	4.07 ( 3.45)	0.17 (-8.67, 9.00)	0.970	0.01 (-0.37, 0.39)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	2.73 ( 5.70)	30	12.06 ( 5.52)	-9.34 (-23.2, 4.53)	0.182	-0.31 (-0.84, 0.22)	0.187
	no	34	8.10 ( 4.63)	37	5.68 ( 4.21)	2.42 (-8.82,13.66)	0.669	0.09 (-0.37, 0.56)	
	Race Group 2								
white	54	2.33 ( 3.49)	63	6.49 ( 3.23)	-4.16 (-12.9, 4.58)	0.347	-0.16 (-0.53, 0.20)	NE	
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	4.48 ( 4.11)	48	5.44 ( 3.82)	-0.96 (-11.2, 9.26)	0.852	-0.04 (-0.45, 0.38)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	4.31 ( 3.65)	54	5.28 ( 3.58)	-0.97 (-10.4, 8.46)	0.838	-0.04 (-0.42, 0.34)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-1.42 ( 4.42)	36	6.39 ( 4.29)	-7.81 (-19.3, 3.66)	0.179	-0.29 (-0.75, 0.17)	NE	
>= 70 mL/min	21	NE	31	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	NE	
	Del (13q)	41	-1.06 ( 4.89)	34	1.17 ( 5.23)	-2.23 (-14.6,10.10)	0.720	-0.07 (-0.53, 0.38)		
Serum beta2-microglobulin	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	35	-0.78 ( 4.67)	30	0.21 ( 4.59)	-0.99 (-13.0,11.05)	0.870	-0.04 (-0.52, 0.45)	0.804	
	> 3.5 mg/L	25	10.16 ( 5.56)	35	13.42 ( 4.66)	-3.26 (-17.1,10.57)	0.639	-0.12 (-0.63, 0.40)		
ECOG Performance Status	ECOG Performance Status									
	0	21	-5.99 ( 5.48)	36	0.83 ( 4.36)	-6.82 (-20.2, 6.60)	0.313	-0.26 (-0.80, 0.28)	NE	
	1	32	9.24 ( 4.60)	20	5.98 ( 5.32)	3.27 (-10.2,16.76)	0.629	0.13 (-0.43, 0.69)		
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE		
Binet Stage	Binet Stage									
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
	Stage B	20	NE	19	NE	NE		NE	NE	
	Stage C	28	-10.01 ( 5.59)	30	-9.04 ( 5.66)	-0.97 (-15.9,13.93)	0.897	-0.03 (-0.55, 0.48)		
Region	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
	Central and Eastern Europe	20	8.17 ( 5.27)	26	1.56 ( 4.63)	6.61 (-7.52,20.74)	0.350	0.28 (-0.31, 0.86)		
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	NE	
	Western Europe	26	-1.17 ( 4.92)	22	9.88 ( 5.34)	-11.05 (-25.6, 3.50)	0.134	-0.43 (-1.01, 0.14)		
Time from first diagnosis to randomisation	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	28	3.56 ( 5.00)	32	14.58 ( 4.68)	-11.02 (-23.7, 1.68)	0.088	-0.41 (-0.92, 0.10)	NE	
	>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE		NE	NE	
	>= 6 years	18	NE	17	NE	NE		NE	NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Emotional Functioning	Age								
	< 75 years	39	8.58 ( 3.08)	44	10.54 ( 2.94)	-1.96 (-9.84, 5.93)	0.623	-0.10 (-0.53, 0.33)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	34	5.36 ( 2.94)	41	9.77 ( 2.78)	-4.41 (-11.4, 2.62)	0.215	-0.25 (-0.71, 0.21)	0.875
	female	24	2.17 ( 4.82)	26	7.74 ( 4.49)	-5.57 (-18.6, 7.48)	0.395	-0.24 (-0.79, 0.32)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	4.14 ( 2.66)	64	8.69 ( 2.46)	-4.55 (-11.2, 2.14)	0.180	-0.23 (-0.59, 0.13)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	-3.19 ( 4.90)	29	7.94 ( 4.66)	-11.13 (-23.3, 1.02)	0.072	-0.44 (-0.98, 0.10)	0.075
	no	33	8.84 ( 2.54)	38	7.87 ( 2.31)	0.97 (-5.27, 7.22)	0.757	0.07 (-0.40, 0.53)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	51	4.82 ( 2.74)	54	8.78 ( 2.63)	-3.96 (-10.7, 2.74)	0.244	-0.20 (-0.59, 0.18)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	-0.24 ( 4.83)	30	9.38 ( 4.64)	-9.62 (-21.5, 2.23)	0.109	-0.38 (-0.91, 0.15)	0.127
no	32	8.02 ( 2.63)	37	7.43 ( 2.37)	0.59 (-5.69, 6.88)	0.852	0.04 (-0.43, 0.51)		
Race Group 2									
white	52	3.80 ( 2.72)	63	8.57 ( 2.49)	-4.77 (-11.6, 2.11)	0.172	-0.24 (-0.61, 0.13)	NE	
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	5.12 ( 3.10)	48	9.15 ( 2.87)	-4.04 (-11.8, 3.71)	0.304	-0.20 (-0.62, 0.22)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	3.32 ( 2.93)	54	7.91 ( 2.85)	-4.59 (-12.3, 3.07)	0.237	-0.22 (-0.60, 0.17)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	2.33 ( 3.38)	36	9.30 ( 3.32)	-6.97 (-15.9, 2.00)	0.126	-0.34 (-0.80, 0.12)	0.667	
>= 70 mL/min	19	5.78 ( 4.12)	31	9.80 ( 3.64)	-4.03 (-14.4, 6.31)	0.438	-0.20 (-0.78, 0.37)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value		
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)						
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)										
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE		
		6	NE	10	NE	NE		NE	NE		
		9	NE	17	NE	NE		NE	NE		
		39	2.59 ( 3.58)	34	6.20 ( 3.81)	-3.61 (-12.9, 5.63)	0.439	-0.16 (-0.62, 0.30)			
		Serum beta2-microglobulin									
		34	-3.90 ( 3.75)	30	6.89 ( 3.73)	-10.80 (-20.7,-0.94)	0.032	-0.50 (-1.00,-0.00)	0.130		
		24	8.12 ( 3.51)	35	8.84 ( 2.94)	-0.72 (-9.69, 8.25)	0.873	-0.04 (-0.56, 0.48)			
		ECOG Performance Status									
		20	1.92 ( 4.31)	36	8.22 ( 3.38)	-6.31 (-17.0, 4.37)	0.242	-0.31 (-0.86, 0.24)	NE		
		31	5.94 ( 3.08)	20	6.54 ( 3.70)	-0.60 (-10.1, 8.95)	0.901	-0.03 (-0.60, 0.53)			
		7	NE	11	NE	NE		NE			
		Binet Stage									
		12	NE	18	NE	NE		NE	NE		
		20	NE	19	NE	NE		NE	NE		
	26	3.60 ( 3.71)	30	8.22 ( 3.62)	-4.62 (-14.7, 5.48)	0.364	-0.23 (-0.76, 0.29)				
	Region										
	5	NE	9	NE	NE		NE	NE			
	20	8.11 ( 4.33)	26	14.56 ( 3.80)	-6.45 (-18.1, 5.21)	0.270	-0.33 (-0.91, 0.26)				
	4	NE	3	NE	NE		NE	NE			
	4	NE	7	NE	NE		NE	NE			
	25	NE	22	NE	NE		NE	NE			
	Time from first diagnosis to randomisation										
	27	4.64 ( 3.96)	32	12.95 ( 3.63)	-8.31 (-18.6, 1.96)	0.110	-0.40 (-0.92, 0.12)	NE			
	14	NE	17	NE	NE		NE	NE			
	17	NE	17	NE	NE		NE	NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Cognitive Functioning	Age								
	< 75 years	39	-0.20 ( 3.04)	44	0.92 ( 2.90)	-1.12 (-8.87, 6.64)	0.776	-0.06 (-0.49, 0.37)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	34	-0.82 ( 3.59)	41	0.82 ( 3.40)	-1.64 (-10.0, 6.76)	0.698	-0.08 (-0.53, 0.38)	0.604
	female	24	-4.13 ( 4.69)	26	-6.33 ( 4.21)	2.20 (-10.1,14.44)	0.720	0.10 (-0.46, 0.65)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	-3.70 ( 2.81)	64	-1.12 ( 2.59)	-2.58 (-9.56, 4.39)	0.465	-0.12 (-0.48, 0.24)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	-4.18 ( 4.71)	29	-4.85 ( 4.47)	0.67 (-11.0,12.38)	0.909	0.03 (-0.51, 0.56)	NE
	no	33	NE	38	NE	NE		NE	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	51	-3.47 ( 3.04)	54	-2.17 ( 2.91)	-1.31 (-8.74, 6.13)	0.729	-0.06 (-0.44, 0.32)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	-5.50 ( 4.47)	30	-5.15 ( 4.30)	-0.36 (-11.5,10.78)	0.949	-0.02 (-0.54, 0.51)	NE
	no	32	NE	37	NE	NE		NE	
	Race Group 2								
	white	52	-3.15 ( 2.80)	63	-2.29 ( 2.57)	-0.86 (-7.89, 6.17)	0.809	-0.04 (-0.41, 0.33)	NE
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	-3.77 ( 3.39)	48	0.30 ( 3.11)	-4.07 (-12.4, 4.21)	0.332	-0.19 (-0.60, 0.23)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	-4.22 ( 3.07)	54	-2.83 ( 2.99)	-1.39 (-9.35, 6.56)	0.729	-0.06 (-0.45, 0.32)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-4.19 ( 3.39)	36	-1.35 ( 3.29)	-2.83 (-11.6, 5.94)	0.522	-0.14 (-0.59, 0.32)	NE	
>= 70 mL/min	19	NE	31	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	NE	
	Del (13q)	39	-2.70 ( 4.08)	34	0.02 ( 4.30)	-2.72 (-12.7, 7.29)	0.590	-0.11 (-0.57, 0.35)		
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	34	-6.19 ( 3.58)	30	1.57 ( 3.63)	-7.76 (-17.5, 1.93)	0.115	-0.38 (-0.87, 0.12)	0.244	
	> 3.5 mg/L	24	0.12 ( 4.01)	35	-0.14 ( 3.37)	0.26 (-9.52,10.04)	0.958	0.01 (-0.51, 0.53)		
	ECOG Performance Status									
	0	20	NE	36	NE	NE		NE	NE	
	1	31	3.97 ( 3.47)	20	0.49 ( 3.80)	3.49 (-5.79,12.76)	0.454	0.19 (-0.38, 0.75)		
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	NE	
	Binet Stage									
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
	Stage B	20	-7.17 ( 5.06)	19	-2.36 ( 4.99)	-4.80 (-17.8, 8.16)	0.457	-0.21 (-0.84, 0.42)		
	Stage C	26	-10.19 ( 4.12)	30	-10.29 ( 4.06)	0.10 (-10.4,10.56)	0.985	0.00 (-0.52, 0.53)		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE	NE	
	Central and Eastern Europe	20	7.09 ( 3.48)	26	2.65 ( 3.07)	4.44 (-4.89,13.78)	0.342	0.28 (-0.31, 0.87)		
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	NE		
Western Europe	25	NE	22	NE	NE		NE	NE		
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	27	-0.83 ( 4.06)	32	5.56 ( 3.73)	-6.39 (-16.9, 4.16)	0.230	-0.30 (-0.81, 0.22)	NE		
>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE		NE	NE		
>= 6 years	17	NE	17	NE	NE		NE	NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Social Functioning	Age								
	< 75 years	39	6.40 ( 3.10)	44	5.86 ( 2.97)	0.54 (-7.26, 8.33)	0.891	0.03 (-0.40, 0.46)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	34	-0.60 ( 3.19)	41	6.26 ( 3.04)	-6.86 (-14.3, 0.54)	0.069	-0.36 (-0.81, 0.10)	0.068
	female	24	4.12 ( 4.81)	26	-2.44 ( 4.41)	6.55 (-6.24,19.35)	0.308	0.28 (-0.28, 0.84)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	3.06 ( 2.73)	64	5.71 ( 2.53)	-2.65 (-9.44, 4.15)	0.442	-0.13 (-0.49, 0.23)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	3.75 ( 4.43)	29	8.99 ( 4.14)	-5.25 (-16.3, 5.81)	0.345	-0.23 (-0.77, 0.30)	0.329
	no	33	4.73 ( 3.30)	38	3.23 ( 3.06)	1.50 (-6.83, 9.83)	0.721	0.08 (-0.39, 0.55)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
no	51	1.29 ( 2.75)	54	3.85 ( 2.64)	-2.56 (-9.13, 4.01)	0.442	-0.13 (-0.51, 0.25)		
Any B-Symptom									
yes	26	5.11 ( 4.39)	30	8.80 ( 4.16)	-3.69 (-14.7, 7.29)	0.503	-0.16 (-0.69, 0.37)	0.553	
no	32	3.38 ( 3.42)	37	2.98 ( 3.13)	0.41 (-8.02, 8.83)	0.923	0.02 (-0.45, 0.49)		
Race Group 2									
white	52	2.02 ( 2.66)	63	4.67 ( 2.45)	-2.64 (-9.36, 4.08)	0.438	-0.14 (-0.50, 0.23)	NE	
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	5.36 ( 2.88)	48	5.85 ( 2.66)	-0.48 (-7.42, 6.45)	0.890	-0.03 (-0.44, 0.39)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	3.91 ( 2.92)	54	4.55 ( 2.84)	-0.63 (-8.19, 6.92)	0.868	-0.03 (-0.41, 0.35)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	0.78 ( 3.57)	36	5.05 ( 3.47)	-4.26 (-13.5, 5.00)	0.362	-0.20 (-0.65, 0.26)	0.459	
>= 70 mL/min	19	5.39 ( 3.71)	31	4.82 ( 3.43)	0.58 (-8.66, 9.81)	0.901	0.03 (-0.54, 0.60)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value		
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)						
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)										
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE		
		6	NE	10	NE	NE		NE	NE		
		9	NE	17	NE	NE		NE	NE		
		39	-0.69 ( 3.79)	34	3.92 ( 3.99)	-4.61 (-13.8, 4.53)	0.318	-0.19 (-0.66, 0.27)			
		Serum beta2-microglobulin									
		34	-1.49 ( 3.21)	30	4.44 ( 3.21)	-5.93 (-14.5, 2.59)	0.169	-0.32 (-0.82, 0.17)	0.528		
		24	4.67 ( 4.13)	35	6.33 ( 3.46)	-1.66 (-12.2, 8.87)	0.753	-0.08 (-0.60, 0.44)			
		ECOG Performance Status									
		20	-4.24 ( 3.40)	36	4.83 ( 2.69)	-9.06 (-17.7,-0.41)	0.040	-0.56 (-1.12,-0.01)	NE		
		31	8.88 ( 3.53)	20	7.04 ( 4.10)	1.84 (-8.40,12.09)	0.719	0.09 (-0.47, 0.66)			
		7	NE	11	NE	NE		NE			
		Binet Stage									
		12	NE	18	NE	NE		NE	NE		
		20	8.72 ( 4.71)	19	11.77 ( 4.71)	-3.05 (-16.0, 9.88)	0.635	-0.14 (-0.77, 0.49)			
	26	NE	30	NE	NE		NE				
	Region										
	5	NE	9	NE	NE		NE	NE			
	20	10.59 ( 3.70)	26	8.90 ( 3.25)	1.69 (-8.22,11.61)	0.732	0.10 (-0.48, 0.68)				
	4	NE	3	NE	NE		NE				
	4	NE	7	NE	NE		NE				
	25	-7.43 ( 4.10)	22	0.38 ( 4.40)	-7.82 (-19.9, 4.25)	0.199	-0.37 (-0.95, 0.20)				
	Time from first diagnosis to randomisation										
	27	4.64 ( 3.93)	32	6.65 ( 3.65)	-2.01 (-12.3, 8.24)	0.696	-0.10 (-0.61, 0.42)	NE			
	14	NE	17	NE	NE		NE				
	17	NE	17	NE	NE		NE				

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Appetite Loss	Age								
	< 75 years	41	-5.89 ( 2.96)	44	-6.22 ( 2.86)	0.34 (-7.76, 8.43)	0.934	0.02 (-0.41, 0.44)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	3.33 ( 3.09)	41	-5.69 ( 2.91)	9.02 ( 0.93,17.10)	0.029	0.48 ( 0.03, 0.93)	0.181
	female	24	-9.89 ( 5.34)	26	-7.74 ( 5.06)	-2.15 (-16.8,12.53)	0.769	-0.08 (-0.64, 0.47)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	-2.08 ( 2.87)	64	-5.26 ( 2.69)	3.18 (-4.34,10.71)	0.404	0.15 (-0.21, 0.50)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	1.92 ( 5.51)	29	-11.66 ( 5.21)	13.58 (-0.47,27.63)	0.058	0.48 (-0.06, 1.02)	NE
	no	35	NE	38	NE	NE		NE	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	0.29 ( 2.78)	54	-3.28 ( 2.73)	3.57 (-3.85,10.98)	0.342	0.18 (-0.20, 0.56)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	0.83 ( 5.39)	30	-9.53 ( 5.14)	10.36 (-3.48,24.20)	0.139	0.37 (-0.16, 0.90)	NE
	no	34	NE	37	NE	NE		NE	
	Race Group 2								
	white	54	-1.76 ( 3.02)	63	-5.85 ( 2.78)	4.09 (-3.80,11.98)	0.307	0.18 (-0.18, 0.55)	NE
	TLS risk category								
	low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE
	medium	42	-4.08 ( 3.47)	48	-3.62 ( 3.23)	-0.46 (-9.61, 8.69)	0.920	-0.02 (-0.43, 0.39)	
	high	4	NE	7	NE	NE		NE	
	CIRS-Score								
	<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE
	> 6	52	-2.21 ( 3.14)	54	-4.96 ( 3.08)	2.75 (-5.70,11.19)	0.520	0.12 (-0.26, 0.50)	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
	< 70 mL/min	38	-1.59 ( 3.40)	36	-4.48 ( 3.38)	2.89 (-6.51,12.28)	0.542	0.14 (-0.32, 0.59)	0.358
	>= 70 mL/min	21	-2.47 ( 4.90)	31	-12.65 ( 4.16)	10.18 (-2.66,23.03)	0.118	0.44 (-0.12, 1.00)	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value		
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)						
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)										
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE		
		6	NE	10	NE	NE		NE	NE		
		9	NE	17	NE	NE		NE	NE		
		41	-1.68 ( 3.65)	34	-1.34 ( 3.98)	-0.34 (-10.8,10.09)	0.948	-0.01 (-0.47, 0.44)			
		Serum beta2-microglobulin									
		35	-0.98 ( 4.33)	30	-1.18 ( 4.61)	0.20 (-12.2,12.62)	0.975	0.01 (-0.48, 0.50)	NE		
		25	NE	35	NE	NE		NE	NE		
		ECOG Performance Status									
		21	5.74 ( 5.19)	36	0.74 ( 4.07)	5.00 (-8.09,18.09)	0.447	0.20 (-0.34, 0.74)	NE		
		32	-7.01 ( 3.56)	20	-9.22 ( 4.27)	2.21 (-8.80,13.23)	0.688	0.11 (-0.45, 0.67)	NE		
		7	NE	11	NE	NE		NE	NE		
		Binet Stage									
		12	NE	18	NE	NE		NE	NE		
		20	NE	19	NE	NE		NE	NE		
	28	NE	30	NE	NE		NE	NE			
	Region										
	6	NE	9	NE	NE		NE	NE			
	20	-10.77 ( 4.84)	26	-6.30 ( 4.25)	-4.48 (-17.5, 8.52)	0.491	-0.20 (-0.79, 0.38)	NE			
	4	NE	3	NE	NE		NE	NE			
	4	NE	7	NE	NE		NE	NE			
	26	NE	22	NE	NE		NE	NE			
	Time from first diagnosis to randomisation										
	28	-3.76 ( 4.25)	32	-12.65 ( 3.89)	8.89 (-2.50,20.27)	0.123	0.39 (-0.12, 0.91)	NE			
	14	NE	17	NE	NE		NE	NE			
	18	NE	17	NE	NE		NE	NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Constipation	Age								
	< 75 years	40	3.82 ( 3.36)	43	-2.94 ( 3.26)	6.77 (-2.09,15.62)	0.132	0.31 (-0.12, 0.75)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	35	-2.79 ( 3.62)	41	-1.97 ( 3.42)	-0.82 (-9.81, 8.17)	0.856	-0.04 (-0.49, 0.41)	NE
	female	24	NE	25	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	56	3.34 ( 3.19)	63	-0.95 ( 2.96)	4.29 (-3.83,12.41)	0.298	0.18 (-0.18, 0.54)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	24	0.31 ( 4.24)	29	-6.08 ( 3.94)	6.39 (-4.78,17.56)	0.256	0.30 (-0.24, 0.84)	0.435
	no	35	0.79 ( 4.35)	37	0.56 ( 4.08)	0.23 (-10.9,11.38)	0.967	0.01 (-0.45, 0.47)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	52	1.08 ( 3.50)	53	-1.20 ( 3.38)	2.28 (-6.55,11.11)	0.610	0.09 (-0.29, 0.47)	
	Any B-Symptom								
	yes	25	1.17 ( 4.17)	30	-5.93 ( 3.89)	7.10 (-3.90,18.10)	0.201	0.33 (-0.20, 0.87)	0.229
	no	34	-3.43 ( 4.45)	36	-1.00 ( 4.14)	-2.43 (-13.8, 8.97)	0.672	-0.09 (-0.56, 0.37)	
	Race Group 2								
white	53	3.26 ( 3.15)	62	-2.04 ( 2.90)	5.30 (-2.81,13.41)	0.198	0.23 (-0.14, 0.60)	NE	
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	8.56 ( 3.73)	47	1.03 ( 3.48)	7.53 (-2.12,17.19)	0.125	0.31 (-0.11, 0.73)		
high	3	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	7	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	2.77 ( 3.44)	53	-0.99 ( 3.39)	3.76 (-5.32,12.84)	0.414	0.15 (-0.23, 0.53)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	37	5.63 ( 3.65)	35	-2.73 ( 3.58)	8.36 (-1.31,18.02)	0.089	0.38 (-0.09, 0.85)	NE	
>= 70 mL/min	21	NE	31	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value		
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)						
Constipation	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)										
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE		
		6	NE	10	NE	NE		NE	NE		
		9	NE	17	NE	NE		NE	NE		
		40	6.83 ( 4.11)	33	3.02 ( 4.38)	3.80 (-6.91,14.52)	0.481	0.15 (-0.31, 0.61)			
		Serum beta2-microglobulin									
		35	-1.91 ( 4.75)	30	-1.60 ( 4.83)	-0.31 (-13.1,12.49)	0.962	-0.01 (-0.50, 0.48)	0.151		
		24	9.53 ( 4.15)	35	-1.97 ( 3.45)	11.50 ( 1.14,21.86)	0.030	0.56 ( 0.03, 1.09)			
		ECOG Performance Status									
		21	NE	36	NE	NE		NE	NE		
		31	-2.19 ( 4.47)	19	-0.45 ( 5.45)	-1.74 (-15.7,12.20)	0.803	-0.07 (-0.64, 0.50)			
		7	NE	11	NE	NE		NE	NE		
		Binet Stage									
		12	NE	18	NE	NE		NE	NE		
		19	NE	19	NE	NE		NE	NE		
		28	7.91 ( 4.64)	29	7.00 ( 4.63)	0.91 (-11.7,13.52)	0.885	0.04 (-0.48, 0.56)			
		Region									
		6	NE	9	NE	NE		NE	NE		
		19	-8.37 ( 4.27)	26	-7.42 ( 3.65)	-0.94 (-12.3,10.40)	0.867	-0.05 (-0.64, 0.54)			
	4	NE	3	NE	NE		NE	NE			
	4	NE	7	NE	NE		NE	NE			
	26	NE	21	NE	NE		NE	NE			
	Time from first diagnosis to randomisation										
	27	7.40 ( 3.49)	32	-3.30 ( 3.21)	10.70 ( 1.52,19.88)	0.023	0.58 ( 0.06, 1.11)	NE			
	14	NE	17	NE	NE		NE	NE			
	18	NE	16	NE	NE		NE	NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Diarrhoea	Age								
	< 75 years	39	1.81 ( 2.84)	44	-3.46 ( 2.72)	5.27 (-2.21,12.75)	0.165	0.29 (-0.14, 0.73)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	34	4.30 ( 2.53)	41	-5.38 ( 2.38)	9.68 ( 3.38,15.98)	0.003	0.64 ( 0.17, 1.11)	0.120
	female	24	-3.72 ( 4.54)	26	-2.47 ( 4.34)	-1.25 (-13.9,11.39)	0.843	-0.06 (-0.61, 0.50)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	0.86 ( 2.50)	64	-4.46 ( 2.32)	5.32 (-1.20,11.84)	0.109	0.28 (-0.08, 0.65)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	NE	29	NE	NE		NE	NE
	no	33	-4.49 ( 3.06)	38	-4.17 ( 2.84)	-0.32 (-8.43, 7.79)	0.937	-0.02 (-0.48, 0.45)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	51	1.63 ( 2.61)	54	-4.54 ( 2.53)	6.17 (-0.76,13.11)	0.080	0.33 (-0.06, 0.71)	
	Any B-Symptom								
yes	26	NE	30	NE	NE		NE	NE	
no	32	-4.86 ( 2.91)	37	-6.34 ( 2.68)	1.48 (-6.13, 9.08)	0.699	0.09 (-0.38, 0.56)		
Race Group 2									
white	52	2.73 ( 2.59)	63	-3.20 ( 2.37)	5.94 (-0.85,12.72)	0.086	0.31 (-0.06, 0.68)	NE	
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	41	0.51 ( 2.49)	48	-5.83 ( 2.30)	6.34 (-0.15,12.82)	0.055	0.39 (-0.03, 0.82)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	50	2.13 ( 2.58)	54	-4.42 ( 2.51)	6.56 (-0.39,13.51)	0.064	0.36 (-0.03, 0.74)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	1.81 ( 3.27)	36	-2.19 ( 3.24)	4.00 (-4.98,12.98)	0.378	0.20 (-0.26, 0.66)	NE	
>= 70 mL/min	19	NE	31	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
		6	NE	10	NE	NE		NE	NE	
		9	NE	17	NE	NE		NE	NE	
		39	2.45 ( 1.99)	34	-2.40 ( 2.12)	4.85 (-0.41,10.11)	0.070	0.39 (-0.08, 0.85)		
	Serum beta2-microglobulin									
		34	5.10 ( 3.40)	30	-1.83 ( 3.51)	6.93 (-2.51,16.36)	0.147	0.35 (-0.14, 0.85)	0.709	
		24	0.02 ( 3.83)	35	-4.37 ( 3.19)	4.39 (-5.41,14.18)	0.374	0.23 (-0.29, 0.75)		
	ECOG Performance Status									
		20	5.08 ( 3.42)	36	-3.02 ( 2.68)	8.10 (-0.51,16.70)	0.065	0.51 (-0.05, 1.06)	NE	
		31	-1.69 ( 3.96)	20	0.87 ( 4.82)	-2.56 (-15.1, 9.94)	0.683	-0.12 (-0.68, 0.45)		
		7	NE	11	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
		12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
		20	NE	19	NE	NE		NE	NE	
	26	-0.14 ( 4.24)	30	-3.58 ( 4.10)	3.45 (-8.16,15.05)	0.554	0.15 (-0.37, 0.68)			
Region										
	5	NE	9	NE	NE		NE	NE		
	20	NE	26	NE	NE		NE	NE		
	4	NE	3	NE	NE		NE	NE		
	4	NE	7	NE	NE		NE	NE		
	25	NE	22	NE	NE		NE	NE		
Time from first diagnosis to randomisation										
	27	NE	32	NE	NE		NE	NE		
	14	NE	17	NE	NE		NE	NE		
	17	NE	17	NE	NE		NE	NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Dyspnoea	Age								NE
	< 75 years	41	-1.33 ( 2.86)	44	-5.96 ( 2.75)	4.62 (-2.59,11.84)	0.206	0.25 (-0.18, 0.68)	
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								0.583
	male	36	-3.69 ( 3.51)	41	-5.52 ( 3.34)	1.83 (-6.56,10.22)	0.666	0.09 (-0.36, 0.53)	
	female	24	-4.38 ( 5.70)	26	-10.85 ( 5.08)	6.47 (-8.30,21.24)	0.382	0.24 (-0.32, 0.79)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	
	no	57	-2.69 ( 3.07)	64	-6.58 ( 2.84)	3.88 (-3.79,11.56)	0.318	0.17 (-0.19, 0.53)	
	B-Symptom Night Sweat								0.786
	yes	25	-6.57 ( 5.00)	29	-8.31 ( 4.79)	1.73 (-10.1,13.55)	0.769	0.07 (-0.47, 0.60)	
	no	35	-2.81 ( 3.53)	38	-6.56 ( 3.27)	3.75 (-5.28,12.79)	0.410	0.18 (-0.28, 0.64)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	
	no	53	-5.41 ( 3.25)	54	-7.95 ( 3.13)	2.54 (-5.51,10.59)	0.533	0.11 (-0.27, 0.49)	
	Any B-Symptom								0.702
	yes	26	-5.00 ( 4.85)	30	-6.33 ( 4.71)	1.33 (-10.0,12.66)	0.815	0.05 (-0.47, 0.58)	
	no	34	-3.79 ( 3.70)	37	-7.92 ( 3.38)	4.13 (-5.15,13.41)	0.378	0.19 (-0.27, 0.66)	
	Race Group 2								NE
white	54	-1.62 ( 3.06)	63	-6.01 ( 2.81)	4.39 (-3.26,12.04)	0.258	0.19 (-0.17, 0.56)		
TLS risk category								NE	
low	14	NE	12	NE	NE		NE		
medium	42	-3.69 ( 3.40)	48	-8.58 ( 3.13)	4.88 (-3.47,13.23)	0.249	0.22 (-0.19, 0.64)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score								NE	
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE		
> 6	52	-2.14 ( 3.17)	54	-5.09 ( 3.09)	2.94 (-5.17,11.05)	0.474	0.13 (-0.25, 0.51)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.807	
< 70 mL/min	38	-6.16 ( 4.10)	36	-9.91 ( 3.92)	3.74 (-6.67,14.15)	0.476	0.15 (-0.31, 0.61)		
>= 70 mL/min	21	1.05 ( 4.24)	31	-0.85 ( 3.73)	1.90 (-8.98,12.79)	0.727	0.09 (-0.46, 0.65)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
		6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
		9	NE	17	NE	NE		NE	NE	
		41	-3.30 ( 4.00)	35	-4.36 ( 4.22)	1.06 (-8.98,11.10)	0.834	0.04 (-0.41, 0.49)		
	Serum beta2-microglobulin									
		35	-1.27 ( 4.28)	31	-7.35 ( 4.21)	6.09 (-5.01,17.18)	0.277	0.25 (-0.24, 0.73)	0.809	
		25	-6.03 ( 3.97)	34	-10.32 ( 3.35)	4.29 (-5.67,14.24)	0.392	0.22 (-0.30, 0.73)		
	ECOG Performance Status									
		21	1.57 ( 4.67)	35	-3.37 ( 3.72)	4.94 (-6.81,16.69)	0.403	0.22 (-0.32, 0.77)	NE	
		32	-5.40 ( 4.63)	21	-9.58 ( 5.20)	4.18 (-8.86,17.22)	0.523	0.16 (-0.39, 0.71)		
		7	NE	11	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
		12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
		20	-6.73 ( 3.88)	19	-3.88 ( 3.92)	-2.85 (-13.6, 7.86)	0.593	-0.16 (-0.79, 0.47)		
		28	-3.71 ( 4.59)	30	-9.12 ( 4.55)	5.41 (-6.61,17.44)	0.371	0.22 (-0.30, 0.73)		
	Region									
		6	NE	8	NE	NE		NE	NE	
		20	-4.02 ( 3.99)	27	-1.69 ( 3.46)	-2.33 (-13.0, 8.29)	0.660	-0.13 (-0.71, 0.45)		
	4	NE	3	NE	NE		NE			
	4	NE	7	NE	NE		NE			
	26	NE	22	NE	NE		NE			
Time from first diagnosis to randomisation										
	28	-0.27 ( 4.56)	32	-7.24 ( 4.15)	6.97 (-4.96,18.90)	0.247	0.29 (-0.22, 0.80)	NE		
	14	NE	17	NE	NE		NE			
	18	NE	17	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Fatigue	Age								
	< 75 years	41	-14.99 ( 3.37)	44	-10.83 ( 3.25)	-4.16 (-12.8, 4.51)	0.343	-0.19 (-0.62, 0.24)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	-6.26 ( 3.68)	41	-10.51 ( 3.52)	4.26 (-4.69,13.20)	0.347	0.19 (-0.26, 0.64)	0.030
	female	24	-19.97 ( 4.82)	26	-7.20 ( 4.47)	-12.77 (-25.8, 0.21)	0.054	-0.54 (-1.11, 0.02)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	-9.00 ( 2.98)	64	-9.78 ( 2.78)	0.78 (-6.72, 8.28)	0.837	0.03 (-0.32, 0.39)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	-6.07 ( 5.55)	29	-9.41 ( 5.31)	3.34 (-9.60,16.29)	0.606	0.12 (-0.42, 0.65)	0.405
	no	35	-10.80 ( 3.35)	38	-7.68 ( 3.13)	-3.12 (-11.7, 5.50)	0.473	-0.16 (-0.62, 0.30)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	-8.90 ( 3.01)	54	-7.76 ( 2.93)	-1.15 (-8.71, 6.41)	0.764	-0.05 (-0.43, 0.33)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	-7.82 ( 5.44)	30	-8.58 ( 5.27)	0.76 (-12.0,13.48)	0.905	0.03 (-0.50, 0.55)	0.723
no	34	-10.40 ( 3.42)	37	-8.44 ( 3.16)	-1.96 (-10.6, 6.68)	0.652	-0.10 (-0.56, 0.37)		
Race Group 2									
white	54	-8.94 ( 3.04)	63	-9.11 ( 2.81)	0.17 (-7.51, 7.86)	0.964	0.01 (-0.36, 0.37)	NE	
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	-10.26 ( 3.51)	48	-10.15 ( 3.26)	-0.12 (-8.97, 8.74)	0.979	-0.01 (-0.42, 0.41)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	-10.31 ( 3.19)	54	-9.27 ( 3.12)	-1.04 (-9.34, 7.26)	0.804	-0.04 (-0.43, 0.34)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-5.52 ( 3.69)	36	-5.53 ( 3.60)	0.01 (-9.62, 9.64)	0.998	0.00 (-0.46, 0.46)	0.946	
>= 70 mL/min	21	-18.27 ( 4.66)	31	-17.77 ( 4.20)	-0.50 (-12.2,11.23)	0.932	-0.02 (-0.58, 0.53)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value		
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)						
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)										
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE		
		6	NE	10	NE	NE		NE	NE		
		9	NE	17	NE	NE		NE	NE		
		41	-5.46 ( 4.12)	34	-3.89 ( 4.44)	-1.57 (-12.4, 9.21)	0.772	-0.06 (-0.51, 0.40)			
		Serum beta2-microglobulin									
		35	-5.15 ( 3.95)	30	-6.27 ( 4.01)	1.11 (-9.52,11.75)	0.835	0.05 (-0.44, 0.54)	0.797		
		25	-13.66 ( 4.37)	35	-12.82 ( 3.68)	-0.84 (-11.7,10.01)	0.878	-0.04 (-0.55, 0.48)			
		ECOG Performance Status									
		21	6.67 ( 4.49)	36	-2.95 ( 3.56)	9.61 (-1.64,20.86)	0.092	0.45 (-0.09, 1.00)	NE		
		32	-21.43 ( 4.17)	20	-14.16 ( 4.85)	-7.27 (-19.6, 5.09)	0.243	-0.31 (-0.88, 0.25)			
		7	NE	11	NE	NE		NE			
		Binet Stage									
		12	NE	18	NE	NE		NE	NE		
	20	-13.60 ( 4.96)	19	-7.54 ( 4.88)	-6.06 (-18.4, 6.24)	0.324	-0.27 (-0.90, 0.36)				
	28	-3.78 ( 4.68)	30	-0.91 ( 4.68)	-2.87 (-15.5, 9.75)	0.650	-0.11 (-0.63, 0.40)				
	Region										
	6	NE	9	NE	NE		NE	NE			
	20	-19.77 ( 4.48)	26	-10.75 ( 3.94)	-9.02 (-21.0, 2.99)	0.137	-0.44 (-1.03, 0.15)				
	4	NE	3	NE	NE		NE				
	4	NE	7	NE	NE		NE				
	26	-2.60 ( 4.57)	22	-8.76 ( 4.95)	6.15 (-7.35,19.65)	0.365	0.26 (-0.31, 0.83)				
	Time from first diagnosis to randomisation										
	28	-11.23 ( 4.44)	32	-14.65 ( 4.15)	3.42 (-7.90,14.74)	0.547	0.14 (-0.36, 0.65)	NE			
	14	NE	17	NE	NE		NE				
	18	-4.21 ( 5.60)	17	-7.35 ( 5.68)	3.14 (-12.9,19.19)	0.693	0.13 (-0.53, 0.79)				

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Financial Difficulties	Age								
	< 75 years	38	-6.96 ( 2.75)	45	-6.14 ( 2.64)	-0.81 (-7.95, 6.32)	0.821	-0.05 (-0.48, 0.39)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	33	-5.02 ( 3.07)	42	-5.04 ( 2.91)	0.02 (-7.35, 7.39)	0.996	0.00 (-0.45, 0.46)	NE
	female	24	NE	26	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	54	-4.49 ( 2.49)	65	-0.61 ( 2.29)	-3.88 (-10.1, 2.29)	0.216	-0.21 (-0.57, 0.15)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	24	-2.88 ( 4.21)	29	-1.10 ( 4.00)	-1.78 (-11.8, 8.24)	0.723	-0.08 (-0.62, 0.46)	0.407
	no	33	-6.66 ( 2.73)	39	0.21 ( 2.54)	-6.87 (-14.0, 0.25)	0.059	-0.43 (-0.90, 0.04)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	50	-3.24 ( 2.37)	55	-0.11 ( 2.27)	-3.14 (-8.99, 2.71)	0.289	-0.19 (-0.57, 0.20)	
	Any B-Symptom								
	yes	25	-4.66 ( 4.40)	30	-0.78 ( 4.22)	-3.88 (-14.5, 6.74)	0.466	-0.17 (-0.70, 0.36)	NE
	no	32	NE	38	NE	NE		NE	
	Race Group 2								
	white	51	-5.20 ( 2.60)	64	-0.93 ( 2.38)	-4.27 (-10.8, 2.24)	0.196	-0.22 (-0.59, 0.14)	NE
TLS risk category									
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	40	-7.15 ( 2.99)	49	-1.06 ( 2.74)	-6.09 (-13.5, 1.32)	0.106	-0.32 (-0.74, 0.10)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	49	-4.49 ( 2.49)	55	-0.89 ( 2.42)	-3.60 (-10.1, 2.88)	0.273	-0.20 (-0.59, 0.18)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	-3.50 ( 3.48)	36	3.93 ( 3.37)	-7.43 (-16.5, 1.60)	0.105	-0.35 (-0.81, 0.11)	NE	
>= 70 mL/min	18	NE	32	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	NE
	Del (13q)	38	NE	35	NE	NE		NE	NE
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	33	NE	31	NE	NE		NE	NE
	> 3.5 mg/L	24	NE	35	NE	NE		NE	NE
	ECOG Performance Status								
	0	19	NE	36	NE	NE		NE	NE
	1	31	NE	21	NE	NE		NE	NE
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	NE
	Binet Stage								
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE
	Stage B	20	NE	19	NE	NE		NE	NE
Stage C	25	NE	31	NE	NE		NE	NE	
Region									
Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE	NE	
Central and Eastern Europe	20	NE	27	NE	NE		NE	NE	
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	NE	
Western Europe	24	NE	22	NE	NE		NE	NE	
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	27	NE	32	NE	NE		NE	NE	
>=3 and <6 years	14	NE	18	NE	NE		NE	NE	
>= 6 years	16	NE	17	NE	NE		NE	NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Insomnia	Age								0.836
	< 75 years	40	-10.59 ( 4.28)	44	-10.87 ( 4.07)	0.29 (-10.6,11.17)	0.958	0.01 (-0.42, 0.44)	
	>= 75 years	19	1.86 ( 6.76)	23	-0.59 ( 6.10)	2.45 (-15.7,20.58)	0.785	0.08 (-0.53, 0.69)	
	Gender								0.046
	male	35	1.68 ( 4.45)	41	-9.51 ( 4.24)	11.19 ( 0.56,21.82)	0.039	0.41 (-0.04, 0.87)	
	female	24	-6.35 ( 6.07)	26	1.69 ( 5.56)	-8.04 (-24.2, 8.08)	0.320	-0.27 (-0.83, 0.28)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	
	no	56	-4.32 ( 3.70)	64	-8.31 ( 3.43)	3.99 (-5.38,13.35)	0.401	0.14 (-0.22, 0.50)	
	B-Symptom Night Sweat								0.370
	yes	25	3.75 ( 6.21)	29	-3.68 ( 5.80)	7.43 (-7.32,22.18)	0.316	0.24 (-0.30, 0.77)	
	no	34	-7.70 ( 4.60)	38	-6.69 ( 4.25)	-1.01 (-12.7,10.73)	0.865	-0.04 (-0.50, 0.43)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	
	no	52	-0.10 ( 3.93)	54	-5.11 ( 3.80)	5.01 (-4.94,14.96)	0.320	0.18 (-0.20, 0.56)	
	Any B-Symptom								0.594
	yes	26	-0.60 ( 6.20)	30	-6.15 ( 5.85)	5.55 (-8.86,19.95)	0.443	0.17 (-0.35, 0.70)	
	no	33	-5.65 ( 4.68)	37	-6.25 ( 4.28)	0.60 (-11.1,12.33)	0.919	0.02 (-0.45, 0.49)	
	Race Group 2								NE
white	53	-5.19 ( 3.81)	63	-8.36 ( 3.50)	3.17 (-6.54,12.88)	0.519	0.11 (-0.25, 0.48)		
TLS risk category								NE	
low	14	NE	12	NE	NE		NE		
medium	41	-2.56 ( 4.26)	48	-5.23 ( 3.94)	2.67 (-8.27,13.61)	0.629	0.10 (-0.32, 0.51)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score								NE	
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE		
> 6	51	-6.00 ( 3.90)	54	-7.10 ( 3.79)	1.09 (-9.12,11.31)	0.832	0.04 (-0.34, 0.42)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.973	
< 70 mL/min	37	-4.25 ( 4.53)	36	-9.22 ( 4.40)	4.97 (-6.94,16.87)	0.408	0.18 (-0.28, 0.64)		
>= 70 mL/min	21	0.04 ( 5.75)	31	-5.25 ( 5.07)	5.29 (-9.51,20.09)	0.476	0.19 (-0.37, 0.74)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	NE	
	Del (13q)	40	0.90 ( 4.91)	34	-3.95 ( 5.23)	4.85 (-7.61,17.31)	0.441	0.16 (-0.30, 0.61)		
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	35	2.28 ( 5.02)	30	-1.89 ( 5.11)	4.17 (-9.38,17.72)	0.541	0.14 (-0.35, 0.63)	0.382	
	> 3.5 mg/L	24	-10.89 ( 5.44)	35	-6.66 ( 4.51)	-4.23 (-17.9, 9.40)	0.536	-0.16 (-0.68, 0.36)		
	ECOG Performance Status									
	0	21	1.23 ( 6.29)	36	-6.65 ( 4.96)	7.88 (-7.77,23.52)	0.317	0.26 (-0.28, 0.80)	NE	
	1	31	0.24 ( 4.92)	20	2.57 ( 5.67)	-2.33 (-16.7,12.02)	0.745	-0.09 (-0.65, 0.48)		
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
	Stage B	20	-2.84 ( 5.71)	19	-6.81 ( 5.65)	3.97 (-10.6,18.51)	0.584	0.15 (-0.47, 0.78)		
	Stage C	27	2.07 ( 5.98)	30	-1.03 ( 5.88)	3.10 (-13.0,19.21)	0.701	0.10 (-0.42, 0.62)		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
	Central and Eastern Europe	20	-10.60 ( 4.92)	26	-12.78 ( 4.33)	2.17 (-11.0,15.36)	0.741	0.10 (-0.49, 0.68)		
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	NE		
Western Europe	25	-1.57 ( 5.08)	22	-7.03 ( 5.46)	5.47 (-9.50,20.44)	0.467	0.21 (-0.36, 0.79)			
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	28	-2.88 ( 4.71)	32	-8.52 ( 4.42)	5.64 (-6.19,17.47)	0.343	0.22 (-0.29, 0.73)	NE		
>=3 and <6 years	13	NE	17	NE	NE		NE			
>= 6 years	18	3.69 ( 7.99)	17	-4.30 ( 8.17)	8.00 (-14.9,30.87)	0.481	0.23 (-0.43, 0.90)			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Nausea And Vomiting	Age								
	< 75 years	41	0.29 ( 2.16)	44	-1.61 ( 2.09)	1.90 (-4.05, 7.86)	0.527	0.14 (-0.29, 0.56)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	NE	41	NE	NE		NE	NE
	female	24	2.18 ( 2.94)	26	-2.12 ( 2.81)	4.30 (-3.89,12.50)	0.296	0.29 (-0.26, 0.85)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	1.79 ( 1.86)	64	-2.54 ( 1.75)	4.33 (-0.65, 9.31)	0.087	0.31 (-0.05, 0.67)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	15.16 ( 3.87)	29	3.09 ( 3.64)	12.07 ( 1.44,22.70)	0.027	0.61 ( 0.06, 1.16)	0.045
	no	35	-1.99 ( 1.09)	38	-3.08 ( 1.04)	1.08 (-1.85, 4.02)	0.464	0.17 (-0.29, 0.63)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	1.64 ( 1.85)	54	-2.28 ( 1.82)	3.92 (-1.15, 8.99)	0.128	0.29 (-0.09, 0.67)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	14.46 ( 3.73)	30	4.22 ( 3.53)	10.24 (-0.00,20.48)	0.050	0.53 (-0.01, 1.06)	0.094
	no	34	-2.21 ( 1.09)	37	-3.55 ( 1.03)	1.34 (-1.59, 4.26)	0.365	0.21 (-0.26, 0.68)	
	Race Group 2								
white	54	2.12 ( 1.94)	63	-2.60 ( 1.80)	4.72 (-0.45, 9.89)	0.073	0.33 (-0.04, 0.69)	NE	
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	1.62 ( 2.12)	48	-2.14 ( 1.99)	3.77 (-1.96, 9.50)	0.195	0.27 (-0.14, 0.69)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	3.02 ( 2.04)	54	-1.42 ( 2.00)	4.44 (-1.18,10.06)	0.120	0.30 (-0.08, 0.68)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	1.31 ( 1.95)	36	-3.31 ( 1.95)	4.62 (-0.78,10.02)	0.092	0.39 (-0.07, 0.85)	0.704	
>= 70 mL/min	21	4.81 ( 3.66)	31	-1.88 ( 3.05)	6.69 (-2.84,16.22)	0.164	0.39 (-0.17, 0.95)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
	Del (11q)	6	NE	10	NE	NE		NE	NE	
	Trisomy 12	9	NE	17	NE	NE		NE	NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	41	NE	34	NE	NE		NE	NE	
	Del (13q)									
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	35	NE	30	NE	NE		NE	NE	
	> 3.5 mg/L	25	-0.27 ( 2.14)	35	-3.82 ( 1.80)	3.56 (-2.01, 9.12)	0.206	0.33 (-0.19, 0.85)	NE	
	ECOG Performance Status									
	0	21	NE	36	NE	NE		NE	NE	
	1	32	NE	20	NE	NE		NE	NE	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	NE	
	Binet Stage									
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
Stage B	20	NE	19	NE	NE		NE	NE		
Stage C	28	NE	30	NE	NE		NE	NE		
Region										
Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE	NE		
Central and Eastern Europe	20	NE	26	NE	NE		NE	NE		
Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	NE		
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE	NE		
Western Europe	26	NE	22	NE	NE		NE	NE		
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	28	-0.41 ( 2.66)	32	-6.39 ( 2.43)	5.99 (-1.23,13.21)	0.102	0.43 (-0.09, 0.94)	NE		
>=3 and <6 years	14	NE	17	NE	NE		NE	NE		
>= 6 years	18	NE	17	NE	NE		NE	NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Pain	Age								
	< 75 years	41	-2.92 ( 3.34)	44	-7.11 ( 3.22)	4.19 (-4.57,12.95)	0.344	0.19 (-0.23, 0.62)	NE
	>= 75 years	19	NE	23	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	-1.69 ( 3.52)	41	-9.88 ( 3.34)	8.20 (-0.55,16.94)	0.066	0.38 (-0.07, 0.83)	0.261
	female	24	5.57 ( 5.08)	26	6.24 ( 4.53)	-0.67 (-13.9,12.53)	0.919	-0.03 (-0.58, 0.53)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	2.12 ( 2.99)	64	-4.35 ( 2.79)	6.48 (-1.14,14.09)	0.095	0.29 (-0.07, 0.65)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	5.45 ( 5.83)	29	-2.51 ( 5.55)	7.95 (-6.32,22.23)	0.268	0.27 (-0.27, 0.80)	0.633
	no	35	-0.04 ( 3.40)	38	-4.03 ( 3.16)	3.99 (-4.55,12.54)	0.355	0.20 (-0.26, 0.66)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	1.33 ( 3.12)	54	-3.93 ( 3.03)	5.26 (-2.62,13.14)	0.188	0.23 (-0.15, 0.61)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	3.58 ( 5.79)	30	-2.40 ( 5.57)	5.98 (-8.37,20.32)	0.407	0.20 (-0.33, 0.72)	0.939
no	34	-0.21 ( 3.37)	37	-5.56 ( 3.10)	5.34 (-3.02,13.71)	0.207	0.27 (-0.19, 0.74)		
Race Group 2									
white	54	1.74 ( 3.08)	63	-4.03 ( 2.84)	5.76 (-2.11,13.63)	0.150	0.25 (-0.11, 0.62)	NE	
TLS risk category									
low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	42	2.32 ( 3.43)	48	-3.25 ( 3.19)	5.57 (-3.25,14.39)	0.213	0.25 (-0.17, 0.66)		
high	4	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE	
> 6	52	-0.40 ( 2.99)	54	-3.34 ( 2.93)	2.94 (-4.95,10.82)	0.462	0.14 (-0.25, 0.52)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	38	2.79 ( 3.72)	36	-2.05 ( 3.62)	4.84 (-4.90,14.57)	0.326	0.21 (-0.24, 0.67)	0.806	
>= 70 mL/min	21	-0.36 ( 5.28)	31	-7.23 ( 4.75)	6.87 (-6.60,20.34)	0.310	0.26 (-0.29, 0.82)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Pain	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	17	NE	NE		NE	NE	
	Del (13q)	41	2.97 ( 4.01)	34	-2.46 ( 4.32)	5.42 (-5.30,16.15)	0.317	0.21 (-0.24, 0.67)		
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	35	1.85 ( 4.20)	30	-1.80 ( 4.30)	3.65 (-7.81,15.11)	0.527	0.15 (-0.34, 0.64)	0.962	
	> 3.5 mg/L	25	-2.92 ( 4.10)	35	-6.20 ( 3.44)	3.28 (-6.99,13.56)	0.525	0.16 (-0.36, 0.67)		
	ECOG Performance Status									
	0	21	10.66 ( 5.17)	36	-3.08 ( 4.09)	13.74 ( 0.83,26.65)	0.037	0.56 ( 0.01, 1.11)	NE	
	1	32	-1.83 ( 3.62)	20	3.01 ( 4.33)	-4.85 (-16.0, 6.31)	0.387	-0.24 (-0.80, 0.32)		
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
	Stage A	12	NE	18	NE	NE		NE	NE	
	Stage B	20	1.60 ( 4.71)	19	4.90 ( 4.74)	-3.30 (-16.5, 9.88)	0.615	-0.15 (-0.78, 0.47)		
	Stage C	28	6.06 ( 4.92)	30	-2.33 ( 4.91)	8.39 (-4.89,21.68)	0.211	0.31 (-0.21, 0.83)		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
	Central and Eastern Europe	20	-1.85 ( 4.08)	26	-1.69 ( 3.57)	-0.16 (-11.1,10.76)	0.977	-0.01 (-0.59, 0.57)		
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE			
Western Europe	26	1.42 ( 5.41)	22	-8.06 ( 5.85)	9.48 (-6.49,25.44)	0.239	0.34 (-0.23, 0.91)			
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	28	1.20 ( 4.31)	32	-6.10 ( 3.97)	7.30 (-3.88,18.48)	0.196	0.32 (-0.19, 0.83)	NE		
>=3 and <6 years	14	-19.39 ( 5.83)	17	-8.40 ( 5.60)	-10.99 (-27.4, 5.38)	0.179	-0.48 (-1.19, 0.24)			
>= 6 years	18	NE	17	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Global Health Status/QoL	Number of subjects with events, n (%)	45 ( 67.2)	44 ( 60.3)
	Number of censored subjects, n (%)	22 ( 32.8)	29 ( 39.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.1, 2.1)	1.3 ( 1.1, 2.1)
	Median (95% CI)	3.8 ( 2.3, 8.8)	5.8 ( 2.3, 40.9)
	75%-ile (95% CI)	NE ( 8.8, NE )	NE (40.9, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	39.82 (27.80, 51.85)	48.10 (36.45, 59.74)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	36.51 (24.64, 48.38)	42.27 (30.71, 53.82)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	33.10 (21.44, 44.77)	42.27 (30.71, 53.82)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	33.10 (21.44, 44.77)	40.64 (29.10, 52.18)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	31.04 (19.42, 42.65)	40.64 (29.10, 52.18)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.208	
	95% CI	0.776, 1.880	
	p-value	0.3889	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.180		
95% CI	0.778, 1.790		
p-value	0.4290		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Physical Functioning	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 40.3)	41 ( 56.2)
	Number of censored subjects, n (%)	40 ( 59.7)	32 ( 43.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.9 ( 1.9, 9.0)	1.7 ( 1.0, 2.1)
	Median (95% CI)	NE (10.3, NE)	8.3 ( 2.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	64.42 (52.73, 76.12)	53.67 (42.06, 65.28)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.12 (49.16, 73.08)	47.87 (36.20, 59.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	59.42 (47.34, 71.50)	46.22 (34.51, 57.92)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	57.67 (45.47, 69.87)	42.78 (31.02, 54.54)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	57.67 (45.47, 69.87)	42.78 (31.02, 54.54)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.662	
	95% CI	0.394, 1.113	
	p-value	0.1286	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.615		
95% CI	0.378, 1.001		
p-value	0.0509		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Role Functioning	Number of subjects with events, n (%)	37 ( 55.2)	37 ( 50.7)
	Number of censored subjects, n (%)	30 ( 44.8)	36 ( 49.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.4 ( 1.1, 2.0)	1.8 ( 1.1, 2.4)
	Median (95% CI)	4.9 ( 2.2, NE )	6.9 ( 2.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	49.84 (37.71, 61.97)	52.23 (40.60, 63.86)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	46.57 (34.42, 58.72)	47.88 (36.22, 59.54)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	43.18 (31.03, 55.32)	47.88 (36.22, 59.54)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	43.18 (31.03, 55.32)	47.88 (36.22, 59.54)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.18 (31.03, 55.32)	47.88 (36.22, 59.54)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.257	
	95% CI	0.778, 2.031	
	p-value	0.3230	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.122	
	95% CI	0.711, 1.771	
	p-value	0.6115	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Emotional Functioning	Number of subjects with events, n (%)	34 ( 50.7)	40 ( 54.8)
	Number of censored subjects, n (%)	33 ( 49.3)	33 ( 45.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 2.1)	1.8 ( 1.0, 2.2)
	Median (95% CI)	17.4 ( 2.3, NE )	5.6 ( 2.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	51.78 (39.74, 63.82)	47.48 (35.78, 59.17)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	51.78 (39.74, 63.82)	44.55 (32.90, 56.21)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	48.64 (36.57, 60.72)	44.55 (32.90, 56.21)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	48.64 (36.57, 60.72)	44.55 (32.90, 56.21)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.64 (36.57, 60.72)	42.84 (31.16, 54.52)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.878	
	95% CI	0.546, 1.412	
p-value	0.6422		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.898		
95% CI	0.568, 1.419		
p-value	0.6498		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Cognitive Functioning	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 40.3)	33 ( 45.2)
	Number of censored subjects, n (%)	40 ( 59.7)	40 ( 54.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.2 ( 1.2, 6.9)	1.4 ( 1.1, 4.9)
	Median (95% CI)	NE ( 8.2, NE )	40.6 ( 6.7, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	66.43 (54.96, 77.90)	63.15 (51.87, 74.43)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	59.79 (47.76, 71.82)	57.20 (45.57, 68.83)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	59.79 (47.76, 71.82)	55.61 (43.90, 67.33)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	59.79 (47.76, 71.82)	53.93 (42.11, 65.75)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	58.03 (45.87, 70.19)	53.93 (42.11, 65.75)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.850	
	95% CI	0.495, 1.460	
	p-value	0.5834	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.831		
95% CI	0.500, 1.382		
p-value	0.4781		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Social Functioning	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 44.8)	24 ( 32.9)
	Number of censored subjects, n (%)	37 ( 55.2)	49 ( 67.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.1, 4.7)	2.8 ( 1.4, NE )
	Median (95% CI)	NE ( 4.7, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.74 (49.91, 73.57)	68.38 (57.44, 79.32)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	55.24 (43.06, 67.42)	68.38 (57.44, 79.32)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	53.61 (41.38, 65.84)	65.27 (54.01, 76.53)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	53.61 (41.38, 65.84)	65.27 (54.01, 76.53)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.61 (41.38, 65.84)	65.27 (54.01, 76.53)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.524	
	95% CI	0.877, 2.648	
	p-value	0.1234	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.418		
95% CI	0.828, 2.426		
p-value	0.1945		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Appetite Loss	Number of subjects with events, n (%)	17 ( 25.4)	18 ( 24.7)
	Number of censored subjects, n (%)	50 ( 74.6)	55 ( 75.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	17.4 ( 1.6, NE )	3.9 ( 1.4, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	75.69 (65.30, 86.07)	74.57 (64.41, 84.73)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	75.69 (65.30, 86.07)	74.57 (64.41, 84.73)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	74.00 (63.34, 84.67)	74.57 (64.41, 84.73)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	74.00 (63.34, 84.67)	74.57 (64.41, 84.73)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	74.00 (63.34, 84.67)	74.57 (64.41, 84.73)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.005	
	95% CI	0.505, 2.003	
p-value	0.9287		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.984		
95% CI	0.507, 1.909		
p-value	0.9703		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Constipation	Number of subjects with events, n (%)	19 ( 28.4)	16 ( 21.9)
	Number of censored subjects, n (%)	48 ( 71.6)	57 ( 78.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.7 ( 2.0, NE )	NE ( 3.0, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	73.21 (62.29, 84.14)	78.40 (68.72, 88.09)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	69.81 (58.42, 81.20)	76.92 (66.99, 86.85)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	69.81 (58.42, 81.20)	76.92 (66.99, 86.85)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	69.81 (58.42, 81.20)	76.92 (66.99, 86.85)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	69.81 (58.42, 81.20)	76.92 (66.99, 86.85)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.385	
	95% CI	0.672, 2.853	
p-value	0.3758		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.303		
95% CI	0.670, 2.534		
p-value	0.4359		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.9)	19 ( 26.0)
	Number of censored subjects, n (%)	57 ( 85.1)	54 ( 74.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	4.9 ( 1.3, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	87.66 (79.65, 95.68)	74.53 (64.35, 84.70)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	86.04 (77.56, 94.51)	73.07 (62.70, 83.43)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	84.38 (75.47, 93.29)	73.07 (62.70, 83.43)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	84.38 (75.47, 93.29)	73.07 (62.70, 83.43)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	84.38 (75.47, 93.29)	73.07 (62.70, 83.43)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.580	
	95% CI	0.262, 1.283	
	p-value	0.1738	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.518		
95% CI	0.241, 1.115		
p-value	0.0870		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	26 ( 38.8)	29 ( 39.7)
	Number of censored subjects, n (%)	41 ( 61.2)	44 ( 60.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.0 ( 1.2, 9.4)	2.1 ( 1.5, 5.7)
	Median (95% CI)	NE (25.6, NE )	NE (12.0, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	63.53 (51.88, 75.19)	62.69 (51.53, 73.84)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.94 (50.17, 73.72)	61.30 (50.06, 72.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	61.94 (50.17, 73.72)	59.90 (48.60, 71.21)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	61.94 (50.17, 73.72)	59.90 (48.60, 71.21)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	60.22 (48.31, 72.14)	59.90 (48.60, 71.21)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.979	
	95% CI	0.558, 1.716	
	p-value	0.9586	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.014	
	95% CI	0.597, 1.723	
	p-value	0.9585	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	55 ( 82.1)	52 ( 71.2)
	Number of censored subjects, n (%)	12 ( 17.9)	21 ( 28.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.4)	1.1 ( 1.0, 1.5)
	Median (95% CI)	2.1 ( 1.5, 2.9)	2.4 ( 1.9, 5.8)
	75%-ile (95% CI)	10.0 ( 3.2, 40.3)	NE ( 5.8, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	29.81 (18.66, 40.97)	36.10 (24.84, 47.37)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	20.40 (10.54, 30.25)	25.99 (15.69, 36.30)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	18.83 (9.265, 28.39)	25.99 (15.69, 36.30)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	18.83 (9.265, 28.39)	25.99 (15.69, 36.30)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	16.95 (7.654, 26.24)	25.99 (15.69, 36.30)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.234	
	95% CI	0.810, 1.880	
	p-value	0.2965	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.203		
95% CI	0.823, 1.759		
p-value	0.3271		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Financial Difficulties	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.9)	17 ( 23.3)
	Number of censored subjects, n (%)	55 ( 82.1)	56 ( 76.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( 2.8, NE )	NE ( 1.9, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	77.35 (67.58, 87.12)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	75.89 (65.89, 85.89)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	75.89 (65.89, 85.89)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	75.89 (65.89, 85.89)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	81.72 (72.35, 91.08)	75.89 (65.89, 85.89)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.738	
	95% CI	0.349, 1.561	
p-value	0.4352		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.742		
95% CI	0.354, 1.553		
p-value	0.4280		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	35 ( 52.2)	36 ( 49.3)
	Number of censored subjects, n (%)	32 ( 47.8)	37 ( 50.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.3, 3.9)	1.2 ( 1.0, 2.1)
	Median (95% CI)	7.6 ( 3.9, NE )	7.4 ( 2.2, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	54.63 (42.37, 66.89)	50.45 (38.76, 62.14)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	44.74 (32.41, 57.07)	49.01 (37.31, 60.70)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.74 (32.41, 57.07)	49.01 (37.31, 60.70)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.74 (32.41, 57.07)	49.01 (37.31, 60.70)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	44.74 (32.41, 57.07)	49.01 (37.31, 60.70)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.012	
	95% CI	0.617, 1.659	
	p-value	0.8834	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.990		
95% CI	0.622, 1.577		
p-value	0.9910		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Nausea And Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.9)	10 ( 13.7)
	Number of censored subjects, n (%)	55 ( 82.1)	63 ( 86.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( 2.5, NE )	NE ( NE , NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	81.83 (72.52, 91.14)	85.91 (77.82, 94.01)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.193	
	95% CI	0.480, 2.965	
	p-value	0.6863	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.290		
95% CI	0.557, 2.985		
p-value	0.5482		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Pain	Number of subjects with events, n (%)	29 ( 43.3)	37 ( 50.7)
	Number of censored subjects, n (%)	38 ( 56.7)	36 ( 49.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 3.7)	1.2 ( 1.0, 2.0)
	Median (95% CI)	NE ( 5.3, NE )	7.6 ( 2.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	60.30 (48.40, 72.20)	50.45 (38.76, 62.15)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	57.00 (44.90, 69.09)	48.97 (37.26, 60.68)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	55.27 (43.07, 67.46)	47.44 (35.72, 59.16)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	55.27 (43.07, 67.46)	47.44 (35.72, 59.16)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	55.27 (43.07, 67.46)	47.44 (35.72, 59.16)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.754	
	95% CI	0.451, 1.261	
p-value	0.2792		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.768		
95% CI	0.473, 1.250		
p-value	0.2885		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoI	Age							
	< 75 years	35/ 46 ( 76.1)	2.7 ( 2.0, 5.1)	29/ 49 ( 59.2)	2.8 ( 1.9, NE )	1.31 (0.80, 2.15)	0.2734	0.3143
>= 75 years	10/ 21 ( 47.6)	28.7 ( 4.4, NE )	15/ 24 ( 62.5)	8.6 ( 3.0, NE )	0.88 (0.39, 1.98)	0.7510		
	Gender							
	male	26/ 41 ( 63.4)	4.0 ( 2.1, 35.3)	26/ 46 ( 56.5)	6.6 ( 2.3, NE )	1.20 (0.70, 2.07)	0.5177	0.8352
female	19/ 26 ( 73.1)	3.8 ( 2.0, 12.2)	18/ 27 ( 66.7)	5.1 ( 1.8, 31.3)	1.14 (0.60, 2.18)	0.6711		
	B-Symptom Fever							
	yes	4/ 4 (100.0)	2.5 ( 1.0, 35.3)	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9837
no	41/ 63 ( 65.1)	3.8 ( 2.3, 8.8)	44/ 70 ( 62.9)	5.3 ( 2.3, 31.3)	1.07 (0.70, 1.63)	0.7596		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	19/ 28 ( 67.9)	3.0 ( 1.9, 35.3)	19/ 30 ( 63.3)	2.1 ( 1.1, NE )	0.92 (0.49, 1.74)	0.8316	0.3631
no	26/ 39 ( 66.7)	4.0 ( 2.3, 16.3)	25/ 43 ( 58.1)	9.7 ( 5.3, NE )	1.40 (0.81, 2.42)	0.2301		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 9 ( 77.8)	3.7 ( 1.3, 16.3)	8/ 13 ( 61.5)	5.1 ( 1.0, 40.9)	1.31 (0.45, 3.76)	0.5859	0.9511
no	38/ 58 ( 65.5)	3.8 ( 2.3, 12.2)	36/ 60 ( 60.0)	6.0 ( 2.3, NE )	1.18 (0.75, 1.86)	0.4822		
	Race Group 2							
	white	39/ 59 ( 66.1)	3.8 ( 2.1, 7.4)	43/ 68 ( 63.2)	5.3 ( 2.1, 22.3)	1.05 (0.68, 1.62)	0.8187	NE
	TLS risk category							
	low	7/ 14 ( 50.0)	7.4 ( 2.5, NE )	7/ 12 ( 58.3)	5.3 ( 2.4, NE )	0.78 (0.27, 2.23)	0.6562	0.3775
	medium	36/ 48 ( 75.0)	2.9 ( 2.0, 5.8)	32/ 53 ( 60.4)	8.1 ( 2.1, 40.9)	1.39 (0.87, 2.25)	0.1685	
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	5/ 8 ( 62.5)	2.3 ( 1.2, NE )	0.47 (0.09, 2.45)	0.3607		
	CIRS-Score							
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.0, NE )	8/ 16 ( 50.0)	40.9 ( 2.4, NE )	0.60 (0.16, 2.28)	0.4495	0.2537
> 6	42/ 57 ( 73.7)	3.0 ( 2.1, 5.3)	36/ 57 ( 63.2)	5.3 ( 2.1, 31.3)	1.25 (0.80, 1.96)	0.3096		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	4.4 ( 2.1, 35.3)	25/ 40 ( 62.5)	5.8 ( 2.8, 40.9)	1.08 (0.62, 1.87)	0.7911	0.5420
	>= 70 mL/min	18/ 25 ( 72.0)	2.5 ( 1.9, 5.1)	19/ 33 ( 57.6)	7.4 ( 1.2, NE )	1.30 (0.68, 2.49)	0.4156	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.5850
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	5/ 7 ( 71.4)	2.4 ( 1.9, NE )	1.00 ( 0.19, 5.18)	0.9967	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	5.3 ( 1.1, NE )	5/ 11 ( 45.5)	40.9 ( 2.8, NE )	1.55 ( 0.41, 5.81)	0.5003	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	4.4 ( 1.3, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	1.77 ( 0.64, 4.92)	0.2486	
	Del (13q)	32/ 46 ( 69.6)	3.0 ( 2.1, 8.8)	26/ 37 ( 70.3)	2.9 ( 1.2, 9.7)	0.88 ( 0.52, 1.48)	0.6471	
	Serum beta2-microglobulin							0.5165
	<= 3.5 mg/L	26/ 38 ( 68.4)	3.8 ( 2.5, 5.8)	21/ 32 ( 65.6)	3.0 ( 1.8, 31.3)	1.04 ( 0.59, 1.86)	0.8754	
	> 3.5 mg/L	19/ 28 ( 67.9)	2.1 ( 1.9, 35.3)	22/ 39 ( 56.4)	5.8 ( 2.3, NE )	1.39 ( 0.75, 2.57)	0.2911	
	ECOG Performance Status							0.1068
	0	13/ 24 ( 54.2)	8.8 ( 2.5, NE )	21/ 38 ( 55.3)	22.3 ( 5.8, NE )	1.05 ( 0.52, 2.09)	0.9032	
	1	26/ 35 ( 74.3)	2.9 ( 1.9, 5.3)	13/ 24 ( 54.2)	2.6 ( 1.8, NE )	1.46 ( 0.75, 2.86)	0.2608	
	>=2	6/ 8 ( 75.0)	2.5 ( 1.0, NE )	10/ 11 ( 90.9)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.45 ( 0.16, 1.28)	0.1520	
	Binet Stage							0.3664
	Stage A	11/ 13 ( 84.6)	1.9 ( 1.0, 3.7)	11/ 19 ( 57.9)	9.7 ( 1.2, NE )	1.87 ( 0.80, 4.36)	0.1369	
	Stage B	15/ 22 ( 68.2)	3.0 ( 1.9, 7.4)	13/ 21 ( 61.9)	2.8 ( 1.2, NE )	1.00 ( 0.47, 2.10)	0.9914	
	Stage C	19/ 32 ( 59.4)	8.8 ( 2.5, 35.3)	20/ 33 ( 60.6)	7.4 ( 2.4, NE )	1.04 ( 0.55, 1.96)	0.8964	
	Region							0.9020
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	35.3 ( 2.0, NE )	6/ 9 ( 66.7)	22.3 ( 1.0, NE )	0.54 ( 0.13, 2.20)	0.3845	
	Central and Eastern Europe	16/ 20 ( 80.0)	2.9 ( 1.0, 7.4)	18/ 27 ( 66.7)	2.1 ( 1.2, 40.9)	1.34 ( 0.67, 2.65)	0.3690	
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	1.2 ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.2 ( 1.1, NE )	1.07 ( 0.17, 6.53)	0.9319	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	4/ 8 ( 50.0)	6.0 ( 1.8, NE )	0.93 ( 0.17, 5.13)	0.9377	
	Western Europe	21/ 33 ( 63.6)	3.8 ( 2.5, 16.3)	14/ 26 ( 53.8)	9.0 ( 2.9, NE )	1.33 ( 0.68, 2.63)	0.4029	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.0459
	< 3 years	15/ 28 ( 53.6)	3.8 ( 2.0, NE )	22/ 35 ( 62.9)	2.4 ( 1.1, NE )	0.72 ( 0.38, 1.40)	0.3414	
	>=3 and <6 years	15/ 17 ( 88.2)	3.0 ( 1.0, 4.4)	10/ 18 ( 55.6)	31.3 ( 3.0, NE )	3.16 ( 1.31, 7.60)	0.0073	
	>= 6 years	15/ 22 ( 68.2)	5.8 ( 2.1, 35.3)	12/ 19 ( 63.2)	6.0 ( 2.1, NE )	1.05 ( 0.49, 2.24)	0.9031	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Age							0.8166
	< 75 years	18/ 46 ( 39.1)	NE (14.0, NE )	26/ 49 ( 53.1)	8.5 ( 2.8, NE )	0.60 (0.33, 1.10)	0.0942	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 2.9, NE )	15/ 24 ( 62.5)	5.4 ( 2.1, NE )	0.67 (0.29, 1.52)	0.3443	
	Gender							0.1173
	male	16/ 41 ( 39.0)	NE ( 3.8, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 6.7, NE )	0.83 (0.43, 1.60)	0.5841	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 9.0, NE )	20/ 27 ( 74.1)	2.1 ( 1.0, 7.2)	0.39 (0.19, 0.82)	0.0117	
	B-Symptom Fever							0.1715
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.3 ( 1.0, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	2.54 (0.26, 24.6)	0.4038	
	no	24/ 63 ( 38.1)	NE (14.0, NE )	40/ 70 ( 57.1)	8.3 ( 2.6, NE )	0.56 (0.34, 0.93)	0.0238	
	B-Symptom Night Sweat							0.3728
	yes	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.5, NE )	21/ 30 ( 70.0)	2.0 ( 1.0, 8.3)	0.51 (0.25, 1.01)	0.0546	
	no	14/ 39 ( 35.9)	NE (14.0, NE )	20/ 43 ( 46.5)	31.3 ( 5.7, NE )	0.72 (0.36, 1.42)	0.3411	
	B-Symptom Weight Loss							0.7707
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	8/ 13 ( 61.5)	5.1 ( 1.0, NE )	0.54 (0.16, 1.81)	0.3254	
	no	23/ 58 ( 39.7)	NE ( 9.0, NE )	33/ 60 ( 55.0)	8.5 ( 2.8, NE )	0.64 (0.37, 1.08)	0.0954	
Race Group 2							NE	
white	23/ 59 ( 39.0)	NE (14.0, NE )	40/ 68 ( 58.8)	7.2 ( 2.1, 31.3)	0.53 (0.32, 0.88)	0.0140		
TLS risk category							0.0622	
low	4/ 14 ( 28.6)	NE (10.3, NE )	10/ 12 ( 83.3)	1.8 ( 1.0, 5.1)	0.19 (0.06, 0.60)	0.0019		
medium	21/ 48 ( 43.8)	NE ( 3.4, NE )	29/ 53 ( 54.7)	8.5 ( 2.6, NE )	0.71 (0.41, 1.25)	0.2463		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (19.4, NE )	1.75 (0.25, 12.4)	0.5720		
CIRS-Score							0.4246	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.2, NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 8.5, NE )	1.00 (0.24, 4.20)	0.9904		
> 6	24/ 57 ( 42.1)	NE ( 4.2, NE )	36/ 57 ( 63.2)	5.1 ( 2.1, 22.1)	0.54 (0.32, 0.90)	0.0173		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8865	
< 70 mL/min	16/ 41 ( 39.0)	NE (10.3, NE )	21/ 40 ( 52.5)	17.3 ( 2.1, NE )	0.65 (0.34, 1.25)	0.1983		
>= 70 mL/min	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 2.5, NE )	20/ 33 ( 60.6)	7.0 ( 1.9, NE )	0.61 (0.29, 1.27)	0.1847		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.9459
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	17.3 ( 1.3, NE )	0.42 ( 0.05, 3.74)	0.4198	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 10.3, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 2.1, NE )	0.76 ( 0.18, 3.21)	0.7066	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 2.3, NE )	11/ 18 ( 61.1)	6.7 ( 2.1, NE )	0.57 ( 0.18, 1.78)	0.3332	
	Del (13q)	19/ 46 ( 41.3)	NE ( 3.4, NE )	21/ 37 ( 56.8)	7.2 ( 2.0, NE )	0.58 ( 0.31, 1.09)	0.0972	
	Serum beta2-microglobulin							0.0556
	<= 3.5 mg/L	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 9.0, NE )	23/ 32 ( 71.9)	2.8 ( 2.0, 17.3)	0.35 ( 0.18, 0.68)	0.0013	
	> 3.5 mg/L	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	18/ 39 ( 46.2)	NE ( 4.0, NE )	0.97 ( 0.47, 2.01)	0.9462	
	ECOG Performance Status							0.1752
	0	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	19/ 38 ( 50.0)	31.3 ( 2.6, NE )	0.46 ( 0.19, 1.10)	0.0751	
	1	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	12/ 24 ( 50.0)	19.4 ( 6.7, NE )	0.91 ( 0.43, 1.95)	0.8124	
	>=2	5/ 8 ( 62.5)	6.6 ( 1.9, NE )	10/ 11 ( 90.9)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.29 ( 0.10, 0.87)	0.0237	
	Binet Stage							0.9129
	Stage A	7/ 13 ( 53.8)	3.0 ( 1.9, NE )	13/ 19 ( 68.4)	5.1 ( 1.9, 31.3)	0.69 ( 0.27, 1.74)	0.4411	
	Stage B	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 3.2, NE )	12/ 21 ( 57.1)	6.7 ( 1.4, NE )	0.57 ( 0.24, 1.35)	0.2064	
	Stage C	11/ 32 ( 34.4)	NE ( 14.0, NE )	16/ 33 ( 48.5)	22.1 ( 2.8, NE )	0.65 ( 0.30, 1.39)	0.2645	
	Region							0.7984
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 1.5, NE )	6/ 9 ( 66.7)	22.1 ( 7.2, NE )	0.75 ( 0.19, 3.05)	0.6913	
	Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 2.1, NE )	18/ 27 ( 66.7)	2.1 ( 1.0, 8.3)	0.57 ( 0.26, 1.25)	0.1705	
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	6.3 ( 1.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	5.1 ( 2.1, NE )	1.15 ( 0.19, 6.95)	0.8828	
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 23.3, NE )	5/ 8 ( 62.5)	10.1 ( 1.4, NE )	0.24 ( 0.03, 2.14)	0.1700		
Western Europe	10/ 33 ( 30.3)	NE ( 14.0, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 4.0, NE )	0.77 ( 0.32, 1.85)	0.5536		
Time from first diagnosis to randomisation							0.3401	
< 3 years	10/ 28 ( 35.7)	NE ( 10.3, NE )	19/ 35 ( 54.3)	7.2 ( 1.1, NE )	0.51 ( 0.24, 1.10)	0.0900		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 3.4, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 6.7, NE )	1.14 ( 0.43, 3.04)	0.7920		
>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 2.1, NE )	13/ 19 ( 68.4)	2.6 ( 2.1, 17.3)	0.52 ( 0.22, 1.21)	0.1277		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Age							0.8139
	< 75 years	28/ 46 ( 60.9)	3.8 ( 2.0, NE )	25/ 49 ( 51.0)	3.7 ( 2.2, NE )	1.14 ( 0.66, 1.95)	0.6286	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 2.0, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 4.6, NE )	1.01 ( 0.42, 2.39)	0.9827	
	Gender							0.7241
	male	22/ 41 ( 53.7)	6.0 ( 2.0, NE )	23/ 46 ( 50.0)	4.8 ( 2.1, NE )	1.05 ( 0.59, 1.88)	0.8609	
	female	15/ 26 ( 57.7)	3.8 ( 1.9, NE )	14/ 27 ( 51.9)	6.9 ( 2.8, NE )	1.26 ( 0.61, 2.61)	0.5316	
	B-Symptom Fever							0.3834
	yes	3/ 4 ( 75.0)	2.4 ( 1.0, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 2.4, NE )	2.40 ( 0.25, 23.4)	0.4385	
	no	34/ 63 ( 54.0)	6.0 ( 2.2, NE )	36/ 70 ( 51.4)	6.9 ( 2.8, NE )	1.07 ( 0.67, 1.71)	0.7749	
	B-Symptom Night Sweat							0.2857
	yes	17/ 28 ( 60.7)	2.7 ( 1.3, NE )	20/ 30 ( 66.7)	2.4 ( 1.4, 6.9)	0.85 ( 0.45, 1.63)	0.6365	
	no	20/ 39 ( 51.3)	12.3 ( 3.7, NE )	17/ 43 ( 39.5)	NE ( 4.8, NE )	1.42 ( 0.74, 2.72)	0.2819	
	B-Symptom Weight Loss							0.6522
	yes	5/ 9 ( 55.6)	12.3 ( 1.3, NE )	7/ 13 ( 53.8)	2.8 ( 1.4, NE )	0.93 ( 0.29, 2.93)	0.9167	
	no	32/ 58 ( 55.2)	3.9 ( 2.0, NE )	30/ 60 ( 50.0)	7.2 ( 2.8, NE )	1.18 ( 0.72, 1.95)	0.5020	
	Race Group 2							NE
	white	32/ 59 ( 54.2)	7.4 ( 2.5, NE )	36/ 68 ( 52.9)	6.5 ( 2.4, NE )	0.99 ( 0.62, 1.60)	0.9916	
	TLS risk category							0.1673
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 6.0, NE )	7/ 12 ( 58.3)	1.7 ( 1.1, NE )	0.47 ( 0.15, 1.48)	0.1896	
	medium	29/ 48 ( 60.4)	3.7 ( 2.0, NE )	27/ 53 ( 50.9)	6.9 ( 2.8, NE )	1.33 ( 0.79, 2.25)	0.2809	
	high	3/ 5 ( 60.0)	1.2 ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.3, NE )	2.14 ( 0.42, 10.8)	0.3662	
	CIRS-Score							0.2320
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.7, NE )	8/ 16 ( 50.0)	5.6 ( 1.8, NE )	0.54 ( 0.14, 2.02)	0.3491	
	> 6	34/ 57 ( 59.6)	3.8 ( 2.0, NE )	29/ 57 ( 50.9)	6.9 ( 2.8, NE )	1.25 ( 0.76, 2.05)	0.3770	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4005
	< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	14.0 ( 3.9, NE )	20/ 40 ( 50.0)	7.2 ( 2.4, NE )	0.95 ( 0.51, 1.78)	0.8889	
	>= 70 mL/min	16/ 25 ( 64.0)	2.0 ( 1.2, NE )	17/ 33 ( 51.5)	4.3 ( 2.1, NE )	1.39 ( 0.70, 2.76)	0.3362	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.5304
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	1.8 ( 1.3, NE )	0.32 ( 0.04, 2.75)	0.2739	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.2, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.8, NE )	1.19 ( 0.26, 5.30)	0.8237	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 10 ( 60.0)	1.4 ( 1.2, NE )	11/ 18 ( 61.1)	2.3 ( 2.1, NE )	1.15 ( 0.42, 3.12)	0.7678	
	Del (13q)	27/ 46 ( 58.7)	3.9 ( 2.0, NE )	17/ 37 ( 45.9)	NE ( 3.7, NE )	1.36 ( 0.74, 2.49)	0.3162	
	Serum beta2-microglobulin							0.3061
	<= 3.5 mg/L	21/ 38 ( 55.3)	6.0 ( 2.2, NE )	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 5.6, NE )	1.55 ( 0.78, 3.10)	0.2090	
	> 3.5 mg/L	16/ 28 ( 57.1)	3.8 ( 1.9, NE )	23/ 39 ( 59.0)	2.4 ( 2.0, NE )	0.95 ( 0.50, 1.81)	0.8948	
	ECOG Performance Status							0.4061
	0	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 14.0, NE )	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 4.6, NE )	0.68 ( 0.29, 1.58)	0.3695	
	1	22/ 35 ( 62.9)	3.0 ( 1.9, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 1.8, NE )	1.43 ( 0.69, 2.95)	0.3318	
	>=2	7/ 8 ( 87.5)	1.6 ( 1.0, 7.4)	9/ 11 ( 81.8)	2.1 ( 1.1, 2.8)	1.08 ( 0.40, 2.94)	0.7820	
	Binet Stage							0.8798
	Stage A	8/ 13 ( 61.5)	2.5 ( 1.0, NE )	11/ 19 ( 57.9)	5.6 ( 1.2, NE )	1.23 ( 0.50, 3.07)	0.6501	
	Stage B	13/ 22 ( 59.1)	3.8 ( 1.2, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 2.1, NE )	1.30 ( 0.57, 2.97)	0.5058	
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	14.0 ( 3.7, NE )	16/ 33 ( 48.5)	7.2 ( 2.4, NE )	1.03 ( 0.52, 2.07)	0.9229	
	Region							0.8488
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.7 ( 1.3, NE )	0.64 ( 0.16, 2.58)	0.5293	
	Central and Eastern Europe	14/ 20 ( 70.0)	1.9 ( 1.1, NE )	16/ 27 ( 59.3)	3.7 ( 2.1, NE )	1.38 ( 0.67, 2.84)	0.3612	
	Latin America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	3.2 ( 1.4, NE )	4/ 8 ( 50.0)	6.5 ( 1.4, NE )	1.82 ( 0.40, 8.28)	0.4364		
Western Europe	16/ 33 ( 48.5)	14.0 ( 3.0, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.1, NE )	1.12 ( 0.52, 2.41)	0.7669		
Time from first diagnosis to randomisation							0.3297	
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	14.0 ( 2.0, NE )	20/ 35 ( 57.1)	2.8 ( 1.8, NE )	0.78 ( 0.39, 1.54)	0.4815		
>=3 and <6 years	12/ 17 ( 70.6)	3.9 ( 1.1, NE )	9/ 18 ( 50.0)	6.9 ( 2.2, NE )	1.64 ( 0.69, 3.89)	0.2609		
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	3.7 ( 1.4, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 2.1, NE )	1.38 ( 0.56, 3.45)	0.4813		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Age							0.9587
	< 75 years	23/ 46 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	26/ 49 ( 53.1)	5.6 ( 2.2, NE )	0.90 (0.51, 1.57)	0.6949	
	>= 75 years	11/ 21 ( 52.4)	17.4 ( 2.3, NE )	14/ 24 ( 58.3)	4.9 ( 2.1, NE )	0.91 (0.41, 2.01)	0.8509	
	Gender							0.0601
	male	23/ 41 ( 56.1)	4.7 ( 1.9, NE )	23/ 46 ( 50.0)	9.3 ( 3.9, NE )	1.27 (0.71, 2.26)	0.4314	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.9, NE )	17/ 27 ( 63.0)	2.0 ( 1.3, NE )	0.51 (0.24, 1.10)	0.0858	
	B-Symptom Fever							0.9573
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1.02 (0.09, 11.6)	0.9883	
	no	32/ 63 ( 50.8)	17.4 ( 2.1, NE )	39/ 70 ( 55.7)	5.6 ( 2.8, NE )	0.90 (0.57, 1.44)	0.6787	
	B-Symptom Night Sweat							0.1113
	yes	15/ 28 ( 53.6)	15.1 ( 1.9, NE )	21/ 30 ( 70.0)	2.8 ( 1.2, 5.6)	0.58 (0.30, 1.14)	0.1109	
	no	19/ 39 ( 48.7)	NE ( 2.1, NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 3.1, NE )	1.24 (0.66, 2.35)	0.5009	
	B-Symptom Weight Loss							0.7993
	yes	5/ 9 ( 55.6)	3.9 ( 1.9, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.0, NE )	1.00 (0.30, 3.28)	0.9714	
	no	29/ 58 ( 50.0)	17.4 ( 2.1, NE )	34/ 60 ( 56.7)	5.6 ( 2.3, NE )	0.88 (0.53, 1.44)	0.5930	
	Race Group 2							NE
	white	29/ 59 ( 49.2)	NE ( 2.3, NE )	39/ 68 ( 57.4)	4.0 ( 2.3, NE )	0.79 (0.49, 1.27)	0.3306	
	TLS risk category							0.5431
	low	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.1 ( 1.0, NE )	0.55 (0.19, 1.59)	0.2777	
	medium	26/ 48 ( 54.2)	5.7 ( 1.9, NE )	30/ 53 ( 56.6)	5.6 ( 2.8, NE )	1.01 (0.60, 1.71)	0.9823	
	high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.3, NE )	0.54 (0.06, 5.22)	0.5755	
	CIRS-Score							0.9551
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.7, NE )	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 1.9, NE )	0.88 (0.26, 3.02)	0.8441	
	> 6	30/ 57 ( 52.6)	5.7 ( 2.1, NE )	33/ 57 ( 57.9)	4.9 ( 2.3, NE )	0.89 (0.54, 1.46)	0.6498	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7827
	< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	NE ( 2.3, NE )	21/ 40 ( 52.5)	5.7 ( 2.9, NE )	0.88 (0.48, 1.63)	0.7000	
	>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	4.7 ( 1.1, NE )	19/ 33 ( 57.6)	4.8 ( 2.1, NE )	1.00 (0.50, 2.00)	0.9933	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.5853
		Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.3, NE )	1.99 (0.28, 14.4)	0.4866
		Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.9, NE )	8/ 11 ( 72.7)	3.9 ( 2.1, NE )	0.50 (0.13, 1.88)	0.2922
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	11/ 18 ( 61.1)	5.3 ( 2.3, NE )	0.62 (0.20, 1.94)	0.4063
		Del (13q)	25/ 46 ( 54.3)	4.7 ( 2.0, NE )	19/ 37 ( 51.4)	3.3 ( 2.0, NE )	0.98 (0.54, 1.77)	0.9717
		Serum beta2-microglobulin						
		<= 3.5 mg/L	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 2.3, NE )	18/ 32 ( 56.3)	5.6 ( 2.0, NE )	0.66 (0.34, 1.30)	0.2323
		> 3.5 mg/L	18/ 28 ( 64.3)	3.1 ( 1.7, NE )	21/ 39 ( 53.8)	9.3 ( 2.3, NE )	1.32 (0.70, 2.48)	0.3840
		ECOG Performance Status						
		0	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 3.3, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 3.1, NE )	0.95 (0.41, 2.16)	0.9007
		1	18/ 35 ( 51.4)	17.4 ( 2.1, NE )	16/ 24 ( 66.7)	3.9 ( 1.8, 5.7)	0.67 (0.34, 1.32)	0.2470
		>=2	7/ 8 ( 87.5)	1.9 ( 1.1, 2.3)	9/ 11 ( 81.8)	2.0 ( 1.0, 9.3)	1.23 (0.44, 3.39)	0.6254
		Binet Stage						
		Stage A	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.9, NE )	10/ 19 ( 52.6)	5.6 ( 1.2, NE )	0.66 (0.22, 1.93)	0.4531
		Stage B	11/ 22 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	14/ 21 ( 66.7)	3.9 ( 2.0, NE )	0.71 (0.32, 1.57)	0.3880
		Stage C	18/ 32 ( 56.3)	4.7 ( 2.1, NE )	16/ 33 ( 48.5)	28.3 ( 2.2, NE )	1.20 (0.61, 2.36)	0.5911
		Region						
		Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	7.1 ( 1.1, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.2, NE )	1.82 (0.45, 7.33)	0.3957
		Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.9, NE )	20/ 27 ( 74.1)	2.0 ( 1.0, 3.9)	0.43 (0.19, 0.95)	0.0300
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	5.7 ( 1.2, NE )	1.03 (0.14, 7.42)	0.9770	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	5/ 8 ( 62.5)	2.6 ( 1.4, NE )	0.56 (0.11, 2.91)	0.4726	
	Western Europe	17/ 33 ( 51.5)	5.7 ( 2.0, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 5.6, NE )	1.82 (0.81, 4.09)	0.1388	
	Time from first diagnosis to randomisation							
	< 3 years	15/ 28 ( 53.6)	3.4 ( 1.7, NE )	19/ 35 ( 54.3)	9.3 ( 2.1, NE )	0.99 (0.50, 1.95)	0.9941	
	>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	10/ 18 ( 55.6)	3.9 ( 1.3, NE )	0.73 (0.29, 1.86)	0.5131	
	>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	17.4 ( 1.9, NE )	10/ 19 ( 52.6)	5.7 ( 2.9, NE )	0.94 (0.40, 2.21)	0.8854	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Age							
	< 75 years	19/ 46 ( 41.3)	NE ( 6.2, NE )	20/ 49 ( 40.8)	NE ( 4.9, NE )	0.91 (0.48, 1.70)	0.7616	0.6622
>= 75 years	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 6.9, NE )	13/ 24 ( 54.2)	25.8 ( 4.2, NE )	0.71 (0.29, 1.72)	0.4466		
	Gender							
	male	17/ 41 ( 41.5)	NE ( 6.2, NE )	18/ 46 ( 39.1)	NE (21.5, NE )	1.06 (0.55, 2.06)	0.8638	0.2185
female	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 8.2, NE )	15/ 27 ( 55.6)	6.7 ( 2.4, NE )	0.56 (0.25, 1.24)	0.1475		
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	2.4 ( 1.0, 2.4)	0.25 (0.02, 2.79)	0.2220	0.3758
no	25/ 63 ( 39.7)	NE ( 8.2, NE )	31/ 70 ( 44.3)	NE ( 9.5, NE )	0.86 (0.50, 1.45)	0.5646		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 6.2, NE )	17/ 30 ( 56.7)	4.9 ( 1.2, NE )	0.63 (0.30, 1.33)	0.2253	0.2991
no	15/ 39 ( 38.5)	NE ( 6.9, NE )	16/ 43 ( 37.2)	NE (14.3, NE )	1.05 (0.52, 2.12)	0.9023		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE )	8/ 13 ( 61.5)	2.9 ( 1.0, NE )	0.39 (0.10, 1.49)	0.1597	0.2014
no	24/ 58 ( 41.4)	NE ( 6.9, NE )	25/ 60 ( 41.7)	NE (11.1, NE )	0.97 (0.56, 1.71)	0.9279		
	Race Group 2							
	white	23/ 59 ( 39.0)	NE ( 8.3, NE )	31/ 68 ( 45.6)	40.6 ( 6.6, NE )	0.77 (0.45, 1.32)	0.3414	NE
	TLS risk category							
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 2.2, NE )	8/ 12 ( 66.7)	4.2 ( 1.1, 40.6)	0.44 (0.14, 1.35)	0.1334	0.3652
	medium	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 5.1, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 6.6, NE )	1.03 (0.57, 1.84)	0.9272	
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	NE	NE		
	CIRS-Score							
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 8.3, NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE (11.1, NE )	0.96 (0.23, 4.01)	0.9506	0.8512
> 6	24/ 57 ( 42.1)	NE ( 6.2, NE )	28/ 57 ( 49.1)	40.6 ( 4.2, NE )	0.79 (0.46, 1.36)	0.3909		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	18/ 41 ( 43.9)	NE ( 5.1, NE )	19/ 40 ( 47.5)	40.6 ( 4.5, NE )	0.88 (0.46, 1.68)	0.7102	0.8431
	>= 70 mL/min	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 2.2, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 2.1, NE )	0.80 (0.34, 1.84)	0.5928	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3382
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (40.6, NE )	4.92 (0.44, 55.4)	0.1551	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.1, NE )	0.75 (0.18, 3.15)	0.7049	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.4, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 6.6, NE )	1.14 (0.33, 3.91)	0.8373	
	Del (13q)	18/ 46 ( 39.1)	NE ( 8.3, NE )	19/ 37 ( 51.4)	11.1 ( 2.4, NE )	0.62 (0.33, 1.19)	0.1480	
	Serum beta2-microglobulin							0.0070
	<= 3.5 mg/L	13/ 38 ( 34.2)	NE (25.8, NE )	19/ 32 ( 59.4)	4.9 ( 1.4, NE )	0.41 (0.20, 0.83)	0.0105	
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	8.3 ( 2.0, NE )	14/ 39 ( 35.9)	NE (21.5, NE )	1.65 (0.78, 3.46)	0.1875	
	ECOG Performance Status							0.4807
	0	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 6.2, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (14.3, NE )	1.07 (0.47, 2.40)	0.8790	
	1	14/ 35 ( 40.0)	NE ( 4.1, NE )	12/ 24 ( 50.0)	21.5 ( 2.0, NE )	0.75 (0.35, 1.62)	0.4602	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	7/ 11 ( 63.6)	2.9 ( 1.0, NE )	0.42 (0.11, 1.64)	0.2068	
	Binet Stage							0.0677
	Stage A	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	11/ 19 ( 57.9)	6.7 ( 1.1, NE )	0.29 (0.08, 1.03)	0.0418	
	Stage B	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 1.9, NE )	11/ 21 ( 52.4)	21.5 ( 1.4, NE )	0.76 (0.31, 1.83)	0.5323	
	Stage C	15/ 32 ( 46.9)	25.8 ( 5.1, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE (40.6, NE )	1.56 (0.72, 3.40)	0.2593	
	Region							0.5344
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	8.3 ( 1.1, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	1.11 (0.25, 5.02)	0.8902	
	Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 4.1, NE )	14/ 27 ( 51.9)	5.8 ( 1.2, NE )	0.53 (0.21, 1.31)	0.1633	
Latin America	3/ 4 ( 75.0)	5.1 ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	6.6 ( 4.2, NE )	1.36 (0.22, 8.34)	0.7419		
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	3.6 ( 1.4, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	1.88 (0.38, 9.35)	0.4342		
Western Europe	11/ 33 ( 33.3)	NE (25.8, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE (11.1, NE )	0.90 (0.38, 2.13)	0.8199		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1982	
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	25.8 ( 2.0, NE )	13/ 35 ( 37.1)	NE ( 4.2, NE )	1.37 (0.64, 2.92)	0.3875		
>=3 and <6 years	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 6.9, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 1.3, NE )	0.55 (0.18, 1.68)	0.2852		
>= 6 years	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 6.2, NE )	11/ 19 ( 57.9)	9.5 ( 2.0, NE )	0.55 (0.22, 1.37)	0.1924		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Age							0.4052
	< 75 years	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 3.7, NE )	18/ 49 ( 36.7)	NE (13.3, NE )	1.21 (0.65, 2.28)	0.5341	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 3.4, NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.96 (0.70, 5.52)	0.1921	
	Gender							0.3279
	male	19/ 41 ( 46.3)	NE ( 3.7, NE )	14/ 46 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	1.75 (0.88, 3.49)	0.1080	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.4, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 2.9, NE )	1.01 (0.43, 2.38)	0.9625	
	B-Symptom Fever							0.4622
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.7, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	0.50 (0.03, 8.46)	0.6250	
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 4.7, NE )	23/ 70 ( 32.9)	NE ( NE , NE )	1.48 (0.86, 2.57)	0.1488	
	B-Symptom Night Sweat							0.0531
	yes	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.5, NE )	15/ 30 ( 50.0)	13.3 ( 1.9, NE )	0.82 (0.39, 1.72)	0.6183	
	no	17/ 39 ( 43.6)	NE ( 7.9, NE )	9/ 43 ( 20.9)	NE ( NE , NE )	2.45 (1.09, 5.51)	0.0250	
	B-Symptom Weight Loss							0.4105
	yes	5/ 9 ( 55.6)	7.4 ( 1.3, NE )	7/ 13 ( 53.8)	2.9 ( 1.4, NE )	0.94 (0.30, 2.97)	0.9409	
	no	25/ 58 ( 43.1)	NE ( 7.9, NE )	17/ 60 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	1.63 (0.88, 3.02)	0.1162	
	Race Group 2							NE
	white	25/ 59 ( 42.4)	NE ( 7.9, NE )	24/ 68 ( 35.3)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.67, 2.04)	0.5772	
	TLS risk category							0.1671
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 7.4, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.0, NE )	0.62 (0.18, 2.16)	0.4597	
	medium	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 2.9, NE )	18/ 53 ( 34.0)	NE ( NE , NE )	1.47 (0.79, 2.74)	0.2209	
	high	3/ 5 ( 60.0)	10.6 ( 1.2, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	7.46 (0.76, 73.6)	0.0453	
	CIRS-Score							0.6647
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.7, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	2.13 (0.43, 10.6)	0.3463	
	> 6	27/ 57 ( 47.4)	NE ( 3.4, NE )	21/ 57 ( 36.8)	NE (14.3, NE )	1.28 (0.72, 2.26)	0.3855	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.1974
	< 70 mL/min	19/ 41 ( 46.3)	NE ( 4.7, NE )	10/ 40 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	2.10 (0.97, 4.51)	0.0514	
	>= 70 mL/min	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 1.4, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 2.8, NE )	1.00 (0.45, 2.20)	0.9926	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.9701
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (13.3, NE )	1.14 (0.10, 12.8)	0.9133	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	7.9 ( 1.9, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE )	1.71 (0.43, 6.84)	0.4438	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 3.1, NE )	1.61 (0.49, 5.29)	0.4275	
	Del (13q)	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 3.7, NE )	12/ 37 ( 32.4)	NE (14.3, NE )	1.29 (0.63, 2.63)	0.4673	
	Serum beta2-microglobulin							0.0087
	<= 3.5 mg/L	13/ 38 ( 34.2)	NE (12.5, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 2.8, NE )	0.73 (0.33, 1.60)	0.4508	
	> 3.5 mg/L	17/ 28 ( 60.7)	2.9 ( 1.3, NE )	11/ 39 ( 28.2)	NE ( NE , NE )	3.19 (1.49, 6.85)	0.0016	
	ECOG Performance Status							0.0332
	0	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.36, 2.86)	0.9743	
	1	20/ 35 ( 57.1)	3.7 ( 1.9, NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	2.80 (1.12, 7.01)	0.0205	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	12.5 ( 1.1, NE )	9/ 11 ( 81.8)	2.8 ( 1.0, 3.1)	0.37 (0.11, 1.22)	0.0965	
	Binet Stage							0.6035
	Stage A	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	0.75 (0.18, 3.13)	0.7062	
	Stage B	11/ 22 ( 50.0)	7.4 ( 1.2, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 2.8, NE )	1.34 (0.54, 3.33)	0.5206	
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	10.6 ( 3.4, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE (14.3, NE )	1.75 (0.81, 3.78)	0.1482	
	Region							0.2108
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	2.5 ( 1.1, NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	8.98 (0.98, 82.6)	0.0209	
	Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	14/ 27 ( 51.9)	3.0 ( 1.2, NE )	0.77 (0.34, 1.74)	0.5538	
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	0.86 (0.15, 4.75)	0.8608	
	Western Europe	12/ 33 ( 36.4)	NE ( 4.7, NE )	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	2.21 (0.78, 6.27)	0.1277	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.8373
	< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	8.5 ( 2.1, NE )	12/ 35 ( 34.3)	NE (13.3, NE )	1.49 (0.69, 3.23)	0.2912	
	>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 7.9, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1.97 (0.57, 6.73)	0.2722	
	>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 2.8, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 2.9, NE )	1.21 (0.45, 3.25)	0.7008	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Age							0.9770
	< 75 years	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.98 ( 0.44, 2.19)	0.9791	
	>= 75 years	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.98 ( 0.30, 3.22)	0.9770	
	Gender							0.5854
	male	8/ 41 ( 19.5)	NE ( NE , NE )	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.14 ( 0.43, 3.05)	0.7862	
	female	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 17.4, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 2.1, NE )	0.79 ( 0.32, 1.94)	0.6147	
	B-Symptom Fever							0.8565
	yes	2/ 4 ( 50.0)	5.6 ( 1.9, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1.02 ( 0.09, 11.6)	0.9883	
	no	15/ 63 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	17/ 70 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	0.94 ( 0.47, 1.88)	0.8731	
	B-Symptom Night Sweat							0.1216
yes	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 2.0, NE )	15/ 30 ( 50.0)	3.9 ( 1.4, NE )	0.65 ( 0.30, 1.42)	0.2894		
no	6/ 39 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 43 ( 7.0)	NE ( NE , NE )	2.26 ( 0.57, 9.05)	0.2346		
B-Symptom Weight Loss							0.1998	
yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 1.3, NE )	7/ 13 ( 53.8)	2.1 ( 1.0, NE )	0.49 ( 0.13, 1.91)	0.3090		
no	14/ 58 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	11/ 60 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	1.32 ( 0.60, 2.91)	0.4871		
Race Group 2							NE	
white	14/ 59 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	18/ 68 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	0.83 ( 0.41, 1.67)	0.6099		
TLS risk category							0.5326	
low	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	0.50 ( 0.11, 2.23)	0.3511		
medium	14/ 48 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	12/ 53 ( 22.6)	NE ( NE , NE )	1.29 ( 0.60, 2.79)	0.5086		
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.8, NE )	NE	NE		
CIRS-Score							0.2700	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.6, NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.47 ( 0.41, 14.8)	0.3073		
> 6	14/ 57 ( 24.6)	NE ( NE , NE )	16/ 57 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.40, 1.69)	0.6018		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4790	
< 70 mL/min	10/ 41 ( 24.4)	NE ( NE , NE )	11/ 40 ( 27.5)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.35, 1.93)	0.6500		
>= 70 mL/min	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	1.32 ( 0.46, 3.77)	0.5997		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3564
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.8, NE )	1.00 (0.09, 11.1)	0.9970	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE (17.4, NE )	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	3.00 (0.27, 33.1)	0.3461	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.1, NE )	0.22 (0.03, 1.78)	0.1190	
	Del (13q)	13/ 46 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	8/ 37 ( 21.6)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.53, 3.07)	0.5812	
	Serum beta2-microglobulin							0.1979
	<= 3.5 mg/L	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.26, 1.56)	0.3278	
	> 3.5 mg/L	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	8/ 39 ( 20.5)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.58, 4.11)	0.3853	
	ECOG Performance Status							0.0667
	0	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	1.59 (0.46, 5.50)	0.4592	
	1	11/ 35 ( 31.4)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.54, 4.47)	0.4090	
	>=2	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	8/ 11 ( 72.7)	1.1 ( 1.0, NE )	0.12 (0.02, 0.98)	0.0175	
	Binet Stage							0.1075
	Stage A	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.9, NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	1.36 (0.39, 4.69)	0.6062	
	Stage B	4/ 22 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	0.37 (0.11, 1.21)	0.0866	
	Stage C	8/ 32 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	4/ 33 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	2.10 (0.63, 6.97)	0.2157	
	Region							0.1544
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3.11 (0.28, 34.4)	0.3296	
	Central and Eastern Europe	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE ( 2.1, NE )	0.39 (0.12, 1.21)	0.0955	
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	1.2 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 0.9, NE )	2.15 (0.22, 21.0)	0.4987	
	US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.3, NE )	0.60 (0.06, 5.77)	0.6530	
	Western Europe	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	3.13 (0.65, 15.1)	0.1333	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.2059
	< 3 years	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	13/ 35 ( 37.1)	NE ( 2.1, NE )	0.58 (0.23, 1.47)	0.2559	
	>=3 and <6 years	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 2.1, NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2.84 (0.55, 14.7)	0.1925	
	>= 6 years	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	1.45 (0.35, 6.07)	0.6067	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Age							
	< 75 years	13/ 46 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	9/ 49 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.66, 3.63)	0.3087	0.5009
	>= 75 years	6/ 21 ( 28.6)	NE (10.3, NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	0.99 (0.33, 2.96)	0.9902	
	Gender							
	male	12/ 41 ( 29.3)	NE ( NE , NE )	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.87 (0.76, 4.57)	0.1640	0.2233
	female	7/ 26 ( 26.9)	NE ( NE , NE )	8/ 27 ( 29.6)	NE ( 6.7, NE )	0.79 (0.29, 2.18)	0.6449	
	B-Symptom Fever							
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	NE	NE	0.9893
	no	19/ 63 ( 30.2)	NE ( NE , NE )	15/ 70 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	1.44 (0.73, 2.84)	0.2878	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	6/ 28 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	8/ 30 ( 26.7)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.28, 2.31)	0.6772	0.2377
	no	13/ 39 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	8/ 43 ( 18.6)	NE ( NE , NE )	1.81 (0.75, 4.38)	0.1801	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 1.9, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 3.3, NE )	0.84 (0.20, 3.53)	0.8116	0.4619
	no	16/ 58 ( 27.6)	NE ( NE , NE )	11/ 60 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.71, 3.31)	0.2713	
	Race Group 2							
	white	16/ 59 ( 27.1)	NE ( NE , NE )	14/ 68 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.63, 2.66)	0.4755	NE
TLS risk category								
low	4/ 14 ( 28.6)	NE ( 1.9, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 3.3, NE )	0.80 (0.20, 3.21)	0.7532	0.7189	
medium	14/ 48 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.69, 3.49)	0.2855		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 5.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	0.96 (0.09, 10.6)	0.9706		
CIRS-Score								
<= 6	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	2.04 (0.13, 33.1)	0.6084	0.6809	
> 6	18/ 57 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	15/ 57 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	1.15 (0.58, 2.27)	0.6976		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	13/ 41 ( 31.7)	NE ( NE , NE )	11/ 40 ( 27.5)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.51, 2.53)	0.7620	0.8437	
>= 70 mL/min	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	5/ 33 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.38, 4.55)	0.6641		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.9731
	Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 4.0, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 3.9, NE )	0.95 ( 0.16, 5.69)	0.9523	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	10.3 ( 3.7, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	1.52 ( 0.46, 5.00)	0.4875	
	Del (13q)	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	6/ 37 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	1.62 ( 0.61, 4.31)	0.3305	
	Serum beta2-microglobulin							0.2178
	<= 3.5 mg/L	10/ 38 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	9/ 32 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	0.88 ( 0.36, 2.15)	0.7691	
	> 3.5 mg/L	9/ 28 ( 32.1)	NE ( 10.3, NE )	7/ 39 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	2.04 ( 0.76, 5.48)	0.1519	
	ECOG Performance Status							0.5144
	0	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 10.3, NE )	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	1.92 ( 0.69, 5.29)	0.2008	
	1	8/ 35 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.28, 2.36)	0.7100	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 1.1, NE )	1.29 ( 0.26, 6.43)	0.7514	
	Binet Stage							0.0241
	Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	0.71 ( 0.13, 3.89)	0.6947	
	Stage B	4/ 22 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 3.3, NE )	0.42 ( 0.13, 1.41)	0.1461	
	Stage C	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 4.0, NE )	4/ 33 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	3.90 ( 1.27, 12.0)	0.0105	
	Region							0.8312
	Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.32 ( 0.08, 21.3)	0.8430	
	Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.8, NE )	5/ 27 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	2.07 ( 0.65, 6.52)	0.2054	
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 7.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	6.7 ( 1.1, NE )	0.42 ( 0.06, 3.11)	0.3826	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 2.0, NE )	1.23 ( 0.20, 7.42)	0.8206	
Western Europe	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.35, 3.53)	0.8480		
Time from first diagnosis to randomisation							0.3833	
< 3 years	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	5/ 35 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.25 ( 0.73, 6.88)	0.1465		
>=3 and <6 years	6/ 17 ( 35.3)	NE ( 4.0, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 2.2, NE )	0.90 ( 0.29, 2.79)	0.8525		
>= 6 years	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( 3.3, NE )	0.81 ( 0.23, 2.79)	0.7359		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Age							
	< 75 years	5/ 46 ( 10.9)	NE ( NE , NE )	14/ 49 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.33 (0.12, 0.91)	0.0239	0.1182
	>= 75 years	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.34, 4.03)	0.8080	
	Gender							
	male	6/ 41 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	0.51 (0.19, 1.36)	0.1709	0.9721
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	7/ 27 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.15, 1.81)	0.3034	
	B-Symptom Fever							
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9997
	no	10/ 63 ( 15.9)	NE ( NE , NE )	19/ 70 ( 27.1)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.24, 1.13)	0.0944	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	6/ 28 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	8/ 30 ( 26.7)	NE ( NE , NE )	0.76 (0.26, 2.20)	0.6160	0.3259
	no	4/ 39 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	0.35 (0.11, 1.10)	0.0605	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.46 (0.05, 4.40)	0.4869	0.9212
	no	9/ 58 ( 15.5)	NE ( NE , NE )	16/ 60 ( 26.7)	NE ( NE , NE )	0.52 (0.23, 1.18)	0.1107	
	Race Group 2							
	white	9/ 59 ( 15.3)	NE ( NE , NE )	17/ 68 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.56 (0.25, 1.25)	0.1475	NE
	TLS risk category							
low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 4.9, NE )	0.39 (0.07, 2.16)	0.2659	0.9148	
medium	8/ 48 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	13/ 53 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.26, 1.49)	0.2768		
high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	NE	NE		
CIRS-Score								
<= 6	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.38 (0.04, 3.42)	0.3653	0.7965	
> 6	9/ 57 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	15/ 57 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	0.54 (0.23, 1.22)	0.1327		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	7/ 41 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	8/ 40 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.30, 2.31)	0.7332	0.2150	
>= 70 mL/min	3/ 25 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( 4.9, NE )	0.30 (0.08, 1.07)	0.0493		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 8.9, NE )	1.17 (0.10, 14.0)	0.9034	0.4995	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 7.1, NE )	6/ 11 ( 54.5)	1.3 ( 1.1, NE )	0.41 (0.08, 2.08)	0.2676		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE, NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE, NE )	1.87 (0.26, 13.3)	0.5243		
	Del (13q)	5/ 46 ( 10.9)	NE ( NE, NE )	9/ 37 ( 24.3)	NE ( NE, NE )	0.39 (0.13, 1.17)	0.0812		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE, NE )	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE, NE )	0.53 (0.17, 1.66)	0.2669		0.7196
	> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE, NE )	10/ 39 ( 25.6)	NE ( NE, NE )	0.69 (0.24, 2.02)	0.4966		
	ECOG Performance Status								
	0	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE, NE )	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE, NE )	0.31 (0.07, 1.42)	0.1098		0.5976
	1	8/ 35 ( 22.9)	NE ( NE, NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE, NE )	0.82 (0.28, 2.36)	0.7157		
	>=2	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.7, NE )	NE	NE		
	Binet Stage								
	Stage A	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE, NE )	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE, NE )	0.34 (0.04, 3.00)	0.3043		0.5471
	Stage B	2/ 22 ( 9.1)	NE ( NE, NE )	6/ 21 ( 28.6)	NE ( NE, NE )	0.28 (0.06, 1.41)	0.0998		
	Stage C	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE, NE )	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE, NE )	0.73 (0.27, 1.96)	0.5318		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	0.24 (0.03, 2.16)	0.1664		0.0582
	Central and Eastern Europe	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE, NE )	4/ 27 ( 14.8)	NE ( NE, NE )	1.69 (0.45, 6.29)	0.4289		
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 3.6, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE, NE )	3.83 (0.35, 42.3)	0.2382			
Western Europe	2/ 33 ( 6.1)	NE ( NE, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 4.9, NE )	0.13 (0.03, 0.62)	0.0024			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE, NE )	11/ 35 ( 31.4)	NE ( NE, NE )	0.53 (0.18, 1.52)	0.2286	0.5494		
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE, NE )	0.22 (0.02, 1.96)	0.1360			
>= 6 years	4/ 22 ( 18.2)	NE ( NE, NE )	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE, NE )	0.87 (0.22, 3.46)	0.8382			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Age							
	< 75 years	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 5.6, NE )	0.82 (0.42, 1.62)	0.5645	0.2717
>= 75 years	11/ 21 ( 52.4)	4.0 ( 1.4, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 4.2, NE )	1.47 (0.62, 3.47)	0.3818		
	Gender							
	male	15/ 41 ( 36.6)	NE ( 3.3, NE )	16/ 46 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.56, 2.30)	0.7261	0.5987
female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.1, NE )	13/ 27 ( 48.1)	NE ( 2.8, NE )	0.85 (0.38, 1.89)	0.6844		
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.5, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.4, NE )	0.82 (0.05, 13.2)	0.8864	0.7633
no	25/ 63 ( 39.7)	NE ( 9.4, NE )	28/ 70 ( 40.0)	NE (12.0, NE )	1.03 (0.60, 1.77)	0.9076		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 2.0, NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE ( 6.5, NE )	1.14 (0.50, 2.64)	0.7506	0.6883
no	15/ 39 ( 38.5)	NE ( 9.4, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE ( 4.2, NE )	0.92 (0.47, 1.83)	0.8237		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE (25.6, NE )	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 2.1, NE )	0.62 (0.11, 3.37)	0.5725	0.5644
no	24/ 58 ( 41.4)	NE ( 3.3, NE )	25/ 60 ( 41.7)	NE ( 5.7, NE )	1.07 (0.61, 1.87)	0.8251		
	Race Group 2							
	white	19/ 59 ( 32.2)	NE ( NE , NE )	28/ 68 ( 41.2)	NE ( 5.7, NE )	0.77 (0.43, 1.38)	0.3766	NE
	TLS risk category							
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	NE ( 1.5, NE )	0.51 (0.14, 1.80)	0.2877	0.4583
	medium	21/ 48 ( 43.8)	NE ( 3.3, NE )	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 5.6, NE )	1.21 (0.66, 2.22)	0.5372	
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	0.79 (0.07, 8.70)	0.8450		
	CIRS-Score							
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.5, NE )	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 2.1, NE )	1.10 (0.32, 3.76)	0.8891	0.9253
> 6	22/ 57 ( 38.6)	NE (25.6, NE )	22/ 57 ( 38.6)	NE ( 6.5, NE )	1.02 (0.56, 1.84)	0.9584		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	19/ 41 ( 46.3)	NE ( 2.1, NE )	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 2.8, NE )	1.07 (0.56, 2.04)	0.8446	0.7199
	>= 70 mL/min	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.34, 2.25)	0.7796	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
		1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	0.57 (0.06, 5.51)	0.6242	0.3773	
	Del (11q)	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 4.2, NE )	0.39 (0.04, 3.51)	0.3852		
	Trisomy 12	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2.29 (0.61, 8.55)	0.2053		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	19/ 46 ( 41.3)	NE ( 3.3, NE )	18/ 37 ( 48.6)	NE ( 3.5, NE )	0.86 (0.45, 1.63)	0.6354		
		Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	13/ 38 ( 34.2)	NE ( NE , NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 5.7, NE )	0.93 (0.42, 2.04)	0.8538	0.6282	
	> 3.5 mg/L	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.1, NE )	16/ 39 ( 41.0)	NE ( 3.9, NE )	1.23 (0.59, 2.57)	0.5711		
		ECOG Performance Status							
	0	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 2.8, NE )	13/ 38 ( 34.2)	NE (12.0, NE )	1.12 (0.48, 2.63)	0.7893	0.8729	
	1	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	0.85 (0.40, 1.82)	0.6600		
	>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.1, NE )	0.79 (0.14, 4.36)	0.7907		
		Binet Stage							
	Stage A	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 3.5, NE )	0.51 (0.14, 1.94)	0.3183	0.3781	
	Stage B	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 2.8, NE )	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	1.74 (0.51, 5.93)	0.3723		
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	25.6 ( 2.0, NE )	17/ 33 ( 51.5)	5.7 ( 2.8, NE )	1.06 (0.53, 2.10)	0.8623		
		Region							
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	2.0 ( 1.5, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.9 ( 2.1, NE )	1.36 (0.38, 4.88)	0.6054	0.9272	
	Central and Eastern Europe	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 4.0, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 5.7, NE )	0.87 (0.32, 2.41)	0.7885		
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE			
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0.40 (0.04, 3.60)	0.3979			
Western Europe	13/ 33 ( 39.4)	NE ( 3.3, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 6.5, NE )	1.12 (0.48, 2.61)	0.7949			
	Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	9/ 28 ( 32.1)	NE ( 2.1, NE )	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 2.8, NE )	0.76 (0.33, 1.74)	0.5157	0.5188		
>=3 and <6 years	6/ 17 ( 35.3)	NE ( 9.4, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	1.01 (0.32, 3.12)	0.9927			
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	4.0 ( 1.9, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 3.9, NE )	1.59 (0.62, 4.11)	0.3339			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Age							
	< 75 years	38/ 46 ( 82.6)	2.0 ( 1.4, 3.3)	34/ 49 ( 69.4)	2.4 ( 1.5, 5.8)	1.16 (0.73, 1.84)	0.5270	0.7409
	>= 75 years	17/ 21 ( 81.0)	2.3 ( 1.2, 3.4)	18/ 24 ( 75.0)	2.6 ( 1.4, 7.1)	1.36 (0.70, 2.66)	0.3651	
	Gender							
	male	31/ 41 ( 75.6)	2.3 ( 1.4, 3.4)	33/ 46 ( 71.7)	3.0 ( 2.1, 7.1)	1.10 (0.67, 1.80)	0.6993	0.6083
	female	24/ 26 ( 92.3)	1.9 ( 1.4, 3.4)	19/ 27 ( 70.4)	2.1 ( 1.3, 5.8)	1.38 (0.75, 2.52)	0.2873	
	B-Symptom Fever							
	yes	4/ 4 (100.0)	1.3 ( 0.9, 1.9)	2/ 3 ( 66.7)	2.4 ( 1.0, 2.4)	3.51 (0.39, 31.6)	0.2319	0.4820
	no	51/ 63 ( 81.0)	2.3 ( 1.9, 3.3)	50/ 70 ( 71.4)	2.4 ( 1.9, 5.8)	1.16 (0.79, 1.72)	0.4348	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	25/ 28 ( 89.3)	1.9 ( 1.2, 3.2)	22/ 30 ( 73.3)	2.1 ( 1.0, 3.7)	1.04 (0.58, 1.86)	0.8704	0.6340
	no	30/ 39 ( 76.9)	2.2 ( 1.4, 3.4)	30/ 43 ( 69.8)	3.8 ( 2.1, 7.4)	1.27 (0.77, 2.11)	0.3442	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	9/ 9 (100.0)	2.0 ( 1.9, 3.9)	10/ 13 ( 76.9)	2.4 ( 1.0, 7.1)	1.12 (0.45, 2.78)	0.7843	0.7594
	no	46/ 58 ( 79.3)	2.1 ( 1.4, 3.2)	42/ 60 ( 70.0)	2.4 ( 1.9, 6.9)	1.23 (0.81, 1.86)	0.3309	
	Race Group 2							
	white	48/ 59 ( 81.4)	2.2 ( 1.9, 3.4)	49/ 68 ( 72.1)	2.2 ( 1.9, 4.9)	1.08 (0.73, 1.61)	0.6765	NE
	TLS risk category							
	low	11/ 14 ( 78.6)	2.3 ( 1.9, 10.6)	8/ 12 ( 66.7)	2.2 ( 1.0, NE )	1.04 (0.42, 2.60)	0.9251	0.8935
medium	41/ 48 ( 85.4)	2.0 ( 1.4, 2.9)	39/ 53 ( 73.6)	2.4 ( 2.1, 5.8)	1.26 (0.81, 1.95)	0.2988		
high	3/ 5 ( 60.0)	1.2 ( 1.2, NE )	5/ 8 ( 62.5)	3.0 ( 1.2, NE )	1.24 (0.29, 5.27)	0.8084		
CIRS-Score								
<= 6	6/ 10 ( 60.0)	7.5 ( 1.5, NE )	9/ 16 ( 56.3)	7.4 ( 1.5, NE )	1.16 (0.41, 3.29)	0.7782	0.9167	
> 6	49/ 57 ( 86.0)	2.0 ( 1.4, 2.9)	43/ 57 ( 75.4)	2.2 ( 1.4, 3.7)	1.15 (0.77, 1.74)	0.4780		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	35/ 41 ( 85.4)	2.9 ( 1.9, 3.9)	27/ 40 ( 67.5)	3.0 ( 1.9, 7.1)	1.32 (0.80, 2.18)	0.2756	0.6938	
>= 70 mL/min	19/ 25 ( 76.0)	1.9 ( 1.1, 2.5)	25/ 33 ( 75.8)	2.2 ( 1.2, 6.9)	1.09 (0.60, 2.00)	0.7494		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	1.2 ( 1.1, NE )	4/ 7 ( 57.1)	1.5 ( 1.2, NE )	1.92 (0.42, 8.83)	0.3950	0.9355	
	Trisomy 12	6/ 7 ( 85.7)	2.9 ( 1.2, 7.5)	9/ 11 ( 81.8)	3.7 ( 1.9, 6.9)	1.16 (0.41, 3.28)	0.7840		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	1.7 ( 1.3, 3.9)	13/ 18 ( 72.2)	2.3 ( 2.1, 8.3)	1.44 (0.59, 3.52)	0.4040		
	Del (13q)	38/ 46 ( 82.6)	2.3 ( 1.9, 3.3)	26/ 37 ( 70.3)	2.4 ( 1.2, 7.1)	1.08 (0.66, 1.78)	0.7387		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	32/ 38 ( 84.2)	2.5 ( 1.9, 3.4)	22/ 32 ( 68.8)	3.0 ( 1.2, 7.4)	1.17 (0.68, 2.01)	0.5615		0.8878
	> 3.5 mg/L	23/ 28 ( 82.1)	1.9 ( 1.2, 2.9)	30/ 39 ( 76.9)	2.2 ( 1.9, 4.6)	1.26 (0.73, 2.17)	0.4025		
	ECOG Performance Status								
	0	17/ 24 ( 70.8)	4.8 ( 2.0, 11.0)	26/ 38 ( 68.4)	4.6 ( 2.2, 7.4)	0.90 (0.49, 1.66)	0.7482		0.1671
	1	30/ 35 ( 85.7)	1.5 ( 1.2, 2.2)	16/ 24 ( 66.7)	3.0 ( 1.2, 7.4)	1.56 (0.84, 2.89)	0.1485		
	>=2	8/ 8 (100.0)	2.2 ( 1.1, 2.9)	10/ 11 ( 90.9)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.58 (0.22, 1.51)	0.2693		
	Binet Stage								
	Stage A	10/ 13 ( 76.9)	2.5 ( 1.4, 40.3)	11/ 19 ( 57.9)	2.2 ( 1.0, NE )	1.12 (0.47, 2.66)	0.7686		0.9423
	Stage B	19/ 22 ( 86.4)	1.9 ( 1.1, 2.9)	15/ 21 ( 71.4)	2.1 ( 1.1, 7.1)	1.24 (0.63, 2.44)	0.5252		
	Stage C	26/ 32 ( 81.3)	2.3 ( 1.4, 3.9)	26/ 33 ( 78.8)	3.0 ( 2.1, 6.9)	1.10 (0.64, 1.90)	0.7264		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)	1.4 ( 1.1, 2.0)	6/ 9 ( 66.7)	7.2 ( 2.2, NE )	2.28 (0.66, 7.88)	0.1813		0.7100
	Central and Eastern Europe	17/ 20 ( 85.0)	2.1 ( 1.2, 3.4)	22/ 27 ( 81.5)	2.1 ( 1.2, 4.9)	0.96 (0.51, 1.82)	0.9214		
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	6.0 ( 1.3, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.1, NE )	2.15 (0.22, 21.0)	0.4987		
	US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	1.4 ( 1.2, 2.2)	7/ 8 ( 87.5)	1.9 ( 1.1, 7.1)	2.00 (0.49, 8.13)	0.3238		
Western Europe	26/ 33 ( 78.8)	2.8 ( 1.9, 6.2)	16/ 26 ( 61.5)	3.0 ( 1.4, NE )	1.36 (0.73, 2.53)	0.3312			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	23/ 28 ( 82.1)	2.0 ( 1.2, 3.9)	24/ 35 ( 68.6)	2.1 ( 1.1, 7.1)	1.19 (0.67, 2.12)	0.5171	0.9857		
>=3 and <6 years	15/ 17 ( 88.2)	2.0 ( 1.4, 6.2)	14/ 18 ( 77.8)	3.0 ( 1.3, 7.4)	1.29 (0.62, 2.68)	0.5014			
>= 6 years	17/ 22 ( 77.3)	2.5 ( 1.2, 3.4)	13/ 19 ( 68.4)	3.0 ( 1.4, 7.1)	1.09 (0.53, 2.28)	0.7919			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Age							0.6005
	< 75 years	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.65 (0.26, 1.59)	0.3391	
	>= 75 years	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.27, 3.73)	0.9970	
	Gender							0.7235
	male	8/ 41 ( 19.5)	NE ( NE , NE )	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.33, 2.06)	0.6807	
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	6/ 27 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.18, 2.25)	0.4871	
	B-Symptom Fever							0.9902
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.4 ( 1.0, NE )	NE	NE	
	no	12/ 63 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	15/ 70 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.41, 1.87)	0.7318	
	B-Symptom Night Sweat							0.0943
	yes	4/ 28 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE ( 9.9, NE )	0.36 (0.11, 1.16)	0.0752	
	no	8/ 39 ( 20.5)	NE ( NE , NE )	7/ 43 ( 16.3)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.49, 3.71)	0.5674	
	B-Symptom Weight Loss							0.1532
	yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.4, NE )	0.20 (0.02, 1.64)	0.0950	
	no	11/ 58 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	11/ 60 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	1.03 (0.45, 2.38)	0.9446	
	Race Group 2							NE
	white	9/ 59 ( 15.3)	NE ( NE , NE )	17/ 68 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.57 (0.25, 1.27)	0.1662	
TLS risk category							0.7461	
low	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.9, NE )	0.25 (0.03, 2.41)	0.1942		
medium	8/ 48 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	14/ 53 ( 26.4)	NE ( NE , NE )	0.61 (0.25, 1.45)	0.2555		
high	3/ 5 ( 60.0)	5.1 ( 1.1, NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
CIRS-Score							0.1361	
<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	3.70 (0.33, 41.1)	0.2545		
> 6	10/ 57 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	16/ 57 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	0.57 (0.26, 1.26)	0.1639		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0607	
< 70 mL/min	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	6/ 40 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	1.51 (0.54, 4.26)	0.4211		
>= 70 mL/min	3/ 25 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( 4.6, NE )	0.31 (0.09, 1.13)	0.0606		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9557
	Trisomy 12	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.9, NE )	0.37 (0.04, 3.33)	0.3567	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.79 (0.15, 4.33)	0.7883	
	Del (13q)	9/ 46 ( 19.6)	NE ( NE , NE )	9/ 37 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	0.76 (0.30, 1.92)	0.5574	
	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.36 (0.12, 1.04)	0.0504	0.0546
	> 3.5 mg/L	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	7/ 39 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.54, 4.42)	0.4124	
	ECOG Performance Status							
	0	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	0.41 (0.09, 1.99)	0.2546	0.2405
	1	9/ 35 ( 25.7)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.44, 3.91)	0.6244	
	>=2	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.0, NE )	0.22 (0.03, 1.86)	0.1264	
	Binet Stage							
	Stage A	0/ 13 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9935
	Stage B	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	0.89 (0.26, 3.07)	0.8519	
	Stage C	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.31, 2.24)	0.7157	
	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 1.1, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 9.9, NE )	1.91 (0.26, 13.8)	0.5151	0.6648
	Central and Eastern Europe	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	14/ 27 ( 51.9)	5.8 ( 1.2, NE )	0.31 (0.10, 0.96)	0.0324	
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
Western Europe	6/ 33 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	0/ 26 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	10/ 35 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.56 (0.19, 1.64)	0.2854	0.1551	
>=3 and <6 years	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	0.38 (0.07, 1.95)	0.2264		
>= 6 years	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	1/ 19 ( 5.3)	NE ( NE , NE )	4.61 (0.54, 39.5)	0.1231		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Age							0.3710
	< 75 years	25/ 46 ( 54.3)	8.5 ( 1.9, NE )	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 2.3, NE )	1.15 ( 0.65, 2.04)	0.6181	
	>= 75 years	10/ 21 ( 47.6)	7.1 ( 4.0, NE )	14/ 24 ( 58.3)	3.6 ( 1.4, NE )	0.73 ( 0.32, 1.64)	0.4522	
	Gender							0.1288
	male	20/ 41 ( 48.8)	8.7 ( 1.9, NE )	19/ 46 ( 41.3)	NE ( 3.1, NE )	1.30 ( 0.69, 2.43)	0.4122	
	female	15/ 26 ( 57.7)	7.6 ( 3.9, NE )	17/ 27 ( 63.0)	2.0 ( 1.0, NE )	0.65 ( 0.32, 1.30)	0.2364	
	B-Symptom Fever							0.1633
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.5, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.4 ( 1.0, NE )	0.27 ( 0.02, 3.09)	0.2611	
	no	34/ 63 ( 54.0)	7.6 ( 3.9, NE )	34/ 70 ( 48.6)	NE ( 2.3, NE )	1.06 ( 0.66, 1.71)	0.7856	
	B-Symptom Night Sweat							0.1631
	yes	16/ 28 ( 57.1)	5.7 ( 1.9, NE )	19/ 30 ( 63.3)	1.4 ( 1.1, NE )	0.69 ( 0.35, 1.34)	0.2814	
	no	19/ 39 ( 48.7)	9.0 ( 4.0, NE )	17/ 43 ( 39.5)	NE ( 2.8, NE )	1.33 ( 0.69, 2.57)	0.3881	
	B-Symptom Weight Loss							0.8747
	yes	6/ 9 ( 66.7)	3.9 ( 1.3, NE )	8/ 13 ( 61.5)	1.4 ( 1.0, NE )	0.99 ( 0.34, 2.87)	0.9711	
	no	29/ 58 ( 50.0)	8.7 ( 4.0, NE )	28/ 60 ( 46.7)	NE ( 2.3, NE )	1.03 ( 0.61, 1.73)	0.8950	
	Race Group 2							NE
	white	32/ 59 ( 54.2)	7.6 ( 3.9, NE )	35/ 68 ( 51.5)	5.1 ( 2.1, NE )	0.97 ( 0.60, 1.57)	0.9174	
	TLS risk category							0.5300
	low	7/ 14 ( 50.0)	3.9 ( 1.5, NE )	8/ 12 ( 66.7)	2.2 ( 1.0, NE )	0.61 ( 0.22, 1.69)	0.3325	
medium	26/ 48 ( 54.2)	7.6 ( 4.0, NE )	24/ 53 ( 45.3)	NE ( 2.1, NE )	1.15 ( 0.66, 2.01)	0.5912		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	0.85 ( 0.15, 4.66)	0.8386		
CIRS-Score							0.9795	
<= 6	4/ 10 ( 40.0)	8.5 ( 2.1, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	0.96 ( 0.27, 3.44)	0.9606		
> 6	31/ 57 ( 54.4)	7.1 ( 3.9, NE )	30/ 57 ( 52.6)	5.1 ( 2.1, NE )	0.96 ( 0.58, 1.59)	0.9074		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.2333	
< 70 mL/min	24/ 41 ( 58.5)	6.1 ( 3.8, NE )	19/ 40 ( 47.5)	NE ( 2.0, NE )	1.21 ( 0.66, 2.21)	0.5150		
>= 70 mL/min	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 2.0, NE )	17/ 33 ( 51.5)	6.6 ( 1.9, NE )	0.67 ( 0.30, 1.45)	0.3091		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.02 (0.13, 32.5)	0.6127	0.3948	
	Trisomy 12	6/ 7 ( 85.7)	3.8 ( 1.1, 8.7)	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.1, NE )	2.23 (0.68, 7.35)	0.1756		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	6.4 ( 3.9, NE )	11/ 18 ( 61.1)	4.0 ( 2.1, NE )	0.95 (0.37, 2.45)	0.9111		
	Del (13q)	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 2.1, NE )	19/ 37 ( 51.4)	2.1 ( 1.4, NE )	0.75 (0.40, 1.39)	0.3764		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	20/ 38 ( 52.6)	8.7 ( 3.9, NE )	16/ 32 ( 50.0)	5.7 ( 2.0, NE )	0.88 (0.46, 1.71)	0.7295		0.5168
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	4.0 ( 1.8, NE )	19/ 39 ( 48.7)	NE ( 2.1, NE )	1.18 (0.60, 2.32)	0.6276		
	ECOG Performance Status								
	0	13/ 24 ( 54.2)	8.0 ( 1.9, NE )	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 2.3, NE )	1.16 (0.56, 2.38)	0.6868		0.6052
	1	16/ 35 ( 45.7)	NE ( 3.9, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 1.2, NE )	1.04 (0.47, 2.29)	0.9226		
	>=2	6/ 8 ( 75.0)	3.8 ( 1.4, 9.0)	9/ 11 ( 81.8)	1.0 ( 1.0, 7.4)	0.62 (0.22, 1.76)	0.4266		
	Binet Stage								
	Stage A	8/ 13 ( 61.5)	3.9 ( 1.4, NE )	10/ 19 ( 52.6)	5.1 ( 1.0, NE )	1.08 (0.42, 2.74)	0.8187		0.7790
	Stage B	11/ 22 ( 50.0)	9.0 ( 1.9, NE )	11/ 21 ( 52.4)	3.0 ( 1.1, NE )	0.79 (0.34, 1.82)	0.5793		
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	8.5 ( 3.9, NE )	15/ 33 ( 45.5)	NE ( 2.3, NE )	1.14 (0.56, 2.31)	0.7145		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	1.9 ( 1.5, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	1.48 (0.37, 6.00)	0.5799		0.2451
	Central and Eastern Europe	11/ 20 ( 55.0)	6.9 ( 1.9, NE )	16/ 27 ( 59.3)	2.5 ( 1.1, NE )	0.74 (0.34, 1.60)	0.4840		
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	3.3 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.1, NE )	3.14 (0.32, 30.6)	0.3000		
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 8.7, NE )	6/ 8 ( 75.0)	2.3 ( 1.4, NE )	0.18 (0.02, 1.51)	0.0766			
Western Europe	16/ 33 ( 48.5)	8.5 ( 3.9, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 2.2, NE )	1.54 (0.68, 3.48)	0.3002			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	15/ 28 ( 53.6)	5.7 ( 2.0, NE )	16/ 35 ( 45.7)	NE ( 1.4, NE )	1.13 (0.56, 2.29)	0.7035	0.7472		
>=3 and <6 years	9/ 17 ( 52.9)	8.8 ( 3.9, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	1.08 (0.42, 2.80)	0.8727			
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	6.1 ( 1.9, NE )	11/ 19 ( 57.9)	2.8 ( 1.4, NE )	0.74 (0.32, 1.71)	0.4849			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Age							0.8649
	< 75 years	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	6/ 49 ( 12.2)	NE ( NE , NE )	1.37 ( 0.47, 3.94)	0.5589	
	>= 75 years	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.17 ( 0.29, 4.69)	0.8230	
	Gender							0.0560
	male	8/ 41 ( 19.5)	NE ( NE , NE )	3/ 46 ( 6.5)	NE ( NE , NE )	3.07 ( 0.81, 11.6)	0.0809	
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	7/ 27 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	0.53 ( 0.15, 1.80)	0.3022	
	B-Symptom Fever							0.9930
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	11/ 63 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	10/ 70 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.21 ( 0.51, 2.84)	0.6651	
	B-Symptom Night Sweat							0.3979
	yes	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	5/ 30 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.76 ( 0.58, 5.39)	0.3058	
	no	4/ 39 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	0.86 ( 0.23, 3.20)	0.8237	
	B-Symptom Weight Loss							0.9325
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.38 ( 0.19, 9.80)	0.7473	
	no	10/ 58 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	8/ 60 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	1.28 ( 0.51, 3.25)	0.5976	
	Race Group 2							NE
	white	11/ 59 ( 18.6)	NE ( NE , NE )	10/ 68 ( 14.7)	NE ( NE , NE )	1.23 ( 0.52, 2.90)	0.6283	
	TLS risk category							0.4931
	low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	0.47 ( 0.08, 2.84)	0.4087	
	medium	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	6/ 53 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	1.65 ( 0.59, 4.65)	0.3352	
	high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.79 ( 0.11, 28.7)	0.6771	
	CIRS-Score							0.6451
	<= 6	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	0.79 ( 0.07, 8.68)	0.8445	
	> 6	11/ 57 ( 19.3)	NE ( NE , NE )	8/ 57 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	1.38 ( 0.55, 3.42)	0.4896	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.3932
	< 70 mL/min	6/ 41 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	6/ 40 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.95 ( 0.31, 2.95)	0.9316	
	>= 70 mL/min	6/ 25 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	4/ 33 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	1.96 ( 0.55, 6.95)	0.2849	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
		Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4.92 (0.44, 55.4)	0.1551	0.6825
		Trisomy 12	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.19, 6.70)	0.9049	
		Del (13q)	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	6/ 37 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.35, 2.92)	0.9726	
		Serum beta2-microglobulin							
		<= 3.5 mg/L	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	6/ 32 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.20, 2.11)	0.4654	0.1096
		> 3.5 mg/L	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	4/ 39 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	2.58 (0.75, 8.81)	0.1171	
		ECOG Performance Status							
		0	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	6/ 38 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.50, 4.76)	0.4509	0.7695
		1	5/ 35 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	1.78 (0.35, 9.18)	0.4906	
		>=2	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.06, 6.87)	0.7105	
		Binet Stage							
		Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	0.89 (0.15, 5.35)	0.9295	0.8959
		Stage B	3/ 22 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	1.52 (0.25, 9.08)	0.6520	
		Stage C	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	5/ 33 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	1.47 (0.47, 4.63)	0.5053	
		Region							
		Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 2.0, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 2.0, NE )	1.44 (0.20, 10.3)	0.7151	0.9680
		Central and Eastern Europe	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.85 (0.14, 5.06)	0.8439	
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.1, NE )	1.59 (0.14, 17.7)	0.7015		
	US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 4.8, NE )	1.02 (0.09, 11.4)	1.0000		
	Western Europe	5/ 33 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	2.09 (0.40, 10.8)	0.3671		
	Time from first diagnosis to randomisation								
	< 3 years	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	3/ 35 ( 8.6)	NE ( NE , NE )	3.46 (0.92, 13.0)	0.0495	0.0892	
	>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.24 (0.03, 2.12)	0.1614		
	>= 6 years	3/ 22 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.16, 3.96)	0.7840		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Age							
	< 75 years	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 2.5, NE )	25/ 49 ( 51.0)	7.6 ( 2.0, NE )	0.74 ( 0.41, 1.34)	0.3189	0.8068
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 6.0, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	0.84 ( 0.35, 2.00)	0.6852	
	Gender							
	male	18/ 41 ( 43.9)	NE ( 2.5, NE )	23/ 46 ( 50.0)	7.6 ( 2.0, NE )	0.80 ( 0.43, 1.49)	0.4876	0.8128
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.7, NE )	14/ 27 ( 51.9)	3.9 ( 1.4, NE )	0.71 ( 0.32, 1.56)	0.3985	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	3.7 ( 1.5, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.4 ( 1.0, NE )	0.27 ( 0.02, 3.09)	0.2611	0.6216
	no	27/ 63 ( 42.9)	NE ( 5.3, NE )	35/ 70 ( 50.0)	12.1 ( 2.2, NE )	0.78 ( 0.47, 1.29)	0.3319	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 1.9, NE )	19/ 30 ( 63.3)	2.0 ( 1.1, NE )	0.49 ( 0.23, 1.02)	0.0531	0.0946
	no	18/ 39 ( 46.2)	NE ( 3.0, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE ( 2.2, NE )	1.10 ( 0.57, 2.12)	0.7786	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	7/ 13 ( 53.8)	3.3 ( 1.0, NE )	0.83 ( 0.24, 2.84)	0.7588	0.8428
	no	25/ 58 ( 43.1)	NE ( 5.3, NE )	30/ 60 ( 50.0)	12.1 ( 2.0, NE )	0.76 ( 0.45, 1.29)	0.3108	
	Race Group 2							
	white	26/ 59 ( 44.1)	NE ( 3.7, NE )	34/ 68 ( 50.0)	7.6 ( 2.1, NE )	0.79 ( 0.47, 1.32)	0.3638	NE
	TLS risk category							
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 1.2, NE )	8/ 12 ( 66.7)	2.0 ( 1.0, NE )	0.42 ( 0.13, 1.28)	0.1131	0.3562
medium	21/ 48 ( 43.8)	NE ( 3.0, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 2.2, NE )	0.83 ( 0.46, 1.48)	0.5293		
high	3/ 5 ( 60.0)	1.2 ( 1.2, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	1.90 ( 0.42, 8.62)	0.4257		
CIRS-Score								
<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.8, NE )	0.48 ( 0.10, 2.38)	0.3542	0.5434	
> 6	27/ 57 ( 47.4)	NE ( 3.0, NE )	31/ 57 ( 54.4)	3.3 ( 2.0, NE )	0.78 ( 0.47, 1.31)	0.3499		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	18/ 41 ( 43.9)	NE ( 3.0, NE )	21/ 40 ( 52.5)	3.9 ( 1.8, NE )	0.78 ( 0.42, 1.46)	0.4333	0.8089	
>= 70 mL/min	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 2.5, NE )	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 1.2, NE )	0.69 ( 0.31, 1.51)	0.3532		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Pain	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
		Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	1.5 ( 1.2, NE )	0.28 ( 0.03, 2.37)	0.2090	0.1193	
		Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	1.6 ( 1.1, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.8, NE )	2.06 ( 0.51, 8.29)	0.3007		
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 10 ( 60.0)	5.3 ( 1.4, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.2, NE )	1.59 ( 0.53, 4.75)	0.4026		
		Del (13q)	18/ 46 ( 39.1)	NE ( 6.0, NE )	21/ 37 ( 56.8)	2.3 ( 1.4, NE )	0.54 ( 0.29, 1.02)	0.0536		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 3.7, NE )	16/ 32 ( 50.0)	12.1 ( 1.5, NE )	0.74 ( 0.38, 1.47)	0.4037		0.8261
		> 3.5 mg/L	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 1.5, NE )	20/ 39 ( 51.3)	3.3 ( 1.8, NE )	0.84 ( 0.41, 1.71)	0.6171		
		ECOG Performance Status								
		0	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 7.1, NE )	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 2.2, NE )	0.68 ( 0.31, 1.52)	0.3509		0.8896
		1	16/ 35 ( 45.7)	NE ( 1.2, NE )	12/ 24 ( 50.0)	7.6 ( 1.2, NE )	0.82 ( 0.39, 1.74)	0.6100		
		>=2	4/ 8 ( 50.0)	6.0 ( 1.1, NE )	7/ 11 ( 63.6)	1.1 ( 1.0, NE )	0.60 ( 0.18, 2.07)	0.4185		
		Binet Stage								
		Stage A	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.9, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.8, NE )	0.86 ( 0.28, 2.63)	0.7950		0.9361
		Stage B	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 1.2, NE )	11/ 21 ( 52.4)	7.6 ( 1.2, NE )	0.79 ( 0.34, 1.86)	0.5869		
	Stage C	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 3.0, NE )	18/ 33 ( 54.5)	3.0 ( 1.4, NE )	0.68 ( 0.34, 1.37)	0.2800			
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.0, NE )	1.05 ( 0.23, 4.71)	0.9535	0.7017		
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.2, NE )	15/ 27 ( 55.6)	2.5 ( 1.1, NE )	0.66 ( 0.29, 1.52)	0.3304			
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	7.3 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 0.9, NE )	2.15 ( 0.22, 21.0)	0.4987			
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 3.3, NE )	1.70 ( 0.28, 10.2)	0.5593			
	Western Europe	12/ 33 ( 36.4)	NE ( 5.3, NE )	14/ 26 ( 53.8)	2.3 ( 1.8, NE )	0.61 ( 0.28, 1.31)	0.2010			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 1.2, NE )	20/ 35 ( 57.1)	1.8 ( 1.1, NE )	0.59 ( 0.28, 1.22)	0.1478	0.4445		
	>=3 and <6 years	11/ 17 ( 64.7)	5.3 ( 1.9, NE )	9/ 18 ( 50.0)	7.6 ( 1.3, NE )	1.23 ( 0.51, 2.97)	0.6488			
	>= 6 years	7/ 22 ( 31.8)	NE (13.6, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 3.0, NE )	0.80 ( 0.29, 2.22)	0.6717			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Global Health Status/QoL	Number of subjects with events, n (%)	42 ( 62.7)	42 ( 57.5)
	Number of censored subjects, n (%)	25 ( 37.3)	31 ( 42.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.2 ( 2.1, 4.8)	2.7 ( 1.3, 3.0)
	Median (95% CI)	7.1 ( 4.9, 35.0)	7.8 ( 4.4, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (35.0, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	53.97 (41.85, 66.08)	53.77 (42.18, 65.36)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	44.72 (32.63, 56.80)	46.61 (34.99, 58.23)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.72 (32.63, 56.80)	43.65 (32.06, 55.24)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	43.17 (31.13, 55.22)	42.09 (30.52, 53.66)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	38.35 (26.47, 50.23)	42.09 (30.52, 53.66)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.995	
	95% CI	0.630, 1.570	
	p-value	0.9865	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.014	
	95% CI	0.661, 1.556	
	p-value	0.9383	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Physical Functioning	Number of subjects with events, n (%)	36 ( 53.7)	32 ( 43.8)
	Number of censored subjects, n (%)	31 ( 46.3)	41 ( 56.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.3 ( 1.9, 5.3)	3.8 ( 1.6, 20.2)
	Median (95% CI)	18.2 ( 5.6, NE )	NE (23.0, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	57.58 (45.41, 69.76)	73.32 (63.04, 83.59)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.29 (41.99, 66.60)	69.06 (58.31, 79.81)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	50.95 (38.56, 63.34)	67.56 (56.64, 78.47)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	45.85 (33.43, 58.27)	61.03 (49.44, 72.62)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	44.15 (31.76, 56.55)	54.20 (42.12, 66.27)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.235	
	95% CI	0.744, 2.052	
	p-value	0.4100	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.353		
95% CI	0.839, 2.180		
p-value	0.2122		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Role Functioning	Number of subjects with events, n (%)	40 ( 59.7)	41 ( 56.2)
	Number of censored subjects, n (%)	27 ( 40.3)	32 ( 43.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.2, 2.9)	2.1 ( 1.6, 6.9)
	Median (95% CI)	11.6 ( 3.6, 35.2)	18.5 ( 7.5, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (35.2, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	57.19 (45.16, 69.22)	66.25 (55.26, 77.25)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	49.25 (37.04, 61.46)	54.62 (42.97, 66.27)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	47.66 (35.45, 59.87)	51.59 (39.85, 63.33)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.37 (32.19, 56.56)	46.70 (34.83, 58.56)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	39.22 (27.12, 51.31)	41.36 (29.41, 53.31)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.079	
	95% CI	0.679, 1.714	
	p-value	0.7420	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.127	
	95% CI	0.729, 1.743	
	p-value	0.5893	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Emotional Functioning	Number of subjects with events, n (%)	31 ( 46.3)	27 ( 37.0)
	Number of censored subjects, n (%)	36 ( 53.7)	46 ( 63.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.9 ( 2.1, 8.9)	5.4 ( 2.8, 17.1)
	Median (95% CI)	NE ( 9.0, NE )	NE (23.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	65.67 (54.00, 77.33)	73.17 (62.84, 83.49)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	59.10 (46.96, 71.24)	68.86 (58.05, 79.67)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	55.77 (43.46, 68.07)	63.06 (51.76, 74.36)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	55.77 (43.46, 68.07)	61.40 (49.94, 72.86)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	50.52 (38.01, 63.02)	61.40 (49.94, 72.86)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.472	
	95% CI	0.840, 2.579	
p-value	0.1744		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.361		
95% CI	0.812, 2.281		
p-value	0.2406		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Cognitive Functioning	Number of subjects with events, n (%)	40 ( 59.7)	41 ( 56.2)
	Number of censored subjects, n (%)	27 ( 40.3)	32 ( 43.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.0 ( 2.0, 5.1)	2.0 ( 1.1, 3.8)
	Median (95% CI)	9.7 ( 5.7, 29.2)	12.2 ( 3.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (38.0, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	60.96 (48.97, 72.96)	55.56 (44.08, 67.03)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	49.43 (37.03, 61.83)	51.32 (39.75, 62.88)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	41.19 (28.93, 53.45)	48.38 (36.78, 59.97)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	41.19 (28.93, 53.45)	46.82 (35.20, 58.44)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	37.66 (25.51, 49.81)	41.80 (30.12, 53.48)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.066	
	95% CI	0.660, 1.722	
	p-value	0.7858	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.042		
95% CI	0.674, 1.611		
p-value	0.8476		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Social Functioning	Number of subjects with events, n (%)	41 ( 61.2)	42 ( 57.5)
	Number of censored subjects, n (%)	26 ( 38.8)	31 ( 42.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.2, 3.6)	2.0 ( 1.3, 4.7)
	Median (95% CI)	4.9 ( 3.7, 26.0)	9.4 ( 4.8, 36.4)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (36.4, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	48.87 (36.83, 60.91)	56.95 (45.30, 68.59)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	45.72 (33.69, 57.75)	48.19 (36.41, 59.96)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.14 (32.14, 56.15)	46.73 (34.96, 58.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	42.57 (30.60, 54.53)	43.56 (31.80, 55.31)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	37.84 (26.06, 49.61)	43.56 (31.80, 55.31)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.093	
	95% CI	0.691, 1.730	
	p-value	0.6978	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.079		
95% CI	0.702, 1.660		
p-value	0.7277		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Appetite Loss	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 47.8)	25 ( 34.2)
	Number of censored subjects, n (%)	35 ( 52.2)	48 ( 65.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	5.7 ( 3.8, 10.6)	10.4 ( 3.5, 40.5)
	Median (95% CI)	24.3 (10.6, NE )	NE (40.5, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	74.74 (64.02, 85.46)	78.87 (69.36, 88.37)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.74 (49.68, 73.80)	71.70 (61.18, 82.21)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	58.49 (46.26, 70.73)	71.70 (61.18, 82.21)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	51.61 (39.09, 64.13)	70.07 (59.32, 80.82)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.17 (35.61, 60.73)	66.51 (55.23, 77.79)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.526	
	95% CI	0.862, 2.702	
	p-value	0.1448	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.513		
95% CI	0.896, 2.555		
p-value	0.1178		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Constipation	Number of subjects with events, n (%)	36 ( 53.7)	30 ( 41.1)
	Number of censored subjects, n (%)	31 ( 46.3)	43 ( 58.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.9 ( 1.5, 5.7)	4.8 ( 3.0, 15.0)
	Median (95% CI)	22.6 ( 5.7, NE )	NE (19.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.32 (49.42, 73.22)	71.00 (60.27, 81.72)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	55.03 (42.86, 67.20)	65.05 (53.74, 76.35)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	51.89 (39.66, 64.12)	61.95 (50.40, 73.50)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	48.64 (36.38, 60.91)	60.28 (48.58, 71.97)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	45.28 (33.01, 57.55)	56.67 (44.66, 68.69)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.215	
	95% CI	0.730, 2.022	
p-value	0.4529		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.392		
95% CI	0.857, 2.261		
p-value	0.1793		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	35 ( 52.2)	26 ( 35.6)
	Number of censored subjects, n (%)	32 ( 47.8)	47 ( 64.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.7 ( 2.3, 6.2)	9.5 ( 7.7, 31.3)
	Median (95% CI)	21.2 ( 7.5, NE )	NE (31.3, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	64.20 (52.46, 75.94)	84.28 (75.75, 92.82)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	56.17 (43.97, 68.37)	74.00 (63.65, 84.35)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	52.96 (40.68, 65.25)	70.85 (60.06, 81.64)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	49.43 (37.03, 61.84)	69.16 (58.13, 80.19)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	45.63 (33.11, 58.15)	63.84 (52.13, 75.55)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.650	
	95% CI	0.953, 2.859	
	p-value	0.0705	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.797	
	95% CI	1.081, 2.988	
	p-value	0.0219	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	28 ( 41.8)	36 ( 49.3)
	Number of censored subjects, n (%)	39 ( 58.2)	37 ( 50.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	8.4 ( 2.8, 25.6)	3.1 ( 1.9, 10.8)
	Median (95% CI)	NE (25.6, NE)	25.2 (13.1, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	75.06 (64.45, 85.67)	69.15 (58.40, 79.89)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	66.72 (55.04, 78.40)	61.85 (50.49, 73.20)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	63.39 (51.41, 75.36)	54.34 (42.61, 66.07)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	63.39 (51.41, 75.36)	50.99 (39.10, 62.88)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	58.09 (45.70, 70.48)	49.29 (37.34, 61.24)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.709	
	95% CI	0.420, 1.196	
p-value	0.1904		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.779		
95% CI	0.475, 1.277		
p-value	0.3215		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	41 ( 61.2)	44 ( 60.3)
	Number of censored subjects, n (%)	26 ( 38.8)	29 ( 39.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.5, 3.4)	1.9 ( 1.2, 2.8)
	Median (95% CI)	7.4 ( 3.8, 20.4)	7.5 ( 3.0, 26.3)
	75%-ile (95% CI)	NE (25.6, NE)	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	52.19 (39.98, 64.39)	53.48 (41.86, 65.11)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	45.86 (33.66, 58.06)	44.81 (33.18, 56.44)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	42.70 (30.58, 54.82)	41.82 (30.26, 53.39)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	37.77 (25.84, 49.71)	38.66 (27.17, 50.16)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	36.13 (24.29, 47.97)	36.98 (25.53, 48.44)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.901	
	95% CI	0.570, 1.425	
	p-value	0.6553	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.974		
95% CI	0.637, 1.491		
p-value	0.9018		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Financial Difficulties	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 29.9)	27 ( 37.0)
	Number of censored subjects, n (%)	47 ( 70.1)	46 ( 63.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	8.4 ( 3.2, NE )	8.5 ( 3.9, 28.0)
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (41.0, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	76.55 (66.13, 86.96)	78.76 (69.21, 88.30)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	73.29 (62.39, 84.19)	71.60 (61.06, 82.14)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	70.03 (58.72, 81.35)	70.16 (59.47, 80.86)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	68.36 (56.86, 79.87)	68.57 (57.67, 79.47)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	68.36 (56.86, 79.87)	63.38 (51.83, 74.93)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.728	
	95% CI	0.399, 1.328	
p-value	0.2956		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.819		
95% CI	0.459, 1.461		
p-value	0.4972		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	37 ( 55.2)	34 ( 46.6)
	Number of censored subjects, n (%)	30 ( 44.8)	39 ( 53.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.9, 4.3)	3.8 ( 2.1, 9.2)
	Median (95% CI)	12.6 ( 4.7, NE )	NE ( 9.5, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	59.37 (47.30, 71.44)	69.32 (58.63, 80.00)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	51.12 (38.75, 63.49)	58.00 (46.54, 69.46)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	47.82 (35.43, 60.21)	56.51 (44.98, 68.04)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.52 (32.18, 56.87)	51.66 (39.88, 63.44)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	41.09 (28.81, 53.37)	51.66 (39.88, 63.44)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.378	
	95% CI	0.841, 2.260	
p-value	0.2029		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.339		
95% CI	0.840, 2.135		
p-value	0.2174		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Nausea And Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 44.8)	27 ( 37.0)
	Number of censored subjects, n (%)	37 ( 55.2)	46 ( 63.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.7 ( 2.7, 8.4)	6.5 ( 3.7, 29.1)
	Median (95% CI)	NE ( 9.0, NE )	NE (34.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	67.24 (55.71, 78.76)	75.70 (65.64, 85.76)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	59.04 (46.88, 71.19)	69.88 (59.09, 80.66)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	55.76 (43.45, 68.06)	66.93 (55.86, 78.01)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	54.07 (41.70, 66.44)	65.22 (53.93, 76.51)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	52.38 (39.96, 64.79)	63.46 (51.95, 74.96)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.158	
	95% CI	0.671, 1.996	
	p-value	0.5990	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.338		
95% CI	0.795, 2.251		
p-value	0.2727		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=67)	GC1b (N=73)
Pain	Number of subjects with events, n (%)	43 ( 64.2)	46 ( 63.0)
	Number of censored subjects, n (%)	24 ( 35.8)	27 ( 37.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.8 ( 2.0, 4.4)	2.8 ( 1.9, 4.7)
	Median (95% CI)	10.3 ( 4.8, 17.2)	9.3 ( 4.7, 23.2)
	75%-ile (95% CI)	NE (18.2, NE)	NE (24.0, NE)
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	59.49 (47.42, 71.55)	54.99 (43.42, 66.56)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	47.59 (35.13, 60.05)	47.79 (36.13, 59.44)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	37.24 (25.04, 49.45)	47.79 (36.13, 59.44)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	35.47 (23.36, 47.58)	36.43 (24.90, 47.97)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	30.15 (18.46, 41.84)	34.77 (23.32, 46.23)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.085	
	95% CI	0.688, 1.710	
	p-value	0.7168	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.052		
95% CI	0.694, 1.595		
p-value	0.8116		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoL	Age							0.3150
	< 75 years	26/ 46 ( 56.5)	18.7 ( 5.8, NE )	27/ 49 ( 55.1)	10.8 ( 4.5, NE )	0.89 ( 0.52, 1.52)	0.6762	
	>= 75 years	16/ 21 ( 76.2)	4.8 ( 2.9, 25.6)	15/ 24 ( 62.5)	5.4 ( 2.8, NE )	1.36 ( 0.67, 2.76)	0.3844	
	Gender							0.3418
	male	26/ 41 ( 63.4)	9.3 ( 3.6, 35.2)	25/ 46 ( 54.3)	15.0 ( 4.7, NE )	1.17 ( 0.68, 2.03)	0.5744	
	female	16/ 26 ( 61.5)	6.2 ( 5.3, NE )	17/ 27 ( 63.0)	4.5 ( 2.8, NE )	0.77 ( 0.39, 1.54)	0.4692	
	B-Symptom Fever							0.0766
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 7.4, NE )	2/ 3 ( 66.7)	4.4 ( 1.0, 4.4)	0.00 ( 0.00, Inf)	0.0445	
	no	41/ 63 ( 65.1)	6.5 ( 4.8, 29.2)	40/ 70 ( 57.1)	10.8 ( 4.5, NE )	1.09 ( 0.71, 1.69)	0.6780	
	B-Symptom Night Sweat							0.2123
	yes	17/ 28 ( 60.7)	8.4 ( 4.8, NE )	12/ 30 ( 40.0)	NE ( 4.7, NE )	1.45 ( 0.69, 3.04)	0.3176	
	no	25/ 39 ( 64.1)	6.5 ( 3.7, 35.0)	30/ 43 ( 69.8)	5.3 ( 2.9, 12.2)	0.82 ( 0.48, 1.40)	0.4712	
	B-Symptom Weight Loss							0.8427
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.8, NE )	1.02 ( 0.27, 3.81)	0.9640	
	no	38/ 58 ( 65.5)	7.1 ( 4.9, 29.2)	37/ 60 ( 61.7)	7.5 ( 4.2, 34.6)	0.98 ( 0.62, 1.54)	0.9413	
	Race Group 2							NE
	white	38/ 59 ( 64.4)	7.4 ( 4.9, 35.0)	37/ 68 ( 54.4)	12.2 ( 4.7, NE )	1.13 ( 0.72, 1.78)	0.5774	
	TLS risk category							0.9517
	low	9/ 14 ( 64.3)	5.2 ( 3.6, NE )	6/ 12 ( 50.0)	5.7 ( 2.1, NE )	1.09 ( 0.39, 3.06)	0.8739	
	medium	31/ 48 ( 64.6)	7.4 ( 5.3, 35.0)	32/ 53 ( 60.4)	7.5 ( 3.0, NE )	0.97 ( 0.59, 1.60)	0.9237	
	high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 5.3, NE )	0.88 ( 0.16, 4.83)	0.8827	
	CIRS-Score							0.8459
	<= 6	6/ 10 ( 60.0)	6.2 ( 3.2, NE )	9/ 16 ( 56.3)	2.9 ( 1.3, NE )	0.88 ( 0.31, 2.48)	0.8074	
	> 6	36/ 57 ( 63.2)	8.4 ( 4.9, 35.0)	33/ 57 ( 57.9)	10.8 ( 5.1, NE )	1.04 ( 0.65, 1.68)	0.8468	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7610
	< 70 mL/min	27/ 41 ( 65.9)	6.5 ( 4.9, 29.2)	22/ 40 ( 55.0)	7.8 ( 2.9, NE )	1.09 ( 0.62, 1.92)	0.7530	
	>= 70 mL/min	15/ 25 ( 60.0)	9.3 ( 3.6, NE )	20/ 33 ( 60.6)	10.8 ( 4.5, NE )	0.95 ( 0.49, 1.86)	0.8839	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3639
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	5.9 ( 2.9, NE )	5/ 7 ( 71.4)	10.8 ( 2.1, NE )	1.07 (0.25, 4.55)	0.9278	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	5.8 ( 1.3, NE )	9/ 11 ( 81.8)	1.3 ( 1.0, 5.7)	0.43 (0.13, 1.40)	0.1518	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	4.7 ( 2.1, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 3.0, NE )	1.66 (0.62, 4.48)	0.3119	
	Del (13q)	28/ 46 ( 60.9)	9.3 ( 4.9, 35.2)	19/ 37 ( 51.4)	15.0 ( 4.5, NE )	1.12 (0.62, 2.00)	0.7077	
	Serum beta2-microglobulin							0.2259
	<= 3.5 mg/L	26/ 38 ( 68.4)	6.2 ( 3.4, 35.0)	17/ 32 ( 53.1)	10.8 ( 3.0, NE )	1.33 (0.72, 2.46)	0.3526	
	> 3.5 mg/L	16/ 28 ( 57.1)	9.3 ( 5.6, NE )	24/ 39 ( 61.5)	7.4 ( 3.0, NE )	0.78 (0.41, 1.46)	0.4335	
	ECOG Performance Status							0.2627
	0	16/ 24 ( 66.7)	4.5 ( 2.9, NE )	23/ 38 ( 60.5)	5.3 ( 2.8, NE )	1.00 (0.53, 1.89)	1.0000	
	1	21/ 35 ( 60.0)	18.7 ( 5.6, NE )	16/ 24 ( 66.7)	9.1 ( 3.0, NE )	0.76 (0.40, 1.47)	0.4266	
	>=2	5/ 8 ( 62.5)	8.4 ( 3.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 7.4, NE )	2.84 (0.67, 12.0)	0.1384	
	Binet Stage							0.8626
	Stage A	8/ 13 ( 61.5)	8.4 ( 4.8, NE )	11/ 19 ( 57.9)	4.7 ( 2.8, NE )	0.91 (0.37, 2.27)	0.8428	
	Stage B	13/ 22 ( 59.1)	21.0 ( 5.6, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 7.5, NE )	1.29 (0.55, 3.02)	0.5597	
	Stage C	21/ 32 ( 65.6)	5.8 ( 2.9, 26.6)	22/ 33 ( 66.7)	5.7 ( 2.8, 15.0)	0.96 (0.53, 1.75)	0.9029	
	Region							0.5806
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	8.3 ( 5.7, NE )	6/ 9 ( 66.7)	2.8 ( 1.1, NE )	0.47 (0.13, 1.72)	0.2456	
	Central and Eastern Europe	11/ 20 ( 55.0)	24.0 ( 3.7, NE )	16/ 27 ( 59.3)	12.2 ( 4.7, NE )	0.88 (0.41, 1.90)	0.7550	
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	2.9 ( 1.8, NE )	0.61 (0.08, 4.53)	0.6300		
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	14.6 ( 1.2, 26.6)	5/ 8 ( 62.5)	9.3 ( 3.0, NE )	1.59 (0.42, 5.99)	0.4909		
Western Europe	21/ 33 ( 63.6)	5.6 ( 3.7, 35.2)	13/ 26 ( 50.0)	15.0 ( 2.8, NE )	1.27 (0.64, 2.55)	0.4878		
Time from first diagnosis to randomisation							0.6510	
< 3 years	19/ 28 ( 67.9)	7.7 ( 5.6, 35.2)	18/ 35 ( 51.4)	12.2 ( 4.4, NE )	1.19 (0.62, 2.27)	0.5980		
>=3 and <6 years	11/ 17 ( 64.7)	7.1 ( 2.8, NE )	13/ 18 ( 72.2)	4.4 ( 1.3, 10.8)	0.73 (0.33, 1.63)	0.4498		
>= 6 years	12/ 22 ( 54.5)	7.4 ( 3.6, NE )	10/ 19 ( 52.6)	34.6 ( 2.8, NE )	1.08 (0.46, 2.50)	0.8564		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Age							0.5543
	< 75 years	24/ 46 ( 52.2)	23.1 ( 6.5, NE )	18/ 49 ( 36.7)	NE (29.3, NE )	1.55 (0.84, 2.86)	0.1553	
	>= 75 years	12/ 21 ( 57.1)	5.6 ( 2.8, NE )	14/ 24 ( 58.3)	20.2 ( 3.0, NE )	1.11 (0.51, 2.41)	0.7955	
	Gender							0.6576
	male	21/ 41 ( 51.2)	24.3 ( 4.9, NE )	19/ 46 ( 41.3)	NE (27.0, NE )	1.46 (0.79, 2.72)	0.2288	
	female	15/ 26 ( 57.7)	5.8 ( 4.7, NE )	13/ 27 ( 48.1)	26.1 ( 1.9, NE )	1.13 (0.54, 2.38)	0.7487	
	B-Symptom Fever							0.1872
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.8, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.4, NE )	0.29 (0.03, 3.42)	0.3018	
	no	35/ 63 ( 55.6)	18.2 ( 5.3, NE )	30/ 70 ( 42.9)	NE (26.1, NE )	1.46 (0.89, 2.38)	0.1284	
	B-Symptom Night Sweat							0.2720
	yes	16/ 28 ( 57.1)	14.5 ( 3.9, NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE (23.0, NE )	1.93 (0.89, 4.16)	0.0890	
	no	20/ 39 ( 51.3)	23.1 ( 4.9, NE )	21/ 43 ( 48.8)	34.6 ( 9.0, NE )	1.08 (0.59, 2.00)	0.7978	
	B-Symptom Weight Loss							0.9984
	yes	5/ 9 ( 55.6)	5.6 ( 2.8, NE )	7/ 13 ( 53.8)	28.0 ( 3.8, NE )	1.32 (0.42, 4.19)	0.6337	
	no	31/ 58 ( 53.4)	20.4 ( 5.6, NE )	25/ 60 ( 41.7)	NE (26.1, NE )	1.38 (0.81, 2.34)	0.2278	
	Race Group 2							NE
	white	33/ 59 ( 55.9)	18.2 ( 5.3, NE )	29/ 68 ( 42.6)	NE (26.1, NE )	1.48 (0.90, 2.45)	0.1196	
	TLS risk category							0.3093
	low	10/ 14 ( 71.4)	4.7 ( 2.8, 24.3)	4/ 12 ( 33.3)	NE (18.0, NE )	2.97 (0.92, 9.62)	0.0569	
medium	25/ 48 ( 52.1)	20.4 ( 5.6, NE )	26/ 53 ( 49.1)	34.6 ( 9.0, NE )	1.08 (0.62, 1.87)	0.7876		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (28.0, NE )	0.88 (0.08, 9.91)	0.9170		
CIRS-Score							0.1841	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 4.9, NE )	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 1.1, NE )	0.55 (0.14, 2.14)	0.3838		
> 6	33/ 57 ( 57.9)	14.5 ( 5.3, NE )	25/ 57 ( 43.9)	NE (23.0, NE )	1.58 (0.94, 2.66)	0.0834		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.2880	
< 70 mL/min	22/ 41 ( 53.7)	14.5 ( 3.9, NE )	21/ 40 ( 52.5)	26.1 ( 3.8, NE )	1.05 (0.58, 1.91)	0.8718		
>= 70 mL/min	13/ 25 ( 52.0)	23.1 ( 5.3, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE (29.3, NE )	1.92 (0.86, 4.30)	0.1066		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.2264
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	19.8 ( 3.0, NE )	0.65 (0.07, 6.36)	0.7117	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	7/ 11 ( 63.6)	23.0 ( 1.2, NE )	0.63 (0.16, 2.43)	0.4912	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	3.4 ( 1.9, 20.4)	7/ 18 ( 38.9)	NE (27.0, NE )	3.10 (1.10, 8.71)	0.0256	
	Del (13q)	24/ 46 ( 52.2)	23.1 ( 5.6, NE )	15/ 37 ( 40.5)	NE (15.0, NE )	1.36 (0.71, 2.60)	0.3425	
	Serum beta2-microglobulin							0.2186
	<= 3.5 mg/L	21/ 38 ( 55.3)	14.5 ( 4.7, NE )	11/ 32 ( 34.4)	NE (34.6, NE )	2.09 (1.00, 4.35)	0.0442	
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	23.1 ( 4.8, NE )	19/ 39 ( 48.7)	28.0 (15.0, NE )	1.09 (0.55, 2.15)	0.7982	
	ECOG Performance Status							0.3263
	0	17/ 24 ( 70.8)	5.8 ( 2.9, 20.4)	19/ 38 ( 50.0)	29.3 (15.0, NE )	1.71 (0.88, 3.31)	0.1083	
	1	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 6.5, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 7.7, NE )	0.98 (0.44, 2.19)	0.9651	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	5.3 ( 1.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (23.0, NE )	2.96 (0.66, 13.4)	0.1392	
	Binet Stage							0.5835
	Stage A	8/ 13 ( 61.5)	14.5 ( 4.7, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE (20.2, NE )	1.60 (0.60, 4.29)	0.3433	
	Stage B	12/ 22 ( 54.5)	7.5 ( 3.8, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE (23.0, NE )	1.87 (0.76, 4.60)	0.1655	
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	24.3 ( 3.9, NE )	16/ 33 ( 48.5)	29.3 ( 3.9, NE )	1.02 (0.51, 2.04)	0.9507	
	Region							0.9926
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	23.1 ( 4.8, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE (29.3, NE )	1.62 (0.32, 8.11)	0.5552	
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 2.8, NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE (19.8, NE )	1.19 (0.49, 2.87)	0.7041	
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	2.4 ( 1.1, NE )	2/ 3 ( 66.7)	20.2 ( 1.2, NE )	1.52 (0.25, 9.37)	0.6522	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.9, NE )	1.52 (0.25, 9.26)	0.6460	
Western Europe	19/ 33 ( 57.6)	7.5 ( 4.9, NE )	13/ 26 ( 50.0)	28.0 ( 7.5, NE )	1.32 (0.65, 2.67)	0.4424		
Time from first diagnosis to randomisation							0.4070	
< 3 years	15/ 28 ( 53.6)	23.1 ( 3.9, NE )	12/ 35 ( 34.3)	NE (20.2, NE )	1.66 (0.78, 3.56)	0.1838		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 3.7, NE )	10/ 18 ( 55.6)	28.0 ( 1.2, NE )	0.78 (0.31, 1.97)	0.5947		
>= 6 years	13/ 22 ( 59.1)	12.6 ( 4.8, NE )	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 9.0, NE )	1.69 (0.72, 3.97)	0.2246		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Age							
	< 75 years	26/ 46 ( 56.5)	23.2 ( 3.7, NE )	23/ 49 ( 46.9)	34.6 (18.5, NE )	1.30 (0.74, 2.28)	0.3575	0.3726
	>= 75 years	14/ 21 ( 66.7)	6.2 ( 1.7, NE )	18/ 24 ( 75.0)	4.9 ( 2.0, 12.7)	0.89 (0.44, 1.79)	0.7508	
	Gender							
	male	23/ 41 ( 56.1)	18.2 ( 3.7, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE (18.5, NE )	1.42 (0.78, 2.56)	0.2493	0.1649
	female	17/ 26 ( 65.4)	6.2 ( 1.9, NE )	20/ 27 ( 74.1)	3.7 ( 1.8, 13.2)	0.77 (0.40, 1.47)	0.4239	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 0.9, NE )	3/ 3 (100.0)	1.6 ( 1.0, 24.5)	0.26 (0.03, 2.50)	0.2080	0.1011
	no	39/ 63 ( 61.9)	9.0 ( 2.9, 35.2)	38/ 70 ( 54.3)	19.8 ( 8.3, NE )	1.23 (0.78, 1.92)	0.3681	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	14/ 28 ( 50.0)	26.3 ( 2.8, NE )	17/ 30 ( 56.7)	20.3 ( 7.4, NE )	0.93 (0.46, 1.88)	0.8361	0.4553
	no	26/ 39 ( 66.7)	7.7 ( 1.9, 29.9)	24/ 43 ( 55.8)	12.7 ( 3.0, NE )	1.30 (0.75, 2.26)	0.3536	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	7/ 13 ( 53.8)	24.5 ( 1.6, NE )	0.87 (0.25, 3.01)	0.8415	0.7744
	no	36/ 58 ( 62.1)	11.6 ( 3.6, 35.2)	34/ 60 ( 56.7)	18.5 ( 7.4, NE )	1.14 (0.72, 1.83)	0.5743	
	Race Group 2							
	white	36/ 59 ( 61.0)	9.0 ( 2.8, 35.2)	37/ 68 ( 54.4)	20.3 ( 9.5, NE )	1.23 (0.77, 1.94)	0.3844	NE
	TLS risk category							
	low	10/ 14 ( 71.4)	2.5 ( 1.5, NE )	6/ 12 ( 50.0)	6.7 ( 1.1, NE )	1.53 (0.55, 4.23)	0.4097	0.6783
medium	29/ 48 ( 60.4)	11.6 ( 2.9, NE )	33/ 53 ( 62.3)	13.2 ( 7.4, 29.9)	0.99 (0.60, 1.63)	0.9703		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE (26.3, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 9.5, NE )	0.75 (0.07, 8.47)	0.9144		
CIRS-Score								
<= 6	6/ 10 ( 60.0)	6.2 ( 1.6, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 8.3, NE )	1.81 (0.58, 5.65)	0.2922	0.3112	
> 6	34/ 57 ( 59.6)	11.6 ( 3.6, NE )	35/ 57 ( 61.4)	13.2 ( 6.7, 34.6)	1.01 (0.63, 1.62)	0.9612		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	7.7 ( 2.1, 26.3)	24/ 40 ( 60.0)	10.8 ( 3.0, NE )	1.14 (0.65, 1.98)	0.6511	0.8681	
>= 70 mL/min	13/ 25 ( 52.0)	29.9 ( 3.6, NE )	17/ 33 ( 51.5)	29.9 ( 7.4, NE )	1.02 (0.50, 2.11)	0.9541		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
		2/ 4 (50.0)	18.2 (6.2, NE)	4/ 7 (57.1)	19.8 (3.0, NE)	0.99 (0.18, 5.48)	0.9947	0.9399		
	Del (11q)	4/ 7 (57.1)	1.6 (1.2, NE)	6/ 11 (54.5)	9.7 (1.9, NE)	1.28 (0.36, 4.56)	0.7066			
	Trisomy 12	7/ 10 (70.0)	15.0 (2.0, NE)	9/ 18 (50.0)	18.5 (3.0, NE)	1.48 (0.55, 3.98)	0.4373			
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	27/ 46 (58.7)	11.6 (2.9, NE)	22/ 37 (59.5)	20.3 (8.3, NE)	1.02 (0.58, 1.79)	0.9478			
	Del (13q)	Serum beta2-microglobulin								
		25/ 38 (65.8)	3.7 (1.9, 12.6)	21/ 32 (65.6)	7.5 (2.0, 34.6)	1.11 (0.62, 1.98)	0.7347		0.9083	
	<= 3.5 mg/L	15/ 28 (53.6)	29.9 (6.7, NE)	18/ 39 (46.2)	29.9 (12.7, NE)	1.12 (0.56, 2.23)	0.7446			
	> 3.5 mg/L	ECOG Performance Status								
		21/ 24 (87.5)	4.3 (1.5, 12.6)	23/ 38 (60.5)	9.7 (3.0, NE)	2.00 (1.10, 3.66)	0.0210		0.0517	
0	15/ 35 (42.9)	NE (3.7, NE)	14/ 24 (58.3)	19.8 (6.9, NE)	0.63 (0.30, 1.32)	0.2185				
1	4/ 8 (50.0)	4.8 (2.0, NE)	4/ 11 (36.4)	NE (7.4, NE)	1.79 (0.44, 7.29)	0.4090				
>=2	Binet Stage									
	7/ 13 (53.8)	23.2 (1.9, NE)	11/ 19 (57.9)	29.9 (6.7, NE)	1.08 (0.42, 2.80)	0.8686	0.7638			
Stage A	14/ 22 (63.6)	7.7 (2.8, NE)	11/ 21 (52.4)	26.2 (7.5, NE)	1.40 (0.64, 3.10)	0.3993				
Stage B	19/ 32 (59.4)	11.6 (1.7, NE)	19/ 33 (57.6)	9.5 (2.0, NE)	0.96 (0.51, 1.82)	0.9129				
Stage C	Region									
	3/ 6 (50.0)	35.2 (18.2, NE)	4/ 9 (44.4)	NE (3.7, NE)	1.13 (0.25, 5.05)	0.8749	0.2597			
Australia/New Zealand/Asia	7/ 20 (35.0)	NE (3.7, NE)	16/ 27 (59.3)	20.3 (8.3, NE)	0.46 (0.19, 1.12)	0.0789				
Central and Eastern Europe	3/ 4 (75.0)	1.1 (1.1, NE)	2/ 3 (66.7)	6.7 (2.9, NE)	2.25 (0.36, 14.2)	0.3770				
Latin America	3/ 4 (75.0)	14.6 (1.2, NE)	4/ 8 (50.0)	6.9 (1.3, NE)	1.32 (0.29, 5.99)	0.7147				
US/Canada/Central America	24/ 33 (72.7)	4.8 (1.9, 11.6)	15/ 26 (57.7)	9.5 (2.8, NE)	1.59 (0.83, 3.04)	0.1552				
Western Europe	Time from first diagnosis to randomisation									
	17/ 28 (60.7)	18.2 (2.8, NE)	17/ 35 (48.6)	26.2 (9.7, NE)	1.40 (0.71, 2.75)	0.3247	0.2597			
< 3 years	8/ 17 (47.1)	NE (2.0, NE)	11/ 18 (61.1)	6.9 (1.9, NE)	0.61 (0.25, 1.53)	0.2908				
>=3 and <6 years	15/ 22 (68.2)	6.7 (1.5, 23.2)	12/ 19 (63.2)	13.2 (1.9, NE)	1.47 (0.69, 3.15)	0.3204				
>= 6 years										

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Age							
	< 75 years	17/ 46 ( 37.0)	NE (29.2, NE )	16/ 49 ( 32.7)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.58, 2.26)	0.7032	0.3252
>= 75 years	14/ 21 ( 66.7)	4.7 ( 2.9, 25.6)	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 5.6, NE )	1.98 (0.89, 4.40)	0.0880		
	Gender							
	male	17/ 41 ( 41.5)	NE (12.6, NE )	13/ 46 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	1.59 (0.77, 3.27)	0.2070	0.4752
female	14/ 26 ( 53.8)	9.0 ( 4.7, NE )	14/ 27 ( 51.9)	12.2 ( 5.6, NE )	1.12 (0.54, 2.36)	0.7569		
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	2.8 ( 1.0, 7.4)	2/ 3 ( 66.7)	2.9 ( 1.6, NE )	1.78 (0.29, 11.0)	0.5269	0.6333
no	28/ 63 ( 44.4)	NE (10.3, NE )	25/ 70 ( 35.7)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.77, 2.27)	0.3073		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	18/ 28 ( 64.3)	8.9 ( 2.8, 29.2)	10/ 30 ( 33.3)	NE (17.1, NE )	2.56 (1.18, 5.56)	0.0139	0.0354
no	13/ 39 ( 33.3)	NE (25.6, NE )	17/ 43 ( 39.5)	NE (12.2, NE )	0.81 (0.39, 1.67)	0.5675		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	5/ 9 ( 55.6)	8.9 ( 2.1, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 2.9, NE )	1.80 (0.52, 6.27)	0.3474	0.5953
no	26/ 58 ( 44.8)	NE (10.3, NE )	22/ 60 ( 36.7)	NE (23.8, NE )	1.30 (0.74, 2.30)	0.3594		
	Race Group 2							
	white	28/ 59 ( 47.5)	29.2 ( 9.0, NE )	25/ 68 ( 36.8)	NE (17.1, NE )	1.39 (0.81, 2.38)	0.2301	NE
	TLS risk category							
	low	8/ 14 ( 57.1)	17.5 ( 2.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	10.9 ( 3.9, NE )	1.27 (0.44, 3.66)	0.6613	0.9787
	medium	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 8.9, NE )	19/ 53 ( 35.8)	NE (23.8, NE )	1.32 (0.71, 2.43)	0.3795	
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (17.1, NE )	1.07 (0.10, 11.9)	0.9576		
	CIRS-Score							
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.8, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.21 (0.27, 5.48)	0.8013	0.8685
> 6	28/ 57 ( 49.1)	29.2 ( 8.9, NE )	23/ 57 ( 40.4)	NE (12.2, NE )	1.31 (0.75, 2.27)	0.3406		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	29.2 ( 4.7, NE )	15/ 40 ( 37.5)	NE (12.2, NE )	1.36 (0.70, 2.66)	0.3642	0.9924
	>= 70 mL/min	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 5.6, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE (14.7, NE )	1.40 (0.62, 3.17)	0.4219	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.8340
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (10.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 5.6, NE )	0.89 (0.09, 8.77)	0.9224	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 3.0, NE )	1.09 (0.18, 6.53)	0.9314	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	6.5 ( 2.1, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 9.8, NE )	1.95 (0.70, 5.41)	0.1912	
	Del (13q)	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 7.4, NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE (14.7, NE )	1.37 (0.68, 2.73)	0.3729	
	Serum beta2-microglobulin							0.8666
	<= 3.5 mg/L	19/ 38 ( 50.0)	29.2 ( 3.7, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE (10.9, NE )	1.47 (0.71, 3.03)	0.2955	
	> 3.5 mg/L	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 8.9, NE )	13/ 39 ( 33.3)	NE (23.8, NE )	1.36 (0.62, 2.98)	0.4415	
	ECOG Performance Status							0.3043
	0	10/ 24 ( 41.7)	NE (10.3, NE )	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 9.8, NE )	0.91 (0.41, 2.01)	0.8157	
	1	18/ 35 ( 51.4)	24.9 ( 3.7, NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE (17.1, NE )	2.34 (0.97, 5.61)	0.0501	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 4.8, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE )	1.12 (0.25, 4.99)	0.8864	
	Binet Stage							0.9805
	Stage A	7/ 13 ( 53.8)	29.2 ( 2.8, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 9.8, NE )	1.54 (0.56, 4.25)	0.4034	
	Stage B	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 5.6, NE )	7/ 21 ( 33.3)	NE (12.2, NE )	1.35 (0.50, 3.64)	0.5476	
	Stage C	15/ 32 ( 46.9)	25.6 ( 4.1, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE (12.2, NE )	1.31 (0.61, 2.80)	0.4892	
	Region							0.8114
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	24.9 (10.3, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 5.4, NE )	1.58 (0.32, 7.85)	0.5755	
	Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)	29.2 ( 2.8, NE )	9/ 27 ( 33.3)	NE (12.2, NE )	1.61 (0.65, 3.95)	0.2984	
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	6.5 ( 2.9, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 9.8, NE )	4.34 (0.42, 44.4)	0.1831	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	25.6 ( 2.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 5.6, NE )	1.80 (0.25, 12.8)	0.5516	
Western Europe	13/ 33 ( 39.4)	NE ( 5.6, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 7.6, NE )	0.95 (0.43, 2.08)	0.8968		
Time from first diagnosis to randomisation							0.2076	
< 3 years	13/ 28 ( 46.4)	25.6 ( 5.6, NE )	12/ 35 ( 34.3)	NE (17.1, NE )	1.57 (0.71, 3.44)	0.2572		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2.30 (0.69, 7.66)	0.1622		
>= 6 years	10/ 22 ( 45.5)	29.2 ( 4.1, NE )	11/ 19 ( 57.9)	7.6 ( 2.8, NE )	0.72 (0.30, 1.69)	0.4477		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Age							0.8831
	< 75 years	26/ 46 ( 56.5)	17.3 ( 7.2, NE )	24/ 49 ( 49.0)	29.3 ( 5.9, NE )	1.11 ( 0.64, 1.93)	0.7073	
	>= 75 years	14/ 21 ( 66.7)	4.7 ( 2.3, 26.0)	17/ 24 ( 70.8)	4.4 ( 1.9, 29.4)	0.99 ( 0.48, 2.01)	0.9745	
	Gender							0.7998
	male	19/ 41 ( 46.3)	NE ( 9.3, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE (12.2, NE )	1.04 ( 0.56, 1.93)	0.9049	
	female	21/ 26 ( 80.8)	4.7 ( 3.2, 9.3)	20/ 27 ( 74.1)	2.8 ( 1.2, 10.8)	0.90 ( 0.49, 1.67)	0.7548	
	B-Symptom Fever							0.1104
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.5, 4.7)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	4.03 ( 0.41, 39.5)	0.1966	
	no	37/ 63 ( 58.7)	12.8 ( 6.2, 38.0)	40/ 70 ( 57.1)	12.2 ( 3.9, NE )	0.97 ( 0.62, 1.51)	0.8820	
	B-Symptom Night Sweat							0.5681
	yes	17/ 28 ( 60.7)	7.2 ( 3.8, NE )	16/ 30 ( 53.3)	14.5 ( 2.0, NE )	1.20 ( 0.61, 2.39)	0.5827	
	no	23/ 39 ( 59.0)	17.3 ( 6.2, NE )	25/ 43 ( 58.1)	12.2 ( 3.8, NE )	0.95 ( 0.54, 1.67)	0.8611	
	B-Symptom Weight Loss							0.1089
	yes	7/ 9 ( 77.8)	3.8 ( 2.1, 38.0)	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.6, NE )	2.22 ( 0.73, 6.77)	0.1488	
	no	33/ 58 ( 56.9)	12.8 ( 6.9, NE )	35/ 60 ( 58.3)	12.2 ( 3.9, NE )	0.90 ( 0.56, 1.46)	0.6872	
	Race Group 2							NE
	white	36/ 59 ( 61.0)	9.3 ( 5.1, 29.2)	39/ 68 ( 57.4)	12.2 ( 3.9, NE )	1.05 ( 0.66, 1.65)	0.8452	
	TLS risk category							0.9521
	low	10/ 14 ( 71.4)	4.7 ( 2.1, 9.3)	9/ 12 ( 75.0)	5.0 ( 2.0, 29.3)	1.14 ( 0.46, 2.82)	0.7790	
medium	29/ 48 ( 60.4)	12.8 ( 6.9, 38.0)	30/ 53 ( 56.6)	12.8 ( 3.0, NE )	0.95 ( 0.57, 1.59)	0.8592		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 3.0, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	1.16 ( 0.10, 12.8)	0.9058		
CIRS-Score							0.1643	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.0, NE )	11/ 16 ( 68.8)	7.6 ( 1.0, NE )	0.42 ( 0.12, 1.53)	0.1769		
> 6	37/ 57 ( 64.9)	9.3 ( 5.1, 26.0)	30/ 57 ( 52.6)	17.6 ( 3.9, NE )	1.21 ( 0.74, 1.95)	0.4452		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5716	
< 70 mL/min	25/ 41 ( 61.0)	8.5 ( 3.8, 38.0)	26/ 40 ( 65.0)	7.0 ( 2.8, 29.4)	0.90 ( 0.52, 1.57)	0.7239		
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	17.8 ( 7.2, NE )	15/ 33 ( 45.5)	NE ( 4.8, NE )	1.18 ( 0.57, 2.44)	0.6564		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 (25.0)	NE (8.5, NE)	6/ 7 (85.7)	10.8 (3.9, 29.3)	0.43 (0.05, 3.63)	0.4249	0.4399	
	Trisomy 12	4/ 7 (57.1)	17.3 (2.9, NE)	7/ 11 (63.6)	3.0 (1.2, NE)	0.69 (0.20, 2.35)	0.5462		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 10 (60.0)	11.0 (3.2, NE)	11/ 18 (61.1)	15.9 (3.7, NE)	0.88 (0.32, 2.38)	0.7993		
	Del (13q)	29/ 46 (63.0)	9.3 (4.7, 29.2)	17/ 37 (45.9)	NE (3.9, NE)	1.40 (0.77, 2.55)	0.2544		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	21/ 38 (55.3)	12.6 (5.7, NE)	15/ 32 (46.9)	NE (2.8, NE)	1.17 (0.60, 2.28)	0.6347		0.9716
	> 3.5 mg/L	19/ 28 (67.9)	9.3 (3.0, 26.0)	24/ 39 (61.5)	8.0 (3.9, NE)	1.17 (0.64, 2.13)	0.6082		
	ECOG Performance Status								
	0	16/ 24 (66.7)	9.3 (6.2, 17.8)	22/ 38 (57.9)	12.2 (3.0, NE)	1.10 (0.58, 2.10)	0.7603		0.4040
	1	19/ 35 (54.3)	26.0 (3.8, NE)	15/ 24 (62.5)	9.3 (3.7, NE)	0.78 (0.40, 1.54)	0.4775		
	>=2	5/ 8 (62.5)	9.3 (3.8, NE)	4/ 11 (36.4)	NE (1.1, NE)	1.88 (0.50, 7.04)	0.3276		
	Binet Stage								
	Stage A	9/ 13 (69.2)	7.2 (4.7, NE)	8/ 19 (42.1)	NE (5.9, NE)	1.85 (0.71, 4.83)	0.1957		0.2824
	Stage B	12/ 22 (54.5)	12.8 (3.0, NE)	11/ 21 (52.4)	19.8 (3.7, NE)	1.09 (0.48, 2.48)	0.8265		
	Stage C	19/ 32 (59.4)	12.6 (4.3, NE)	22/ 33 (66.7)	3.9 (1.9, 26.7)	0.74 (0.40, 1.36)	0.3349		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 (66.7)	8.5 (1.5, NE)	6/ 9 (66.7)	3.9 (2.2, NE)	0.93 (0.26, 3.31)	0.9109		0.5663
	Central and Eastern Europe	10/ 20 (50.0)	NE (4.7, NE)	13/ 27 (48.1)	19.8 (2.8, NE)	0.86 (0.38, 1.97)	0.7239		
	Latin America	4/ 4 (100.0)	3.1 (2.3, 4.3)	3/ 3 (100.0)	1.1 (0.9, 5.9)	1.04 (0.18, 5.88)	0.9682		
	US/Canada/Central America	2/ 4 (50.0)	NE (1.3, NE)	7/ 8 (87.5)	8.0 (1.1, 26.7)	0.45 (0.09, 2.19)	0.3122		
	Western Europe	20/ 33 (60.6)	9.7 (5.7, 38.0)	12/ 26 (46.2)	NE (4.9, NE)	1.61 (0.78, 3.30)	0.1882		
	Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	17/ 28 (60.7)	9.3 (3.8, NE)	18/ 35 (51.4)	29.4 (3.9, NE)	1.27 (0.65, 2.47)	0.4763	0.5092		
>=3 and <6 years	9/ 17 (52.9)	38.0 (6.2, NE)	10/ 18 (55.6)	5.9 (2.0, NE)	0.64 (0.26, 1.59)	0.3378			
>= 6 years	14/ 22 (63.6)	7.2 (1.5, NE)	12/ 19 (63.2)	5.1 (2.8, NE)	1.16 (0.54, 2.52)	0.6991			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Age							0.8732
	< 75 years	26/ 46 ( 56.5)	12.6 ( 4.4, NE )	24/ 49 ( 49.0)	34.6 ( 5.4, NE )	1.09 (0.63, 1.90)	0.7604	
	>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	2.9 ( 1.4, 24.9)	18/ 24 ( 75.0)	5.0 ( 2.8, 18.0)	1.17 (0.59, 2.32)	0.6596	
	Gender							0.9436
	male	23/ 41 ( 56.1)	12.6 ( 3.6, NE )	24/ 46 ( 52.2)	34.6 ( 4.7, NE )	1.08 (0.61, 1.91)	0.7943	
	female	18/ 26 ( 69.2)	4.5 ( 1.5, 26.0)	18/ 27 ( 66.7)	5.4 ( 2.8, 12.1)	1.07 (0.55, 2.05)	0.8465	
	B-Symptom Fever							0.4802
	yes	4/ 4 (100.0)	3.3 ( 1.1, 7.4)	2/ 3 ( 66.7)	1.9 ( 1.6, NE )	1.36 (0.24, 7.60)	0.7272	
	no	37/ 63 ( 58.7)	8.4 ( 3.7, NE )	40/ 70 ( 57.1)	10.7 ( 5.1, 36.4)	1.02 (0.66, 1.60)	0.9134	
	B-Symptom Night Sweat							0.3348
	yes	20/ 28 ( 71.4)	4.9 ( 3.7, 24.6)	17/ 30 ( 56.7)	10.7 ( 2.8, NE )	1.37 (0.72, 2.62)	0.3356	
	no	21/ 39 ( 53.8)	4.9 ( 1.9, NE )	25/ 43 ( 58.1)	8.5 ( 4.7, NE )	0.89 (0.50, 1.59)	0.6922	
	B-Symptom Weight Loss							0.7587
	yes	5/ 9 ( 55.6)	24.6 ( 1.1, NE )	8/ 13 ( 61.5)	10.7 ( 1.9, NE )	0.94 (0.30, 2.87)	0.9047	
	no	36/ 58 ( 62.1)	4.9 ( 3.6, 26.0)	34/ 60 ( 56.7)	9.4 ( 5.1, 36.4)	1.12 (0.70, 1.79)	0.6376	
	Race Group 2							NE
	white	38/ 59 ( 64.4)	4.9 ( 3.6, 24.9)	38/ 68 ( 55.9)	10.7 ( 5.1, NE )	1.22 (0.78, 1.91)	0.3860	
	TLS risk category							0.9736
	low	9/ 14 ( 64.3)	3.7 ( 1.4, NE )	8/ 12 ( 66.7)	9.4 ( 1.9, NE )	1.17 (0.45, 3.03)	0.7516	
medium	30/ 48 ( 62.5)	7.9 ( 4.1, NE )	31/ 53 ( 58.5)	8.5 ( 4.8, 36.4)	1.02 (0.62, 1.68)	0.9429		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.0, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	1.01 (0.17, 6.08)	0.9921		
CIRS-Score							0.0399	
<= 6	9/ 10 ( 90.0)	1.8 ( 1.5, 4.1)	8/ 16 ( 50.0)	35.2 ( 2.3, NE )	2.75 (0.99, 7.64)	0.0444		
> 6	32/ 57 ( 56.1)	18.2 ( 4.4, NE )	34/ 57 ( 59.6)	9.4 ( 4.8, 36.4)	0.91 (0.56, 1.47)	0.6915		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4659	
< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	4.1 ( 1.6, NE )	23/ 40 ( 57.5)	10.7 ( 3.9, NE )	1.22 (0.69, 2.14)	0.4894		
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	12.6 ( 3.9, NE )	19/ 33 ( 57.6)	9.4 ( 4.8, NE )	0.90 (0.45, 1.80)	0.7668		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
		2/ 4 (50.0)	18.2 (1.1, NE)	6/ 7 (85.7)	2.3 (1.3, 19.8)	0.53 (0.11, 2.64)	0.4172	0.7110		
	Del (11q)	4/ 7 (57.1)	4.9 (1.3, NE)	6/ 11 (54.5)	18.0 (1.0, NE)	1.00 (0.28, 3.57)	0.9948			
	Trisomy 12	7/ 10 (70.0)	14.7 (2.1, NE)	11/ 18 (61.1)	7.2 (2.8, NE)	1.11 (0.43, 2.88)	0.8251			
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	28/ 46 (60.9)	4.8 (2.9, NE)	19/ 37 (51.4)	34.6 (6.5, NE)	1.27 (0.71, 2.27)	0.4253			
	Del (13q)	Serum beta2-microglobulin								
		26/ 38 (68.4)	4.1 (2.9, 12.6)	18/ 32 (56.3)	15.0 (3.9, NE)	1.41 (0.77, 2.58)	0.2609		0.3116	
	<= 3.5 mg/L	15/ 28 (53.6)	24.6 (2.8, NE)	22/ 39 (56.4)	5.4 (3.9, NE)	0.87 (0.45, 1.68)	0.6734			
	> 3.5 mg/L	ECOG Performance Status								
		14/ 24 (58.3)	12.6 (1.9, NE)	20/ 38 (52.6)	18.0 (5.1, NE)	1.12 (0.57, 2.23)	0.7411		0.4993	
	0	21/ 35 (60.0)	4.9 (2.8, NE)	16/ 24 (66.7)	5.4 (2.8, 35.2)	0.80 (0.41, 1.53)	0.4968			
	1	6/ 8 (75.0)	4.6 (1.1, NE)	6/ 11 (54.5)	12.1 (1.9, NE)	1.70 (0.54, 5.32)	0.3535			
	>=2	Binet Stage								
		10/ 13 (76.9)	4.7 (1.9, 26.0)	9/ 19 (47.4)	34.6 (6.5, NE)	1.96 (0.79, 4.86)	0.1372		0.3524	
	Stage A	12/ 22 (54.5)	7.4 (2.0, NE)	13/ 21 (61.9)	12.1 (3.9, NE)	1.01 (0.46, 2.21)	0.9889			
	Stage B	19/ 32 (59.4)	4.9 (2.1, NE)	20/ 33 (60.6)	5.1 (2.0, 35.2)	0.85 (0.45, 1.60)	0.6142			
	Stage C	Region								
		3/ 6 (50.0)	24.9 (18.2, NE)	6/ 9 (66.7)	6.5 (1.1, NE)	0.57 (0.14, 2.32)	0.4255		0.8012	
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 20 (55.0)	7.9 (3.7, NE)	15/ 27 (55.6)	18.0 (5.1, NE)	1.01 (0.46, 2.20)	0.9781			
Central and Eastern Europe	3/ 4 (75.0)	13.7 (1.1, NE)	2/ 3 (66.7)	10.7 (3.9, NE)	1.36 (0.22, 8.34)	0.7419				
Latin America	3/ 4 (75.0)	2.5 (1.2, NE)	4/ 8 (50.0)	5.1 (1.3, NE)	1.66 (0.37, 7.51)	0.5067				
US/Canada/Central America	21/ 33 (63.6)	4.7 (1.6, NE)	15/ 26 (57.7)	8.5 (2.0, NE)	1.17 (0.60, 2.27)	0.6389				
Western Europe	Time from first diagnosis to randomisation									
	18/ 28 (64.3)	4.1 (2.0, NE)	21/ 35 (60.0)	8.3 (3.9, NE)	1.19 (0.63, 2.24)	0.5862	0.3237			
< 3 years	8/ 17 (47.1)	NE (2.1, NE)	10/ 18 (55.6)	6.5 (1.1, NE)	0.62 (0.24, 1.58)	0.3156				
>=3 and <6 years	15/ 22 (68.2)	4.9 (1.6, NE)	10/ 19 (52.6)	35.2 (4.7, NE)	1.58 (0.71, 3.53)	0.2594				
>= 6 years										

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Age							
	< 75 years	21/ 46 ( 45.7)	NE (12.6, NE )	13/ 49 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	1.79 (0.89, 3.57)	0.0948	0.4884
>= 75 years	11/ 21 ( 52.4)	24.0 ( 5.7, NE )	12/ 24 ( 50.0)	40.5 (10.4, NE )	1.30 (0.57, 2.96)	0.5310		
	Gender							
	male	20/ 41 ( 48.8)	24.0 (10.6, NE )	13/ 46 ( 28.3)	NE (40.5, NE )	2.08 (1.03, 4.19)	0.0359	0.1469
female	12/ 26 ( 46.2)	25.6 ( 6.4, NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE (10.4, NE )	0.96 (0.43, 2.15)	0.9338		
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	7.4 ( 6.4, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	1.76 (0.16, 19.6)	0.6419	0.8457
no	30/ 63 ( 47.6)	25.6 (12.6, NE )	24/ 70 ( 34.3)	NE (40.5, NE )	1.49 (0.87, 2.55)	0.1415		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	10/ 28 ( 35.7)	NE (12.6, NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE (19.8, NE )	0.94 (0.40, 2.22)	0.8880	0.1448
no	22/ 39 ( 56.4)	23.1 ( 5.7, NE )	14/ 43 ( 32.6)	NE (40.5, NE )	2.09 (1.06, 4.09)	0.0281		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 3.7, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE (10.4, NE )	1.08 (0.26, 4.55)	0.9195	0.6501
no	29/ 58 ( 50.0)	24.3 (10.6, NE )	20/ 60 ( 33.3)	NE (40.5, NE )	1.59 (0.90, 2.81)	0.1080		
	Race Group 2							
	white	29/ 59 ( 49.2)	24.3 ( 8.8, NE )	23/ 68 ( 33.8)	NE (40.5, NE )	1.61 (0.93, 2.79)	0.0853	NE
	TLS risk category							
	low	7/ 14 ( 50.0)	25.6 ( 8.8, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.8, NE )	1.25 (0.39, 4.00)	0.7031	0.9801
	medium	24/ 48 ( 50.0)	24.0 ( 6.7, NE )	20/ 53 ( 37.7)	NE (35.2, NE )	1.41 (0.78, 2.55)	0.2545	
high	1/ 5 ( 20.0)	NE (24.3, NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
	CIRS-Score							
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 7.4, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE (35.2, NE )	1.62 (0.36, 7.35)	0.5307	0.9346
> 6	29/ 57 ( 50.9)	24.3 ( 9.4, NE )	21/ 57 ( 36.8)	NE (29.3, NE )	1.46 (0.83, 2.57)	0.1826		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	21/ 41 ( 51.2)	24.0 ( 7.4, NE )	13/ 40 ( 32.5)	NE (35.2, NE )	1.97 (0.98, 3.94)	0.0507	0.2905
	>= 70 mL/min	10/ 25 ( 40.0)	NE (12.6, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE (19.8, NE )	1.03 (0.44, 2.38)	0.9435	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	2/ 4 ( 50.0)	18.2 ( 6.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (19.8, NE )	2.84 (0.39, 20.6)	0.2802	0.0918	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	7/ 11 ( 63.6)	29.3 ( 3.9, NE )	0.69 (0.18, 2.66)	0.5828		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	20.4 ( 3.7, NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	7.07 (1.78, 28.1)	0.0014		
	Del (13q)	20/ 46 ( 43.5)	NE (10.6, NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE (35.2, NE )	1.14 (0.57, 2.29)	0.7059		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	18/ 38 ( 47.4)	24.3 ( 8.8, NE )	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 9.3, NE )	1.09 (0.53, 2.23)	0.8158		0.2166
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	23.1 ( 7.4, NE )	11/ 39 ( 28.2)	NE (40.5, NE )	2.21 (1.00, 4.88)	0.0439		
	ECOG Performance Status								
	0	15/ 24 ( 62.5)	13.3 ( 4.3, NE )	13/ 38 ( 34.2)	NE (40.5, NE )	2.19 (1.04, 4.62)	0.0354		0.3686
	1	14/ 35 ( 40.0)	NE ( 8.8, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE (10.4, NE )	1.02 (0.44, 2.37)	0.9588		
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 5.3, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 4.7, NE )	1.39 (0.28, 6.87)	0.6887		
	Binet Stage								
	Stage A	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 6.5, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 4.6, NE )	1.02 (0.35, 2.93)	0.9801		0.5492
	Stage B	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 6.4, NE )	7/ 21 ( 33.3)	NE (19.8, NE )	1.33 (0.49, 3.57)	0.5731		
	Stage C	17/ 32 ( 53.1)	24.0 ( 7.4, NE )	10/ 33 ( 30.3)	NE (35.2, NE )	2.18 (0.99, 4.79)	0.0462		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)	7.4 ( 6.7, 23.1)	3/ 9 ( 33.3)	NE (29.3, NE )	13.3 (1.46, 122)	0.0045		0.3438
	Central and Eastern Europe	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 6.5, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE (11.6, NE )	1.00 (0.39, 2.52)	0.9923		
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	6.8 ( 3.2, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE (26.2, NE )	4.34 (0.42, 44.4)	0.1831		
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	25.6 ( 2.1, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	4.21 (0.38, 46.5)	0.2015		
Western Europe	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 8.8, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 9.3, NE )	1.16 (0.51, 2.62)	0.7186			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 9.4, NE )	9/ 35 ( 25.7)	NE ( NE , NE )	1.86 (0.78, 4.42)	0.1535	0.7231		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 5.3, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 9.3, NE )	1.12 (0.41, 3.09)	0.8286			
>= 6 years	12/ 22 ( 54.5)	20.4 ( 6.7, NE )	8/ 19 ( 42.1)	40.5 (10.4, NE )	1.54 (0.63, 3.78)	0.3403			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Age							
	< 75 years	22/ 46 ( 47.8)	NE (10.1, NE )	13/ 49 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	1.84 (0.92, 3.65)	0.0783	0.3579
	>= 75 years	14/ 21 ( 66.7)	4.7 ( 2.3, 34.6)	17/ 24 ( 70.8)	7.9 ( 3.9, 35.0)	1.24 (0.61, 2.54)	0.5529	
	Gender							
	male	21/ 41 ( 51.2)	25.1 ( 5.6, NE )	20/ 46 ( 43.5)	NE (16.7, NE )	1.27 (0.69, 2.35)	0.4455	0.6222
	female	15/ 26 ( 57.7)	12.0 ( 5.3, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 8.3, NE )	1.62 (0.73, 3.61)	0.2336	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9876
	no	34/ 63 ( 54.0)	22.6 ( 5.7, NE )	30/ 70 ( 42.9)	NE (16.7, NE )	1.33 (0.81, 2.17)	0.2532	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	18/ 28 ( 64.3)	5.7 ( 2.9, NE )	13/ 30 ( 43.3)	NE (15.0, NE )	1.83 (0.90, 3.74)	0.0932	0.3372
	no	18/ 39 ( 46.2)	NE (10.1, NE )	17/ 43 ( 39.5)	NE (10.0, NE )	1.13 (0.58, 2.20)	0.7129	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 9 ( 77.8)	2.1 ( 1.1, 20.5)	5/ 13 ( 38.5)	35.0 (28.0, NE )	3.41 (1.07, 10.9)	0.0282	0.0946
	no	29/ 58 ( 50.0)	27.7 ( 8.4, NE )	25/ 60 ( 41.7)	NE (15.0, NE )	1.20 (0.70, 2.04)	0.5113	
	Race Group 2							
	white	31/ 59 ( 52.5)	20.5 ( 5.7, NE )	28/ 68 ( 41.2)	NE (19.8, NE )	1.31 (0.79, 2.19)	0.2954	NE
	TLS risk category							
	low	8/ 14 ( 57.1)	5.7 ( 2.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	6.5 ( 1.8, NE )	1.18 (0.41, 3.42)	0.7525	0.4763
medium	26/ 48 ( 54.2)	22.6 ( 8.4, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE (15.0, NE )	1.24 (0.71, 2.18)	0.4440		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE (28.0, NE )	4.42 (0.40, 48.9)	0.1859		
CIRS-Score								
<= 6	4/ 10 ( 40.0)	6.2 ( 3.2, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE (35.0, NE )	2.93 (0.71, 12.1)	0.1205	0.2651	
> 6	32/ 57 ( 56.1)	22.6 ( 5.7, NE )	26/ 57 ( 45.6)	NE ( 7.5, NE )	1.19 (0.71, 2.00)	0.5059		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	22/ 41 ( 53.7)	8.4 ( 3.2, NE )	14/ 40 ( 35.0)	NE (28.0, NE )	1.90 (0.97, 3.72)	0.0558	0.2167	
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	25.1 ( 8.7, NE )	16/ 33 ( 48.5)	25.4 ( 3.9, NE )	1.03 (0.50, 2.12)	0.9285		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Constipation	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	5.9 ( 2.9, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (19.8, NE )	3.48 (0.56, 21.4)	0.1544	0.5656	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.3, NE )	5/ 11 ( 45.5)	35.0 ( 3.9, NE )	0.67 (0.13, 3.44)	0.6244		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	7/ 10 ( 70.0)	13.7 ( 2.1, NE )	10/ 18 ( 55.6)	22.3 ( 3.7, NE )	1.39 (0.53, 3.66)	0.5143		
	Del (13q)	24/ 46 ( 52.2)	20.5 ( 5.7, NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE (15.0, NE )	1.56 (0.79, 3.07)	0.1912		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 6.2, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 7.5, NE )	1.23 (0.59, 2.56)	0.5755		0.4265
	> 3.5 mg/L	18/ 28 ( 64.3)	12.0 ( 2.3, 34.6)	17/ 39 ( 43.6)	NE (16.7, NE )	1.84 (0.95, 3.58)	0.0677		
	ECOG Performance Status								
	0	13/ 24 ( 54.2)	26.4 ( 5.7, NE )	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 3.9, NE )	1.16 (0.56, 2.42)	0.6838		0.8056
	1	19/ 35 ( 54.3)	20.5 ( 4.7, NE )	10/ 24 ( 41.7)	28.0 (15.0, NE )	1.51 (0.70, 3.26)	0.2878		
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 6.5, NE )	1.75 (0.44, 7.02)	0.4366		
	Binet Stage								
	Stage A	9/ 13 ( 69.2)	8.4 ( 4.7, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (16.7, NE )	3.30 (1.16, 9.35)	0.0175		0.1874
	Stage B	11/ 22 ( 50.0)	22.6 ( 3.2, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 7.5, NE )	1.40 (0.58, 3.37)	0.4584		
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	27.7 ( 5.3, NE )	15/ 33 ( 45.5)	35.0 ( 3.0, NE )	0.94 (0.46, 1.90)	0.8660		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)	2.9 ( 2.7, 5.7)	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 2.0, NE )	2.85 (0.67, 12.1)	0.1400		0.4863
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 3.2, NE )	13/ 27 ( 48.1)	35.0 (10.0, NE )	0.99 (0.42, 2.32)	0.9760		
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.8, NE )	3.14 (0.32, 30.6)	0.3000		
	US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE (27.7, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 3.7, NE )	0.75 (0.07, 8.47)	0.8144		
	Western Europe	18/ 33 ( 54.5)	20.5 ( 6.2, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.5, NE )	1.29 (0.61, 2.72)	0.5063		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	27.7 ( 5.7, NE )	14/ 35 ( 40.0)	NE (16.7, NE )	1.32 (0.63, 2.77)	0.4681	0.2717		
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 8.4, NE )	9/ 18 ( 50.0)	35.0 ( 7.5, NE )	0.83 (0.32, 2.15)	0.7073			
>= 6 years	14/ 22 ( 63.6)	5.6 ( 2.1, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 6.5, NE )	2.54 (0.97, 6.62)	0.0471			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Age							
	< 75 years	26/ 46 ( 56.5)	13.4 ( 4.7, NE )	15/ 49 ( 30.6)	NE (34.6, NE )	2.21 (1.17, 4.18)	0.0122	0.2471
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	28.2 ( 5.6, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 9.5, NE )	1.22 (0.51, 2.96)	0.6529	
	Gender							
	male	22/ 41 ( 53.7)	21.2 ( 7.5, NE )	14/ 46 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	2.21 (1.13, 4.33)	0.0176	0.3230
	female	13/ 26 ( 50.0)	28.2 ( 4.3, NE )	12/ 27 ( 44.4)	34.6 (13.8, NE )	1.30 (0.59, 2.86)	0.5067	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.7, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.8, NE )	0.82 (0.05, 13.2)	0.8864	0.4381
	no	34/ 63 ( 54.0)	21.2 ( 7.5, NE )	25/ 70 ( 35.7)	NE (34.6, NE )	1.88 (1.12, 3.15)	0.0153	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	13/ 28 ( 46.4)	37.1 ( 7.6, NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE (28.3, NE )	1.63 (0.72, 3.73)	0.2408	0.7051
	no	22/ 39 ( 56.4)	13.2 ( 3.9, NE )	16/ 43 ( 37.2)	NE (28.3, NE )	1.93 (1.01, 3.68)	0.0418	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 3.7, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE (28.3, NE )	0.79 (0.15, 4.11)	0.7837	0.2812
	no	33/ 58 ( 56.9)	18.2 ( 6.2, NE )	21/ 60 ( 35.0)	NE (31.3, NE )	1.95 (1.13, 3.38)	0.0147	
	Race Group 2							
	white	31/ 59 ( 52.5)	18.2 ( 5.6, NE )	25/ 68 ( 36.8)	NE (31.3, NE )	1.77 (1.04, 3.00)	0.0324	NE
	TLS risk category							
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE ( 5.6, NE )	6/ 12 ( 50.0)	13.8 ( 4.0, NE )	0.54 (0.15, 1.92)	0.3349	0.0751
	medium	27/ 48 ( 56.3)	21.2 ( 4.3, NE )	18/ 53 ( 34.0)	NE (34.6, NE )	2.04 (1.12, 3.70)	0.0172	
high	4/ 5 ( 80.0)	7.5 ( 2.9, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (17.3, NE )	5.96 (1.06, 33.5)	0.0227		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 10 ( 50.0)	6.8 ( 3.4, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	4.39 (1.03, 18.7)	0.0298	0.1927	
> 6	30/ 57 ( 52.6)	28.2 ( 7.6, NE )	23/ 57 ( 40.4)	NE (28.3, NE )	1.53 (0.89, 2.64)	0.1213		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	28.2 ( 6.2, NE )	15/ 40 ( 37.5)	NE (28.3, NE )	1.57 (0.80, 3.06)	0.1860	0.5463	
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	28.6 ( 3.9, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE (31.3, NE )	2.07 (0.94, 4.57)	0.0662		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	12.2 ( 2.9, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 9.5, NE )	2.65 (0.52, 13.3)	0.2213	0.5211	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.2, NE )	5/ 11 ( 45.5)	34.6 ( 8.6, NE )	1.19 (0.28, 5.01)	0.8090		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	5.6 ( 3.7, 28.2)	6/ 18 ( 33.3)	NE (23.8, NE )	3.48 (1.18, 10.2)	0.0162		
	Del (13q)	21/ 46 ( 45.7)	37.1 ( 7.6, NE )	12/ 37 ( 32.4)	NE (28.3, NE )	1.63 (0.80, 3.31)	0.1741		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	20/ 38 ( 52.6)	13.4 ( 4.3, NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE (31.3, NE )	2.15 (1.00, 4.62)	0.0434		0.6424
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	21.2 ( 5.6, NE )	15/ 39 ( 38.5)	NE (17.3, NE )	1.71 (0.84, 3.50)	0.1374		
	ECOG Performance Status								
	0	16/ 24 ( 66.7)	11.7 ( 3.9, 37.1)	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 9.5, NE )	1.83 (0.92, 3.67)	0.0824		0.9661
	1	16/ 35 ( 45.7)	28.6 ( 7.5, NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE (28.3, NE )	1.96 (0.81, 4.77)	0.1296		
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.9, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (34.6, NE )	1.96 (0.38, 9.99)	0.4115		
	Binet Stage								
	Stage A	6/ 13 ( 46.2)	37.1 ( 3.7, NE )	9/ 19 ( 47.4)	31.3 ( 7.8, NE )	0.98 (0.35, 2.75)	0.9619		0.3974
	Stage B	13/ 22 ( 59.1)	15.7 ( 6.2, NE )	6/ 21 ( 28.6)	NE (34.6, NE )	2.55 (0.97, 6.73)	0.0494		
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	21.2 ( 3.9, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE (23.8, NE )	2.04 (0.94, 4.40)	0.0643		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	11.0 ( 2.9, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE (28.3, NE )	2.62 (0.57, 12.0)	0.2003		0.6219
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 7.5, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE (17.3, NE )	1.32 (0.54, 3.25)	0.5471		
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 4.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	7.8 ( 2.1, NE )	0.54 (0.07, 3.91)	0.5341		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE (23.8, NE )	2.10 (0.34, 12.9)	0.4133			
Western Europe	18/ 33 ( 54.5)	10.3 ( 3.9, NE )	8/ 26 ( 30.8)	NE (26.8, NE )	2.27 (0.99, 5.25)	0.0471			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	14/ 28 ( 50.0)	18.2 ( 4.3, NE )	9/ 35 ( 25.7)	NE ( NE , NE )	2.53 (1.09, 5.86)	0.0254	0.4844		
>=3 and <6 years	9/ 17 ( 52.9)	28.6 ( 3.4, NE )	9/ 18 ( 50.0)	31.3 ( 7.8, NE )	1.17 (0.46, 2.96)	0.7368			
>= 6 years	12/ 22 ( 54.5)	21.2 ( 3.9, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE (23.8, NE )	1.71 (0.67, 4.36)	0.2533			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Age							0.8642
	< 75 years	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 9.4, NE )	23/ 49 ( 46.9)	30.7 (13.1, NE )	0.81 (0.45, 1.48)	0.4950	
	>= 75 years	8/ 21 ( 38.1)	36.4 (25.6, NE )	13/ 24 ( 54.2)	19.9 ( 6.9, NE )	0.74 (0.31, 1.80)	0.5109	
	Gender							0.8128
	male	17/ 41 ( 41.5)	NE (15.2, NE )	22/ 46 ( 47.8)	NE (13.1, NE )	0.82 (0.43, 1.54)	0.5272	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 5.6, NE )	14/ 27 ( 51.9)	25.2 ( 6.9, NE )	0.72 (0.33, 1.60)	0.4302	
	B-Symptom Fever							0.3966
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.9, NE )	2/ 3 ( 66.7)	16.3 ( 1.9, 30.7)	0.34 (0.03, 3.85)	0.3636	
	no	27/ 63 ( 42.9)	NE (25.6, NE )	34/ 70 ( 48.6)	25.2 (13.1, NE )	0.82 (0.49, 1.35)	0.4321	
	B-Symptom Night Sweat							0.3116
	yes	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 9.4, NE )	17/ 30 ( 56.7)	20.3 ( 3.9, NE )	0.58 (0.27, 1.24)	0.1547	
	no	17/ 39 ( 43.6)	36.4 (15.2, NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE (13.1, NE )	0.96 (0.50, 1.86)	0.9150	
	B-Symptom Weight Loss							0.4483
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	6/ 13 ( 46.2)	30.7 ( 6.8, NE )	1.17 (0.33, 4.19)	0.7965	
	no	24/ 58 ( 41.4)	NE (29.2, NE )	30/ 60 ( 50.0)	23.1 (13.1, NE )	0.73 (0.42, 1.24)	0.2410	
	Race Group 2							NE
	white	26/ 59 ( 44.1)	NE ( 9.4, NE )	34/ 68 ( 50.0)	25.2 (13.1, NE )	0.85 (0.51, 1.41)	0.5278	
	TLS risk category							0.5166
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 3.6, NE )	8/ 12 ( 66.7)	8.7 ( 1.9, NE )	0.43 (0.14, 1.32)	0.1316	
	medium	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 9.4, NE )	26/ 53 ( 49.1)	30.7 (11.8, NE )	0.85 (0.48, 1.50)	0.5777	
	high	1/ 5 ( 20.0)	NE (15.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (13.1, NE )	0.81 (0.07, 8.90)	0.8602	
	CIRS-Score							0.2902
	<= 6	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 6.8, NE )	0.28 (0.03, 2.30)	0.2031	
	> 6	27/ 57 ( 47.4)	36.4 (14.5, NE )	30/ 57 ( 52.6)	23.1 (10.8, NE )	0.82 (0.49, 1.38)	0.4566	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4734
	< 70 mL/min	16/ 41 ( 39.0)	NE (25.6, NE )	17/ 40 ( 42.5)	NE (17.6, NE )	0.90 (0.45, 1.78)	0.7620	
	>= 70 mL/min	11/ 25 ( 44.0)	NE (14.5, NE )	19/ 33 ( 57.6)	14.7 ( 4.7, NE )	0.63 (0.30, 1.33)	0.2205	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.8, NE )	0.55 (0.06, 5.40)	0.6071	0.8817	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	6/ 11 ( 54.5)	25.2 ( 3.0, NE )	0.76 (0.19, 3.06)	0.6978		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 10 ( 60.0)	25.6 ( 8.8, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 4.7, NE )	1.16 (0.41, 3.27)	0.7748		
	Del (13q)	18/ 46 ( 39.1)	NE (29.2, NE )	18/ 37 ( 48.6)	30.7 (13.7, NE )	0.70 (0.36, 1.35)	0.2800		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 9.4, NE )	17/ 32 ( 53.1)	20.3 ( 8.7, NE )	0.74 (0.38, 1.47)	0.3927		0.8122
	> 3.5 mg/L	12/ 28 ( 42.9)	NE (25.6, NE )	18/ 39 ( 46.2)	30.7 (10.8, NE )	0.82 (0.39, 1.71)	0.5994		
	ECOG Performance Status								
	0	12/ 24 ( 50.0)	29.9 ( 3.4, NE )	19/ 38 ( 50.0)	25.2 ( 8.7, NE )	1.00 (0.48, 2.06)	0.9997		0.7175
	1	12/ 35 ( 34.3)	NE (34.6, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE (10.8, NE )	0.61 (0.27, 1.40)	0.2435		
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	9.4 ( 8.4, NE )	6/ 11 ( 54.5)	16.7 ( 1.0, NE )	0.85 (0.24, 3.04)	0.8409		
	Binet Stage								
	Stage A	7/ 13 ( 53.8)	29.2 ( 8.4, NE )	10/ 19 ( 52.6)	23.1 ( 4.7, NE )	0.95 (0.36, 2.51)	0.9284		0.8095
	Stage B	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 5.6, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 3.9, NE )	0.85 (0.34, 2.15)	0.7329		
	Stage C	12/ 32 ( 37.5)	NE (25.6, NE )	17/ 33 ( 51.5)	25.2 ( 6.9, NE )	0.64 (0.30, 1.34)	0.2312		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 4.7, NE )	0.47 (0.05, 4.55)	0.5057		0.3625
	Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)	36.4 ( 8.8, NE )	18/ 27 ( 66.7)	16.7 ( 3.1, 30.7)	0.56 (0.25, 1.21)	0.1341		
	Latin America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.9, NE )	2/ 3 ( 66.7)	17.6 ( 8.7, NE )	0.39 (0.04, 4.39)	0.4335		
	US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	14.6 ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (11.8, NE )	3.68 (0.60, 22.4)	0.1321		
	Western Europe	13/ 33 ( 39.4)	NE ( 8.8, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.9, NE )	0.89 (0.40, 2.00)	0.7867		
	Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	9/ 28 ( 32.1)	NE (25.6, NE )	17/ 35 ( 48.6)	30.7 (10.8, NE )	0.63 (0.28, 1.41)	0.2571	0.5747		
>=3 and <6 years	10/ 17 ( 58.8)	15.2 ( 3.4, NE )	12/ 18 ( 66.7)	6.8 ( 4.7, NE )	0.71 (0.31, 1.65)	0.4254			
>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	NE (29.2, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (13.1, NE )	1.22 (0.43, 3.44)	0.7037			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Age							0.8889
	< 75 years	27/ 46 ( 58.7)	8.4 ( 3.8, NE )	28/ 49 ( 57.1)	7.8 ( 2.8, NE )	0.96 (0.56, 1.62)	0.8639	
	>= 75 years	14/ 21 ( 66.7)	6.2 ( 2.1, 25.6)	16/ 24 ( 66.7)	7.2 ( 2.8, NE )	1.00 (0.49, 2.05)	0.9968	
	Gender							0.7285
	male	22/ 41 ( 53.7)	12.6 ( 4.8, NE )	26/ 46 ( 56.5)	17.8 ( 3.0, NE )	0.91 (0.51, 1.60)	0.7364	
	female	19/ 26 ( 73.1)	4.8 ( 2.9, 20.4)	18/ 27 ( 66.7)	6.9 ( 2.8, 14.2)	1.08 (0.56, 2.05)	0.8132	
	B-Symptom Fever							0.2608
	yes	2/ 4 ( 50.0)	7.4 ( 3.8, NE )	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.6, 9.3)	0.42 (0.07, 2.63)	0.3430	
	no	39/ 63 ( 61.9)	6.2 ( 3.4, 25.6)	41/ 70 ( 58.6)	7.5 ( 3.1, NE )	1.02 (0.66, 1.59)	0.9230	
	B-Symptom Night Sweat							0.4616
	yes	16/ 28 ( 57.1)	8.4 ( 3.8, NE )	15/ 30 ( 50.0)	19.8 ( 3.0, NE )	1.20 (0.59, 2.42)	0.6258	
	no	25/ 39 ( 64.1)	6.2 ( 2.9, 25.6)	29/ 43 ( 67.4)	4.7 ( 2.2, 14.2)	0.85 (0.50, 1.46)	0.5629	
	B-Symptom Weight Loss							0.7678
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	7/ 13 ( 53.8)	9.3 ( 1.0, NE )	0.73 (0.21, 2.50)	0.6190	
	no	37/ 58 ( 63.8)	7.4 ( 3.8, 20.4)	37/ 60 ( 61.7)	6.9 ( 3.0, 20.1)	0.99 (0.63, 1.56)	0.9573	
	Race Group 2							NE
	white	38/ 59 ( 64.4)	5.8 ( 3.4, 18.2)	40/ 68 ( 58.8)	7.8 ( 3.0, NE )	1.09 (0.70, 1.70)	0.7132	
	TLS risk category							0.3064
	low	11/ 14 ( 78.6)	3.4 ( 1.7, 25.6)	6/ 12 ( 50.0)	26.3 ( 1.9, NE )	1.78 (0.65, 4.88)	0.2538	
medium	28/ 48 ( 58.3)	10.2 ( 4.8, NE )	35/ 53 ( 66.0)	5.4 ( 2.8, 17.8)	0.77 (0.47, 1.27)	0.3003		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 3.7, NE )	1.32 (0.22, 8.01)	0.7636		
CIRS-Score							0.8958	
<= 6	6/ 10 ( 60.0)	3.8 ( 1.7, NE )	10/ 16 ( 62.5)	4.7 ( 1.2, NE )	0.88 (0.32, 2.43)	0.8074		
> 6	35/ 57 ( 61.4)	8.4 ( 3.8, 25.6)	34/ 57 ( 59.6)	7.6 ( 3.0, NE )	1.00 (0.62, 1.61)	0.9999		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9275	
< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	5.8 ( 2.8, 25.6)	26/ 40 ( 65.0)	7.5 ( 2.8, 26.3)	0.97 (0.57, 1.68)	0.9280		
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	10.2 ( 4.8, NE )	18/ 33 ( 54.5)	11.6 ( 2.2, NE )	0.93 (0.46, 1.88)	0.8404		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	2/ 4 (50.0)	18.2 ( 6.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	19.8 ( 6.9, NE )	0.99 (0.19, 5.16)	0.9893	0.6652	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	5.8 ( 1.6, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.9, NE )	1.29 (0.35, 4.82)	0.7037		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	2.9 ( 2.1, 25.6)	10/ 18 ( 55.6)	8.6 ( 2.7, NE )	1.48 (0.58, 3.77)	0.4078		
	Del (13q)	27/ 46 ( 58.7)	8.4 ( 3.8, NE )	24/ 37 ( 64.9)	4.7 ( 2.2, 20.1)	0.80 (0.46, 1.38)	0.4148		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	28/ 38 ( 73.7)	4.8 ( 2.8, 8.4)	21/ 32 ( 65.6)	6.9 ( 1.9, 26.3)	1.18 (0.67, 2.09)	0.5584		0.3403
	> 3.5 mg/L	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 4.8, NE )	21/ 39 ( 53.8)	10.0 ( 3.7, NE )	0.77 (0.38, 1.53)	0.4498		
	ECOG Performance Status								
	0	19/ 24 ( 79.2)	2.9 ( 1.6, 20.1)	26/ 38 ( 68.4)	3.7 ( 2.1, 20.1)	1.20 (0.66, 2.17)	0.5549		0.0797
	1	17/ 35 ( 48.6)	NE ( 4.8, NE )	15/ 24 ( 62.5)	7.5 ( 2.8, NE )	0.65 (0.33, 1.31)	0.2242		
	>=2	5/ 8 ( 62.5)	4.8 ( 1.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 3.1, NE )	3.11 (0.74, 13.1)	0.1025		
	Binet Stage								
	Stage A	8/ 13 ( 61.5)	8.4 ( 2.8, NE )	12/ 19 ( 63.2)	5.4 ( 1.8, NE )	0.87 (0.35, 2.12)	0.7375		0.6327
	Stage B	15/ 22 ( 68.2)	6.2 ( 3.8, 20.1)	11/ 21 ( 52.4)	19.8 ( 2.8, NE )	1.35 (0.62, 2.94)	0.4548		
	Stage C	18/ 32 ( 56.3)	12.6 ( 2.1, NE )	21/ 33 ( 63.6)	6.9 ( 3.0, 26.3)	0.84 (0.44, 1.57)	0.5760		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 4.8, NE )	5/ 9 ( 55.6)	5.4 ( 1.1, NE )	0.39 (0.08, 2.05)	0.2531		0.4851
	Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	16/ 27 ( 59.3)	9.6 ( 2.8, NE )	0.75 (0.34, 1.66)	0.4767		
	Latin America	3/ 4 ( 75.0)	2.0 ( 1.1, NE )	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 0.9, 14.2)	0.71 (0.14, 3.56)	0.6729		
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	19.6 ( 5.8, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 7.5, NE )	1.73 (0.35, 8.65)	0.4966			
Western Europe	23/ 33 ( 69.7)	4.8 ( 2.1, 12.6)	17/ 26 ( 65.4)	4.7 ( 2.7, NE )	1.19 (0.64, 2.24)	0.5775			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	17/ 28 ( 60.7)	5.6 ( 3.8, NE )	19/ 35 ( 54.3)	10.0 ( 3.0, NE )	1.11 (0.57, 2.13)	0.7687	0.3807		
>=3 and <6 years	11/ 17 ( 64.7)	7.4 ( 2.8, NE )	13/ 18 ( 72.2)	2.2 ( 1.1, 17.8)	0.60 (0.27, 1.33)	0.1977			
>= 6 years	13/ 22 ( 59.1)	13.5 ( 1.9, NE )	11/ 19 ( 57.9)	14.2 ( 3.7, NE )	1.26 (0.56, 2.81)	0.5714			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Age							0.0588
	< 75 years	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	13/ 49 ( 26.5)	NE (41.0, NE )	1.29 (0.61, 2.71)	0.5007	
	>= 75 years	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	14/ 24 ( 58.3)	18.0 ( 5.1, NE )	0.38 (0.14, 1.06)	0.0553	
	Gender							0.0687
	male	14/ 41 ( 34.1)	NE (18.2, NE )	15/ 46 ( 32.6)	NE (41.0, NE )	1.23 (0.59, 2.55)	0.5804	
	female	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 6.7, NE )	0.42 (0.16, 1.12)	0.0746	
	B-Symptom Fever							0.9880
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	0.82 (0.05, 13.2)	0.8864	
	no	19/ 63 ( 30.2)	NE ( NE , NE )	26/ 70 ( 37.1)	NE (41.0, NE )	0.82 (0.45, 1.48)	0.5052	
	B-Symptom Night Sweat							0.5792
	yes	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	12/ 30 ( 40.0)	41.0 (25.4, NE )	0.68 (0.28, 1.68)	0.4005	
	no	12/ 39 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	15/ 43 ( 34.9)	NE (41.3, NE )	0.95 (0.44, 2.02)	0.8839	
	B-Symptom Weight Loss							0.7942
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 2.8, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 2.0, NE )	0.62 (0.12, 3.23)	0.5708	
	no	18/ 58 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	22/ 60 ( 36.7)	NE (41.0, NE )	0.85 (0.46, 1.58)	0.6065	
	Race Group 2							NE
	white	19/ 59 ( 32.2)	NE ( NE , NE )	27/ 68 ( 39.7)	41.3 (28.0, NE )	0.81 (0.45, 1.46)	0.4900	
	TLS risk category							0.6298
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE (14.8, NE )	6/ 12 ( 50.0)	9.7 ( 3.9, NE )	0.49 (0.14, 1.76)	0.2654	
medium	15/ 48 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	20/ 53 ( 37.7)	41.3 (41.0, NE )	0.82 (0.42, 1.61)	0.5682		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 3.0, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE (28.0, NE )	1.63 (0.10, 26.5)	0.7276		
CIRS-Score							0.5912	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.8, NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 5.2, NE )	1.08 (0.26, 4.56)	0.9146		
> 6	17/ 57 ( 29.8)	NE ( NE , NE )	22/ 57 ( 38.6)	41.3 (41.0, NE )	0.77 (0.41, 1.45)	0.4111		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8296	
< 70 mL/min	13/ 41 ( 31.7)	NE ( NE , NE )	16/ 40 ( 40.0)	NE ( 7.4, NE )	0.78 (0.38, 1.63)	0.5114		
>= 70 mL/min	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	11/ 33 ( 33.3)	41.3 (41.0, NE )	0.88 (0.34, 2.28)	0.7965		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GCLb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	2/ 4 (50.0)	18.2 (3.2, NE)	3/ 7 (42.9)	19.8 (5.2, NE)	1.70 (0.28, 10.4)	0.5630	0.6765	
	Trisomy 12	2/ 7 (28.6)	NE (1.6, NE)	7/ 11 (63.6)	41.0 (3.9, 41.3)	0.43 (0.09, 2.06)	0.2742		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 10 (40.0)	NE (3.0, NE)	7/ 18 (38.9)	NE (10.8, NE)	1.21 (0.35, 4.15)	0.7634		
	Del (13q)	12/ 46 (26.1)	NE (NE, NE)	10/ 37 (27.0)	NE (NE, NE)	0.98 (0.42, 2.27)	0.9596		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	14/ 38 (36.8)	NE (14.5, NE)	10/ 32 (31.3)	NE (41.0, NE)	1.26 (0.56, 2.83)	0.5792		0.2006
	> 3.5 mg/L	6/ 28 (21.4)	NE (NE, NE)	15/ 39 (38.5)	41.3 (25.4, NE)	0.53 (0.21, 1.38)	0.1875		
	ECOG Performance Status								
	0	8/ 24 (33.3)	NE (18.2, NE)	16/ 38 (42.1)	41.3 (9.7, NE)	0.73 (0.31, 1.71)	0.4701		0.4382
	1	8/ 35 (22.9)	NE (NE, NE)	7/ 24 (29.2)	NE (41.0, NE)	0.84 (0.31, 2.32)	0.7396		
	>=2	4/ 8 (50.0)	8.4 (1.4, NE)	4/ 11 (36.4)	NE (3.1, NE)	1.90 (0.47, 7.65)	0.3578		
	Binet Stage								
	Stage A	5/ 13 (38.5)	NE (8.4, NE)	6/ 19 (31.6)	NE (12.0, NE)	1.14 (0.35, 3.75)	0.8266		0.8189
	Stage B	7/ 22 (31.8)	NE (18.2, NE)	9/ 21 (42.9)	41.0 (25.4, NE)	0.83 (0.31, 2.23)	0.7076		
	Stage C	8/ 32 (25.0)	NE (NE, NE)	12/ 33 (36.4)	41.3 (25.2, NE)	0.70 (0.29, 1.73)	0.4417		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 (33.3)	NE (18.2, NE)	2/ 9 (22.2)	41.3 (41.3, NE)	1.75 (0.24, 12.5)	0.5728		0.8568
	Central and Eastern Europe	6/ 20 (30.0)	NE (8.4, NE)	11/ 27 (40.7)	41.0 (19.8, NE)	0.73 (0.27, 1.97)	0.5289		
	Latin America	1/ 4 (25.0)	NE (2.3, NE)	1/ 3 (33.3)	NE (1.8, NE)	0.61 (0.04, 9.93)	0.7276		
US/Canada/Central America	2/ 4 (50.0)	NE (1.2, NE)	0/ 8 (0.0)	NE (NE, NE)	NE	NE			
Western Europe	9/ 33 (27.3)	NE (NE, NE)	13/ 26 (50.0)	28.0 (5.2, NE)	0.50 (0.21, 1.18)	0.1069			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	6/ 28 (21.4)	NE (NE, NE)	12/ 35 (34.3)	NE (19.8, NE)	0.57 (0.21, 1.53)	0.2594	0.3827		
>=3 and <6 years	7/ 17 (41.2)	NE (3.0, NE)	6/ 18 (33.3)	41.3 (41.0, NE)	1.65 (0.54, 4.99)	0.3730			
>= 6 years	7/ 22 (31.8)	NE (14.5, NE)	8/ 19 (42.1)	NE (6.7, NE)	0.79 (0.29, 2.18)	0.6486			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Age							
	< 75 years	22/ 46 ( 47.8)	22.1 ( 6.9, NE )	21/ 49 ( 42.9)	NE (10.8, NE )	1.18 (0.65, 2.14)	0.5896	0.3813
	>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	3.4 ( 1.9, 25.6)	13/ 24 ( 54.2)	11.8 ( 5.8, NE )	1.79 (0.84, 3.79)	0.1244	
	Gender							
	male	21/ 41 ( 51.2)	12.6 ( 2.1, NE )	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 9.5, NE )	1.45 (0.78, 2.67)	0.2349	0.6166
	female	16/ 26 ( 61.5)	17.7 ( 4.7, NE )	14/ 27 ( 51.9)	14.2 ( 5.6, NE )	1.17 (0.57, 2.40)	0.6546	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	7.4 ( 3.8, NE )	2/ 3 ( 66.7)	3.8 ( 1.6, NE )	0.66 (0.09, 4.93)	0.6877	0.5361
	no	35/ 63 ( 55.6)	17.7 ( 4.7, NE )	32/ 70 ( 45.7)	NE (10.2, NE )	1.37 (0.85, 2.21)	0.1964	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	16/ 28 ( 57.1)	12.6 ( 3.8, NE )	13/ 30 ( 43.3)	NE ( 2.8, NE )	1.39 (0.67, 2.91)	0.3660	0.8561
	no	21/ 39 ( 53.8)	22.1 ( 2.9, NE )	21/ 43 ( 48.8)	23.8 ( 9.2, NE )	1.32 (0.72, 2.42)	0.3690	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.9, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.6, NE )	1.00 (0.28, 3.54)	0.9940	0.6667
	no	33/ 58 ( 56.9)	12.6 ( 4.7, NE )	28/ 60 ( 46.7)	NE ( 9.5, NE )	1.41 (0.85, 2.33)	0.1789	
	Race Group 2							
	white	32/ 59 ( 54.2)	17.7 ( 5.3, NE )	30/ 68 ( 44.1)	NE (10.2, NE )	1.34 (0.82, 2.21)	0.2419	NE
	TLS risk category							
low	9/ 14 ( 64.3)	13.3 ( 2.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	1.26 (0.45, 3.54)	0.6477	0.8154	
medium	26/ 48 ( 54.2)	12.6 ( 4.7, NE )	26/ 53 ( 49.1)	23.8 ( 9.2, NE )	1.24 (0.72, 2.14)	0.4368		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	2.10 (0.29, 15.2)	0.4536		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 10 ( 50.0)	4.3 ( 1.7, NE )	8/ 16 ( 50.0)	9.5 ( 2.9, NE )	1.22 (0.40, 3.78)	0.7251	0.9479	
> 6	32/ 57 ( 56.1)	17.7 ( 5.3, NE )	26/ 57 ( 45.6)	NE (10.2, NE )	1.38 (0.82, 2.32)	0.2200		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	23/ 41 ( 56.1)	8.8 ( 3.4, NE )	21/ 40 ( 52.5)	10.8 ( 5.8, NE )	1.17 (0.65, 2.11)	0.6085	0.4411	
>= 70 mL/min	14/ 25 ( 56.0)	12.6 ( 2.9, NE )	13/ 33 ( 39.4)	NE (19.8, NE )	1.71 (0.80, 3.65)	0.1598		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.5222
	Del (11q)	1/ 4 (25.0)	NE (18.2, NE)	5/ 7 (71.4)	10.8 (5.6, NE)	0.38 (0.04, 3.28)	0.3615	
	Trisomy 12	3/ 7 (42.9)	NE (4.3, NE)	4/ 11 (36.4)	NE (2.1, NE)	0.93 (0.21, 4.18)	0.9266	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 (80.0)	2.1 (1.9, 28.2)	10/ 18 (55.6)	14.2 (3.8, NE)	1.85 (0.72, 4.73)	0.1914	
	Del (13q)	25/ 46 (54.3)	8.8 (3.8, NE)	15/ 37 (40.5)	NE (9.5, NE)	1.58 (0.83, 3.00)	0.1572	
	Serum beta2-microglobulin							0.3129
	<= 3.5 mg/L	21/ 38 (55.3)	8.8 (4.7, NE)	17/ 32 (53.1)	14.2 (5.6, NE)	1.10 (0.58, 2.09)	0.7663	
	> 3.5 mg/L	16/ 28 (57.1)	22.1 (2.1, NE)	16/ 39 (41.0)	NE (10.8, NE)	1.69 (0.85, 3.40)	0.1336	
	ECOG Performance Status							0.5104
	0	15/ 24 (62.5)	6.3 (3.3, NE)	17/ 38 (44.7)	NE (9.2, NE)	1.68 (0.84, 3.36)	0.1419	
	1	20/ 35 (57.1)	8.8 (3.4, NE)	14/ 24 (58.3)	14.2 (5.6, NE)	0.93 (0.47, 1.84)	0.8297	
	>=2	2/ 8 (25.0)	NE (2.0, NE)	3/ 11 (27.3)	NE (3.8, NE)	1.09 (0.18, 6.53)	0.9312	
	Binet Stage							0.7829
	Stage A	7/ 13 (53.8)	17.7 (4.7, NE)	9/ 19 (47.4)	NE (5.6, NE)	1.14 (0.42, 3.06)	0.8049	
	Stage B	11/ 22 (50.0)	22.1 (2.0, NE)	10/ 21 (47.6)	NE (3.8, NE)	1.10 (0.47, 2.60)	0.8260	
	Stage C	19/ 32 (59.4)	6.3 (2.9, NE)	15/ 33 (45.5)	NE (9.2, NE)	1.61 (0.82, 3.18)	0.1605	
	Region							0.4414
	Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 (33.3)	NE (18.2, NE)	4/ 9 (44.4)	NE (9.2, NE)	0.70 (0.13, 3.83)	0.6793	
	Central and Eastern Europe	11/ 20 (55.0)	17.8 (2.9, NE)	12/ 27 (44.4)	NE (7.9, NE)	1.26 (0.56, 2.86)	0.5717	
	Latin America	2/ 4 (50.0)	NE (1.1, NE)	3/ 3 (100.0)	2.9 (2.8, 14.2)	0.40 (0.06, 2.47)	0.3091	
	US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	4.1 (1.3, 25.6)	4/ 8 (50.0)	10.8 (3.8, NE)	2.67 (0.66, 10.8)	0.1536	
	Western Europe	18/ 33 (54.5)	8.8 (3.3, NE)	11/ 26 (42.3)	NE (7.5, NE)	1.66 (0.78, 3.51)	0.1851	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.8055
< 3 years	14/ 28 (50.0)	25.6 (4.7, NE)	13/ 35 (37.1)	NE (9.2, NE)	1.34 (0.63, 2.85)	0.4414		
>=3 and <6 years	10/ 17 (58.8)	7.2 (2.0, NE)	11/ 18 (61.1)	10.8 (6.3, NE)	1.18 (0.50, 2.79)	0.7132		
>= 6 years	13/ 22 (59.1)	6.5 (1.9, NE)	9/ 19 (47.4)	NE (5.6, NE)	1.69 (0.72, 3.97)	0.2199		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Age							0.2508
	< 75 years	23/ 46 ( 50.0)	25.8 ( 4.7, NE )	16/ 49 ( 32.7)	NE (35.2, NE )	1.63 (0.86, 3.08)	0.1330	
	>= 75 years	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 9.0, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE (10.2, NE )	0.84 (0.32, 2.16)	0.7121	
	Gender							0.1345
	male	15/ 41 ( 36.6)	NE (13.5, NE )	18/ 46 ( 39.1)	NE (29.1, NE )	0.95 (0.48, 1.89)	0.8878	
	female	15/ 26 ( 57.7)	8.4 ( 4.7, NE )	9/ 27 ( 33.3)	NE (12.1, NE )	2.17 (0.95, 4.98)	0.0601	
	B-Symptom Fever							0.1623
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.7, NE )	2/ 3 ( 66.7)	5.7 ( 5.6, 5.8)	0.34 (0.03, 3.85)	0.3636	
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 8.4, NE )	25/ 70 ( 35.7)	NE (35.2, NE )	1.44 (0.84, 2.46)	0.1783	
	B-Symptom Night Sweat							0.5944
	yes	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 6.9, NE )	12/ 30 ( 40.0)	NE (12.1, NE )	1.14 (0.51, 2.55)	0.7500	
	no	18/ 39 ( 46.2)	NE ( 8.4, NE )	15/ 43 ( 34.9)	NE (35.2, NE )	1.50 (0.75, 2.98)	0.2439	
	B-Symptom Weight Loss							0.9226
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE (10.2, NE )	1.33 (0.37, 4.73)	0.6578	
	no	26/ 58 ( 44.8)	NE ( 9.0, NE )	21/ 60 ( 35.0)	NE (35.2, NE )	1.36 (0.77, 2.42)	0.2918	
	Race Group 2							NE
	white	27/ 59 ( 45.8)	NE ( 7.6, NE )	26/ 68 ( 38.2)	NE (29.1, NE )	1.33 (0.78, 2.29)	0.2953	
	TLS risk category							0.9149
	low	7/ 14 ( 50.0)	13.5 ( 3.9, NE )	6/ 12 ( 50.0)	34.9 ( 5.3, NE )	1.26 (0.41, 3.80)	0.6868	
medium	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 8.4, NE )	20/ 53 ( 37.7)	NE (24.0, NE )	1.29 (0.71, 2.37)	0.4049		
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.0, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.07 (0.13, 33.8)	0.6034		
CIRS-Score							0.8601	
<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 4.7, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE (35.2, NE )	1.53 (0.34, 6.89)	0.5741		
> 6	27/ 57 ( 47.4)	NE ( 7.6, NE )	23/ 57 ( 40.4)	NE (24.0, NE )	1.27 (0.73, 2.22)	0.3961		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5913	
< 70 mL/min	18/ 41 ( 43.9)	NE ( 8.4, NE )	13/ 40 ( 32.5)	NE (35.2, NE )	1.59 (0.78, 3.24)	0.2038		
>= 70 mL/min	12/ 25 ( 48.0)	13.5 ( 4.8, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 5.6, NE )	1.17 (0.54, 2.53)	0.6874		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (29.1, NE )	1.50 (0.13, 16.9)	0.7428	0.9342
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	3.1 ( 1.1, NE )	6/ 11 ( 54.5)	8.6 ( 1.2, NE )	1.10 (0.31, 3.90)	0.8868	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 4.4, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (34.9, NE )	1.87 (0.57, 6.13)	0.2961	
	Del (13q)	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 9.0, NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE (24.0, NE )	1.32 (0.66, 2.66)	0.4357	
	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 9.0, NE )	9/ 32 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.68, 3.47)	0.3046	
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	18.2 ( 3.3, NE )	17/ 39 ( 43.6)	NE (10.2, NE )	1.38 (0.68, 2.80)	0.3718	
	ECOG Performance Status							
	0	15/ 24 ( 62.5)	11.6 ( 4.7, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 8.6, NE )	1.80 (0.88, 3.69)	0.1050	0.6323
	1	13/ 35 ( 37.1)	NE ( 7.6, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE (14.7, NE )	1.05 (0.45, 2.45)	0.9161	
	>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 4.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (12.1, NE )	1.15 (0.19, 6.88)	0.8814	
	Binet Stage							
	Stage A	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 4.7, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 6.8, NE )	1.28 (0.43, 3.82)	0.6642	0.6223
	Stage B	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 8.4, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE (12.1, NE )	0.91 (0.35, 2.36)	0.8437	
	Stage C	16/ 32 ( 50.0)	13.5 ( 4.7, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE (29.1, NE )	1.69 (0.78, 3.64)	0.1765	
	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	18.2 ( 4.7, NE )	4/ 9 ( 44.4)	35.2 (14.7, NE )	1.38 (0.30, 6.29)	0.6722	0.0722
	Central and Eastern Europe	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 5.8, NE )	0.51 (0.18, 1.46)	0.1998	
	Latin America	4/ 4 (100.0)	1.6 ( 1.1, 6.9)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 6.8, NE )	6.29 (0.67, 58.7)	0.0690	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 3.1, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	4.42 (0.40, 48.9)	0.1859	
	Western Europe	16/ 33 ( 48.5)	12.6 ( 7.6, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE (29.1, NE )	1.71 (0.75, 3.87)	0.1953	
	Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 6.9, NE )	12/ 35 ( 34.3)	NE (29.1, NE )	1.55 (0.69, 3.45)	0.2841	0.8030	
>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 4.4, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 6.8, NE )	1.04 (0.36, 2.96)	0.9478		
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	13.5 ( 4.8, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 5.3, NE )	1.44 (0.56, 3.71)	0.4506		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Age							
	< 75 years	32/ 46 ( 69.6)	12.6 ( 4.8, 18.2)	27/ 49 ( 55.1)	23.0 ( 6.5, NE )	1.37 ( 0.82, 2.30)	0.2258	0.0926
	>= 75 years	11/ 21 ( 52.4)	6.7 ( 2.9, NE )	19/ 24 ( 79.2)	3.8 ( 2.1, 9.3)	0.65 ( 0.31, 1.36)	0.2565	
	Gender							
	male	26/ 41 ( 63.4)	10.3 ( 4.4, 26.5)	24/ 46 ( 52.2)	23.2 ( 5.7, NE )	1.34 ( 0.77, 2.34)	0.2968	0.1260
	female	17/ 26 ( 65.4)	11.1 ( 3.1, 26.4)	22/ 27 ( 81.5)	5.1 ( 2.8, 10.8)	0.70 ( 0.37, 1.32)	0.2642	
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	3.8 ( 3.1, 26.3)	2/ 3 ( 66.7)	21.5 ( 1.6, NE )	1.60 ( 0.26, 9.87)	0.6068	0.5978
	no	40/ 63 ( 63.5)	11.1 ( 5.6, 17.2)	44/ 70 ( 62.9)	9.2 ( 4.7, 24.0)	1.02 ( 0.67, 1.57)	0.9173	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	21/ 28 ( 75.0)	8.2 ( 3.8, 18.2)	18/ 30 ( 60.0)	21.5 ( 3.0, NE )	1.51 ( 0.80, 2.85)	0.1978	0.2303
	no	22/ 39 ( 56.4)	11.1 ( 2.8, NE )	28/ 43 ( 65.1)	6.1 ( 3.0, 24.0)	0.84 ( 0.48, 1.47)	0.5331	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	17.2 ( 2.8, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 8.7, NE )	1.31 ( 0.36, 4.75)	0.6968	0.6365
	no	39/ 58 ( 67.2)	8.4 ( 4.4, 17.1)	40/ 60 ( 66.7)	6.5 ( 3.0, 21.0)	0.97 ( 0.62, 1.51)	0.9023	
	Race Group 2							
	white	39/ 59 ( 66.1)	10.3 ( 5.6, 17.2)	42/ 68 ( 61.8)	10.8 ( 4.8, 24.0)	1.10 ( 0.71, 1.70)	0.6595	NE
	TLS risk category							
	low	9/ 14 ( 64.3)	14.8 ( 2.8, 26.4)	6/ 12 ( 50.0)	8.7 ( 2.1, NE )	1.22 ( 0.43, 3.46)	0.6999	0.6561
medium	32/ 48 ( 66.7)	8.2 ( 3.2, 18.2)	38/ 53 ( 71.7)	7.5 ( 3.0, 21.5)	0.92 ( 0.57, 1.47)	0.7136		
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 6.5, NE )	2.02 ( 0.28, 14.5)	0.4765		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 10 ( 50.0)	17.1 ( 2.8, NE )	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 4.7, NE )	1.25 ( 0.39, 3.95)	0.7055	0.6313	
> 6	38/ 57 ( 66.7)	8.4 ( 4.4, 17.2)	39/ 57 ( 68.4)	8.7 ( 3.0, 23.0)	0.99 ( 0.63, 1.54)	0.9470		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	26/ 41 ( 63.4)	10.3 ( 3.2, 26.3)	26/ 40 ( 65.0)	6.5 ( 4.7, 23.2)	1.01 ( 0.59, 1.74)	0.9790	0.7017	
>= 70 mL/min	17/ 25 ( 68.0)	8.2 ( 3.1, 14.8)	20/ 33 ( 60.6)	19.8 ( 3.0, NE )	1.18 ( 0.62, 2.26)	0.6045		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=67)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Pain	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	19.8 ( 3.0, NE )	0.47 (0.05, 4.26)	0.4942	0.0384	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	10/ 11 ( 90.9)	1.3 ( 1.0, 5.1)	0.25 (0.07, 0.93)	0.0265		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 10 ( 60.0)	7.0 ( 2.0, NE )	9/ 18 ( 50.0)	23.2 ( 3.0, NE )	1.52 (0.54, 4.29)	0.4250		
	Del (13q)	33/ 46 ( 71.7)	6.7 ( 3.8, 13.9)	23/ 37 ( 62.2)	20.5 ( 5.7, 34.6)	1.30 (0.76, 2.22)	0.3339		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	27/ 38 ( 71.1)	5.6 ( 2.8, 12.6)	21/ 32 ( 65.6)	8.7 ( 2.9, 34.6)	1.19 (0.67, 2.11)	0.5531		0.5832
	> 3.5 mg/L	16/ 28 ( 57.1)	17.1 (10.3, NE )	23/ 39 ( 59.0)	19.8 ( 5.1, NE )	0.96 (0.51, 1.82)	0.8929		
	ECOG Performance Status								
	0	18/ 24 ( 75.0)	6.5 ( 2.8, 17.2)	24/ 38 ( 63.2)	6.5 ( 2.9, 34.6)	1.21 (0.66, 2.24)	0.5396		0.0532
	1	19/ 35 ( 54.3)	17.1 ( 5.6, NE )	17/ 24 ( 70.8)	5.7 ( 3.0, 19.8)	0.64 (0.33, 1.24)	0.1836		
	>=2	6/ 8 ( 75.0)	4.8 ( 2.0, 26.5)	5/ 11 ( 45.5)	NE (23.0, NE )	3.25 (0.97, 10.9)	0.0454		
	Binet Stage								
	Stage A	10/ 13 ( 76.9)	8.4 ( 5.6, 26.5)	11/ 19 ( 57.9)	24.0 ( 3.0, NE )	1.46 (0.62, 3.48)	0.3811		0.7020
	Stage B	14/ 22 ( 63.6)	13.9 ( 3.8, NE )	13/ 21 ( 61.9)	23.0 ( 4.7, NE )	1.21 (0.56, 2.59)	0.6299		
	Stage C	19/ 32 ( 59.4)	6.7 ( 2.7, NE )	22/ 33 ( 66.7)	5.1 ( 2.9, 9.3)	0.88 (0.48, 1.63)	0.6803		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	18.2 ( 6.7, NE )	6/ 9 ( 66.7)	9.2 ( 1.3, NE )	0.77 (0.21, 2.73)	0.6802		0.6057
	Central and Eastern Europe	13/ 20 ( 65.0)	7.0 ( 2.8, NE )	17/ 27 ( 63.0)	21.5 ( 5.1, 34.6)	1.08 (0.52, 2.22)	0.8464		
	Latin America	4/ 4 (100.0)	2.1 ( 1.1, 17.2)	2/ 3 ( 66.7)	8.7 ( 2.1, NE )	2.33 (0.42, 13.0)	0.3221		
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	1.8 ( 1.3, 11.1)	6/ 8 ( 75.0)	2.9 ( 2.4, NE )	2.14 (0.58, 7.82)	0.2410			
Western Europe	18/ 33 ( 54.5)	13.2 ( 6.5, NE )	15/ 26 ( 57.7)	7.9 ( 3.0, NE )	0.94 (0.48, 1.87)	0.8641			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	15/ 28 ( 53.6)	17.1 ( 6.5, NE )	17/ 35 ( 48.6)	26.2 (19.8, NE )	1.34 (0.67, 2.70)	0.4047	0.5152		
>=3 and <6 years	14/ 17 ( 82.4)	6.2 ( 2.1, 26.4)	12/ 18 ( 66.7)	4.7 ( 1.3, NE )	1.04 (0.48, 2.25)	0.9291			
>= 6 years	14/ 22 ( 63.6)	6.7 ( 2.8, NE )	16/ 19 ( 84.2)	4.7 ( 2.1, 21.0)	0.71 (0.35, 1.47)	0.3541			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Compliance by Visit - MDASI-CLL  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	71	68 (95.8)	77	74 (96.1)
CYCLE 2 DAY 1	67	64 (95.5)	72	69 (95.8)
CYCLE 3 DAY 1	65	61 (93.8)	72	69 (95.8)
CYCLE 4 DAY 1	64	61 (95.3)	72	67 (93.1)
CYCLE 5 DAY 1	64	61 (95.3)	72	70 (97.2)
CYCLE 6 DAY 1	62	60 (96.8)	70	67 (95.7)
CYCLE 7 DAY 1	62	60 (96.8)	68	64 (94.1)
CYCLE 8 DAY 1	61	58 (95.1)	68	62 (91.2)
CYCLE 9 DAY 1	61	61 (100.0)	68	64 (94.1)
CYCLE 10 DAY 1	60	55 (91.7)	65	64 (98.5)
CYCLE 11 DAY 1	59	59 (100.0)	63	61 (96.8)
CYCLE 12 DAY 1	58	56 (96.6)	63	61 (96.8)
FOLLOW UP DAY 28	68	62 (91.2)	76	68 (89.5)
FOLLOW-UP MONTH 3	65	60 (92.3)	70	68 (97.1)
FOLLOW-UP MONTH 6	65	59 (90.8)	68	63 (92.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	62	59 (95.2)	67	62 (92.5)
FOLLOW-UP MONTH 12	62	58 (93.5)	61	57 (93.4)
FOLLOW-UP MONTH 15	61	58 (95.1)	61	59 (96.7)
FOLLOW-UP MONTH 18	58	55 (94.8)	59	58 (98.3)
FOLLOW-UP MONTH 24	57	55 (96.5)	58	53 (91.4)
FOLLOW-UP MONTH 30	32	27 (84.4)	35	32 (91.4)
FOLLOW-UP MONTH 36	7	6 (85.7)	3	3 (100.0)
FOLLOW-UP MONTH 42	2	2 (100.0)	1	1 (100.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)				GClb (N=72)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Module Symptom Severity Score	BASELINE	66	1.44 ( 1.36)			72	1.21 ( 1.15)		
	CYCLE 2 DAY 1	62	0.91 ( 1.17)	60	-0.61 ( 1.49)	69	0.64 ( 0.81)	69	-0.58 ( 1.16)
	CYCLE 3 DAY 1	59	0.81 ( 1.06)	57	-0.68 ( 1.38)	67	0.59 ( 0.81)	67	-0.64 ( 1.13)
	CYCLE 4 DAY 1	59	0.74 ( 0.90)	57	-0.72 ( 1.26)	67	0.55 ( 0.86)	67	-0.59 ( 1.40)
	CYCLE 5 DAY 1	58	0.65 ( 1.12)	56	-0.84 ( 1.13)	69	0.59 ( 0.81)	69	-0.63 ( 1.22)
	CYCLE 6 DAY 1	58	0.58 ( 1.13)	56	-0.85 ( 1.22)	65	0.47 ( 0.63)	65	-0.76 ( 1.25)
	CYCLE 7 DAY 1	58	0.71 ( 1.08)	56	-0.76 ( 1.31)	63	0.49 ( 0.73)	63	-0.75 ( 1.39)
	CYCLE 8 DAY 1	56	0.64 ( 1.29)	54	-0.83 ( 1.60)	62	0.37 ( 0.70)	62	-0.86 ( 1.38)
	CYCLE 9 DAY 1	59	0.49 ( 0.67)	57	-0.96 ( 1.09)	63	0.38 ( 0.69)	63	-0.80 ( 1.37)
	CYCLE 10 DAY 1	53	0.52 ( 0.72)	51	-0.89 ( 0.92)	62	0.46 ( 0.74)	62	-0.73 ( 1.32)
	CYCLE 11 DAY 1	57	0.46 ( 0.69)	55	-1.00 ( 1.17)	59	0.47 ( 0.86)	59	-0.82 ( 1.53)
	CYCLE 12 DAY 1	54	0.48 ( 0.77)	52	-0.83 ( 1.02)	58	0.45 ( 0.70)	58	-0.85 ( 1.41)
	FOLLOW UP DAY 28	59	0.62 ( 1.28)	57	-0.80 ( 0.90)	67	0.45 ( 0.67)	67	-0.81 ( 1.28)
	FOLLOW-UP MONTH 3	58	0.47 ( 0.89)	56	-0.98 ( 1.01)	67	0.43 ( 0.57)	67	-0.79 ( 1.24)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	0.74 ( 1.47)	55	-0.80 ( 1.68)	63	0.53 ( 0.97)	63	-0.76 ( 1.51)
	FOLLOW-UP MONTH 9	57	0.55 ( 0.95)	55	-0.94 ( 1.15)	60	0.47 ( 0.77)	60	-0.78 ( 1.45)
	FOLLOW-UP MONTH 12	56	0.62 ( 1.05)	54	-0.90 ( 1.09)	56	0.43 ( 0.76)	56	-0.78 ( 1.37)
	FOLLOW-UP MONTH 15	56	0.69 ( 1.10)	54	-0.83 ( 1.22)	58	0.39 ( 0.49)	58	-0.81 ( 1.22)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	0.65 ( 1.12)	51	-0.92 ( 1.19)	57	0.43 ( 0.87)	57	-0.81 ( 1.45)
	FOLLOW-UP MONTH 24	52	0.62 ( 1.09)	50	-0.99 ( 0.98)	52	0.59 ( 0.96)	52	-0.70 ( 1.42)
	FOLLOW-UP MONTH 30	27	0.61 ( 0.92)	27	-0.99 ( 1.27)	32	0.64 ( 1.41)	32	-0.74 ( 1.85)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	0.03 ( 0.07)	6	-1.27 ( 0.74)	3	0.44 ( 0.51)	3	-0.33 ( 0.33)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.25 ( 0.12)	2	-0.33 ( 0.24)	1	1.67 ( - )	1	0.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)				GClb (N=72)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Interference Score	BASELINE	67	2.28 ( 2.39)			72	1.84 ( 2.44)		
	CYCLE 2 DAY 1	62	1.70 ( 2.05)	61	-0.58 ( 2.23)	69	1.27 ( 1.86)	69	-0.43 ( 1.95)
	CYCLE 3 DAY 1	59	1.51 ( 2.21)	58	-0.79 ( 2.37)	67	0.98 ( 1.49)	67	-0.65 ( 1.94)
	CYCLE 4 DAY 1	59	1.61 ( 2.21)	58	-0.66 ( 2.31)	67	1.18 ( 1.87)	67	-0.33 ( 2.32)
	CYCLE 5 DAY 1	58	1.63 ( 2.44)	57	-0.76 ( 2.51)	69	1.12 ( 1.56)	69	-0.57 ( 2.37)
	CYCLE 6 DAY 1	58	1.53 ( 2.06)	57	-0.65 ( 2.27)	65	1.11 ( 1.67)	65	-0.62 ( 2.37)
	CYCLE 7 DAY 1	58	1.70 ( 2.39)	57	-0.63 ( 2.40)	63	1.11 ( 1.82)	63	-0.65 ( 2.43)
	CYCLE 8 DAY 1	56	1.55 ( 2.13)	55	-0.75 ( 2.20)	62	0.87 ( 1.54)	62	-0.76 ( 2.08)
	CYCLE 9 DAY 1	59	1.40 ( 1.97)	58	-0.89 ( 2.45)	63	0.84 ( 1.34)	63	-0.67 ( 2.13)
	CYCLE 10 DAY 1	53	1.17 ( 1.46)	52	-0.96 ( 1.87)	62	1.07 ( 1.49)	62	-0.60 ( 2.36)
	CYCLE 11 DAY 1	57	1.44 ( 2.06)	56	-0.70 ( 2.37)	59	1.07 ( 1.63)	59	-0.67 ( 2.55)
	CYCLE 12 DAY 1	54	1.49 ( 2.03)	53	-0.53 ( 2.30)	58	0.97 ( 1.49)	58	-0.63 ( 2.50)
	FOLLOW UP DAY 28	59	1.81 ( 2.42)	58	-0.48 ( 2.36)	67	1.04 ( 1.50)	67	-0.80 ( 2.45)
	FOLLOW-UP MONTH 3	58	1.26 ( 2.14)	57	-0.93 ( 2.61)	68	1.04 ( 1.65)	68	-0.68 ( 2.61)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	1.57 ( 2.30)	56	-0.70 ( 2.91)	63	0.93 ( 1.53)	63	-0.89 ( 2.49)
	FOLLOW-UP MONTH 9	57	1.53 ( 2.00)	56	-0.55 ( 2.13)	61	0.99 ( 1.51)	61	-0.79 ( 2.42)
	FOLLOW-UP MONTH 12	56	1.63 ( 2.31)	55	-0.48 ( 2.76)	56	0.90 ( 1.35)	56	-0.80 ( 2.44)
	FOLLOW-UP MONTH 15	56	1.60 ( 2.23)	55	-0.52 ( 2.67)	58	0.94 ( 1.35)	58	-0.82 ( 2.50)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	1.29 ( 1.97)	52	-1.03 ( 2.36)	57	1.14 ( 1.73)	57	-0.76 ( 2.62)
	FOLLOW-UP MONTH 24	52	1.60 ( 2.20)	51	-0.50 ( 2.09)	52	1.19 ( 1.89)	52	-0.63 ( 2.78)
	FOLLOW-UP MONTH 30	27	1.12 ( 1.22)	27	-1.03 ( 2.28)	32	1.35 ( 2.01)	32	-0.57 ( 2.67)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	0.22 ( 0.47)	6	-1.56 ( 2.17)	3	0.78 ( 1.35)	3	-0.94 ( 0.92)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.08 ( 0.12)	2	-0.17 ( 0.24)	1	1.83 ( - )	1	-2.33 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)				GClb (N=72)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Core Symptom Severity Score	BASELINE	68	1.92 ( 1.79)			72	1.31 ( 1.16)		
	CYCLE 2 DAY 1	62	1.25 ( 1.18)	62	-0.67 ( 1.23)	69	0.97 ( 1.05)	69	-0.35 ( 1.15)
	CYCLE 3 DAY 1	59	1.27 ( 1.47)	59	-0.58 ( 1.53)	67	0.92 ( 1.04)	67	-0.38 ( 1.09)
	CYCLE 4 DAY 1	59	1.22 ( 1.32)	59	-0.63 ( 1.48)	67	1.02 ( 1.33)	67	-0.23 ( 1.47)
	CYCLE 5 DAY 1	59	1.22 ( 1.41)	59	-0.58 ( 1.43)	69	1.03 ( 1.26)	69	-0.29 ( 1.18)
	CYCLE 6 DAY 1	59	1.23 ( 1.50)	59	-0.53 ( 1.57)	65	0.94 ( 1.12)	65	-0.40 ( 1.16)
	CYCLE 7 DAY 1	58	1.26 ( 1.54)	58	-0.61 ( 1.49)	62	0.93 ( 1.10)	62	-0.42 ( 1.29)
	CYCLE 8 DAY 1	56	1.34 ( 1.46)	56	-0.50 ( 1.45)	62	0.73 ( 0.99)	62	-0.61 ( 1.25)
	CYCLE 9 DAY 1	59	1.08 ( 1.29)	59	-0.76 ( 1.56)	63	0.77 ( 0.94)	63	-0.48 ( 1.26)
	CYCLE 10 DAY 1	53	1.00 ( 1.14)	53	-0.76 ( 1.47)	63	0.84 ( 0.98)	63	-0.43 ( 1.36)
	CYCLE 11 DAY 1	57	1.06 ( 1.18)	57	-0.66 ( 1.23)	59	0.86 ( 1.20)	59	-0.44 ( 1.55)
	CYCLE 12 DAY 1	54	1.03 ( 1.16)	54	-0.57 ( 1.20)	59	0.76 ( 0.99)	59	-0.53 ( 1.41)
	FOLLOW UP DAY 28	60	1.33 ( 1.82)	60	-0.56 ( 1.46)	66	0.92 ( 1.08)	66	-0.41 ( 1.42)
	FOLLOW-UP MONTH 3	58	0.82 ( 1.04)	58	-0.94 ( 1.43)	68	0.91 ( 1.09)	68	-0.42 ( 1.42)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	1.19 ( 1.36)	57	-0.69 ( 1.62)	63	0.93 ( 1.25)	63	-0.46 ( 1.63)
	FOLLOW-UP MONTH 9	57	1.12 ( 1.41)	57	-0.64 ( 1.49)	62	0.96 ( 1.22)	62	-0.41 ( 1.53)
	FOLLOW-UP MONTH 12	56	1.16 ( 1.38)	56	-0.62 ( 1.51)	56	0.87 ( 1.00)	56	-0.51 ( 1.35)
	FOLLOW-UP MONTH 15	56	1.24 ( 1.43)	56	-0.55 ( 1.52)	58	0.81 ( 0.88)	58	-0.54 ( 1.30)
	FOLLOW-UP MONTH 18	53	1.07 ( 1.40)	53	-0.81 ( 1.60)	57	1.02 ( 1.21)	57	-0.41 ( 1.65)
	FOLLOW-UP MONTH 24	52	1.19 ( 1.39)	52	-0.57 ( 1.57)	52	1.07 ( 1.23)	52	-0.37 ( 1.57)
	FOLLOW-UP MONTH 30	27	1.04 ( 0.92)	27	-0.75 ( 1.48)	32	1.09 ( 1.34)	32	-0.57 ( 1.62)
	FOLLOW-UP MONTH 36	6	0.51 ( 0.75)	6	-1.49 ( 2.12)	3	0.79 ( 0.85)	3	-0.36 ( 0.44)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	0.08 ( 0.11)	2	-0.65 ( 0.92)	1	1.50 ( - )	1	-1.05 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Mean Module Symptom Severity Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.47 ( 0.13)		-0.69 ( 0.12)	0.21 (-0.11, 0.54)	0.198	0.21 (-0.14, 0.56)	
	CYCLE 3 DAY 1			-0.56 ( 0.13)		-0.74 ( 0.12)	0.18 (-0.15, 0.50)	0.281	0.18 (-0.17, 0.53)	
	CYCLE 4 DAY 1			-0.62 ( 0.12)		-0.74 ( 0.11)	0.12 (-0.19, 0.43)	0.444	0.13 (-0.23, 0.48)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.73 ( 0.12)		-0.74 ( 0.11)	0.01 (-0.28, 0.29)	0.960	0.01 (-0.34, 0.36)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.81 ( 0.11)		-0.88 ( 0.10)	0.07 (-0.20, 0.34)	0.597	0.09 (-0.27, 0.44)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.61 ( 0.13)		-0.84 ( 0.12)	0.23 (-0.10, 0.56)	0.167	0.23 (-0.13, 0.60)	
	CYCLE 8 DAY 1			-0.68 ( 0.15)		-0.98 ( 0.14)	0.30 (-0.09, 0.69)	0.127	0.27 (-0.10, 0.64)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.85 ( 0.10)		-0.94 ( 0.10)	0.09 (-0.16, 0.34)	0.468	0.12 (-0.24, 0.48)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.73 ( 0.12)		-0.84 ( 0.11)	0.11 (-0.18, 0.40)	0.449	0.13 (-0.24, 0.50)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.82 ( 0.13)		-0.83 ( 0.12)	0.00 (-0.31, 0.32)	0.981	0.00 (-0.36, 0.37)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.82 ( 0.12)		-0.89 ( 0.11)	0.07 (-0.22, 0.35)	0.633	0.08 (-0.29, 0.46)	
	FOLLOW UP DAY 28			-0.82 ( 0.12)		-0.90 ( 0.11)	0.08 (-0.20, 0.37)	0.571	0.09 (-0.26, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.88 ( 0.10)		-0.90 ( 0.09)	0.02 (-0.20, 0.25)	0.840	0.03 (-0.32, 0.39)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.60 ( 0.17)		-0.84 ( 0.16)	0.24 (-0.20, 0.68)	0.291	0.19 (-0.18, 0.55)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.85 ( 0.11)		-0.83 ( 0.10)	-0.01 (-0.29, 0.26)	0.918	-0.02 (-0.38, 0.35)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.82 ( 0.12)		-0.85 ( 0.12)	0.03 (-0.27, 0.34)	0.827	0.04 (-0.34, 0.41)	
	OVERALL		66	2	-0.73 ( 0.10)	72	0	-0.84 ( 0.09)	0.11 (-0.13, 0.34)	0.357

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Mean Interference Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.64 ( 0.23)		-0.82 ( 0.21)	0.18 (-0.39, 0.74)	0.535	0.10 (-0.25, 0.44)	
	CYCLE 3 DAY 1			-0.78 ( 0.24)		-1.05 ( 0.22)	0.27 (-0.31, 0.85)	0.353	0.15 (-0.20, 0.50)	
	CYCLE 4 DAY 1			-0.61 ( 0.26)		-0.91 ( 0.24)	0.30 (-0.35, 0.95)	0.367	0.15 (-0.20, 0.50)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.70 ( 0.25)		-1.00 ( 0.24)	0.31 (-0.32, 0.94)	0.337	0.16 (-0.19, 0.51)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.64 ( 0.23)		-1.02 ( 0.22)	0.38 (-0.18, 0.95)	0.182	0.22 (-0.14, 0.57)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.55 ( 0.26)		-1.06 ( 0.25)	0.52 (-0.14, 1.17)	0.124	0.26 (-0.10, 0.62)	
	CYCLE 8 DAY 1			-0.76 ( 0.24)		-1.28 ( 0.22)	0.52 (-0.05, 1.10)	0.075	0.30 (-0.07, 0.66)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.85 ( 0.23)		-1.29 ( 0.21)	0.44 (-0.11, 1.00)	0.115	0.26 (-0.10, 0.62)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.95 ( 0.21)		-1.07 ( 0.20)	0.12 (-0.39, 0.63)	0.638	0.08 (-0.29, 0.45)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.74 ( 0.25)		-1.05 ( 0.23)	0.31 (-0.31, 0.92)	0.327	0.17 (-0.20, 0.53)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.62 ( 0.25)		-1.16 ( 0.23)	0.54 (-0.08, 1.15)	0.085	0.30 (-0.08, 0.67)	
	FOLLOW UP DAY 28			-0.71 ( 0.25)		-1.16 ( 0.23)	0.45 (-0.17, 1.06)	0.153	0.23 (-0.12, 0.59)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.86 ( 0.26)		-1.10 ( 0.24)	0.25 (-0.41, 0.90)	0.457	0.12 (-0.23, 0.48)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.63 ( 0.27)		-1.19 ( 0.25)	0.56 (-0.13, 1.24)	0.108	0.27 (-0.09, 0.64)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.73 ( 0.24)		-1.11 ( 0.22)	0.38 (-0.20, 0.95)	0.194	0.22 (-0.15, 0.58)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.63 ( 0.27)		-1.06 ( 0.26)	0.43 (-0.26, 1.11)	0.218	0.22 (-0.16, 0.59)	
	OVERALL		67	1	-0.71 ( 0.21)	72	0	-1.08 ( 0.19)	0.37 (-0.11, 0.86)	0.133

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Mean Core Symptom Severity Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.53 ( 0.13)		-0.52 ( 0.12)	-0.02 (-0.32, 0.29)	0.915	-0.02 (-0.36, 0.33)	
	CYCLE 3 DAY 1			-0.48 ( 0.15)		-0.57 ( 0.14)	0.10 (-0.28, 0.47)	0.606	0.08 (-0.27, 0.43)	
	CYCLE 4 DAY 1			-0.47 ( 0.17)		-0.44 ( 0.16)	-0.03 (-0.45, 0.38)	0.873	-0.03 (-0.38, 0.32)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.48 ( 0.16)		-0.48 ( 0.15)	0.01 (-0.38, 0.40)	0.968	0.01 (-0.34, 0.35)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.38 ( 0.16)		-0.54 ( 0.15)	0.16 (-0.23, 0.56)	0.421	0.13 (-0.22, 0.48)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.42 ( 0.16)		-0.58 ( 0.15)	0.16 (-0.24, 0.56)	0.428	0.13 (-0.23, 0.49)	
	CYCLE 8 DAY 1			-0.39 ( 0.15)		-0.75 ( 0.14)	0.36 (-0.02, 0.74)	0.062	0.31 (-0.05, 0.68)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.62 ( 0.15)		-0.72 ( 0.14)	0.10 (-0.28, 0.47)	0.605	0.08 (-0.27, 0.44)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.57 ( 0.15)		-0.62 ( 0.14)	0.05 (-0.32, 0.42)	0.805	0.04 (-0.32, 0.41)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.59 ( 0.16)		-0.59 ( 0.15)	-0.01 (-0.39, 0.38)	0.975	-0.01 (-0.37, 0.36)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.62 ( 0.15)		-0.72 ( 0.14)	0.10 (-0.26, 0.46)	0.582	0.09 (-0.28, 0.46)	
	FOLLOW UP DAY 28			-0.49 ( 0.17)		-0.62 ( 0.16)	0.13 (-0.30, 0.57)	0.542	0.10 (-0.25, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.72 ( 0.15)		-0.61 ( 0.14)	-0.11 (-0.48, 0.26)	0.563	-0.09 (-0.44, 0.26)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.44 ( 0.18)		-0.60 ( 0.17)	0.16 (-0.30, 0.62)	0.493	0.12 (-0.24, 0.48)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.52 ( 0.17)		-0.58 ( 0.16)	0.05 (-0.37, 0.47)	0.800	0.04 (-0.32, 0.40)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.48 ( 0.16)		-0.55 ( 0.15)	0.07 (-0.33, 0.48)	0.730	0.06 (-0.31, 0.43)	
	OVERALL		68	0	-0.51 ( 0.14)	72	0	-0.59 ( 0.13)	0.08 (-0.24, 0.40)	0.622

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Module Symptom Severity Score	Age								
	< 75 years	40	-0.83 ( 0.13)	45	-1.03 ( 0.13)	0.21 (-0.12, 0.54)	0.218	0.25 (-0.18, 0.67)	NE
	>= 75 years	17	NE	22	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	35	-0.70 ( 0.18)	42	-0.86 ( 0.17)	0.16 (-0.24, 0.56)	0.428	0.15 (-0.30, 0.60)	0.244
female	22	-0.96 ( 0.13)	25	-0.81 ( 0.12)	-0.15 (-0.49, 0.20)	0.393	-0.24 (-0.82, 0.33)		
B-Symptom Fever	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	54	-0.85 ( 0.12)	64	-0.89 ( 0.11)	0.03 (-0.26, 0.32)	0.821	0.04 (-0.32, 0.40)	
B-Symptom Night Sweat	yes	24	-1.10 ( 0.21)	29	-1.42 ( 0.20)	0.32 (-0.22, 0.87)	0.241	0.30 (-0.24, 0.85)	NE
	no	33	NE	38	NE	NE		NE	
B-Symptom Weight Loss	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	50	-0.85 ( 0.13)	54	-0.83 ( 0.12)	-0.02 (-0.33, 0.29)	0.900	-0.02 (-0.41, 0.36)	
Any B-Symptom	yes	25	-1.08 ( 0.20)	30	-1.38 ( 0.19)	0.30 (-0.23, 0.82)	0.260	0.29 (-0.25, 0.82)	NE
	no	32	NE	37	NE	NE		NE	
Race Group 2	white	50	-0.78 ( 0.13)	63	-0.91 ( 0.11)	0.13 (-0.19, 0.44)	0.426	0.14 (-0.23, 0.51)	NE
TLS risk category	low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE
	medium	39	-0.83 ( 0.10)	48	-0.97 ( 0.09)	0.14 (-0.09, 0.37)	0.237	0.22 (-0.20, 0.65)	
	high	4	NE	7	NE	NE		NE	
CIRS-Score	<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE
	> 6	49	-0.82 ( 0.13)	54	-0.92 ( 0.13)	0.09 (-0.25, 0.44)	0.593	0.10 (-0.29, 0.48)	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	36	-0.70 ( 0.11)	36	-0.68 ( 0.10)	-0.02 (-0.29, 0.25)	0.884	-0.03 (-0.49, 0.43)	0.505
	>= 70 mL/min	20	-0.95 ( 0.24)	31	-1.16 ( 0.23)	0.20 (-0.41, 0.81)	0.510	0.17 (-0.40, 0.73)	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE
	Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9	NE	16	NE	NE		NE	NE
	Del (13q)	38	-0.90 ( 0.13)	35	-0.90 ( 0.13)	0.01 (-0.27, 0.28)	0.971	0.01 (-0.45, 0.47)	
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	34	-0.67 ( 0.18)	31	-0.70 ( 0.18)	0.03 (-0.46, 0.53)	0.894	0.03 (-0.46, 0.52)	0.803
	> 3.5 mg/L	23	-0.81 ( 0.09)	34	-0.91 ( 0.08)	0.10 (-0.14, 0.34)	0.396	0.22 (-0.31, 0.75)	
	ECOG Performance Status								
	0	18	NE	36	NE	NE		NE	NE
	1	32	-1.05 ( 0.09)	20	-1.03 ( 0.11)	-0.02 (-0.29, 0.24)	0.863	-0.05 (-0.60, 0.51)	
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE	
	Binet Stage								
	Stage A	11	NE	18	NE	NE		NE	NE
	Stage B	21	-0.78 ( 0.19)	18	-1.11 ( 0.20)	0.33 (-0.22, 0.89)	0.229	0.37 (-0.26, 1.01)	
Stage C	25	NE	31	NE	NE		NE		
Region									
Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE	NE	
Central and Eastern Europe	20	-0.98 ( 0.18)	26	-0.95 ( 0.15)	-0.02 (-0.49, 0.45)	0.924	-0.03 (-0.61, 0.55)		
Latin America	2	NE	3	NE	NE		NE		
US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE		
Western Europe	26	-0.73 ( 0.11)	22	-0.79 ( 0.12)	0.05 (-0.28, 0.39)	0.744	0.09 (-0.47, 0.66)		
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	26	-0.87 ( 0.18)	31	-1.09 ( 0.16)	0.22 (-0.25, 0.69)	0.355	0.24 (-0.28, 0.76)	NE	
>=3 and <6 years	14	NE	18	NE	NE		NE		
>= 6 years	17	NE	17	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Interference Score	Age								
	< 75 years	40	-0.93 ( 0.28)	45	-1.02 ( 0.27)	0.09 (-0.61, 0.79)	0.795	0.05 (-0.38, 0.48)	NE
	>= 75 years	18	NE	22	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	36	-0.52 ( 0.35)	42	-1.39 ( 0.34)	0.87 ( 0.03, 1.71)	0.042	0.40 (-0.05, 0.85)	0.079
	female	22	-0.76 ( 0.31)	25	-0.60 ( 0.28)	-0.16 (-0.98, 0.66)	0.696	-0.11 (-0.68, 0.46)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	55	-0.74 ( 0.26)	64	-1.17 ( 0.24)	0.43 (-0.22, 1.07)	0.190	0.22 (-0.14, 0.58)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	24	-0.48 ( 0.45)	29	-1.69 ( 0.42)	1.21 ( 0.16, 2.27)	0.025	0.53 (-0.02, 1.08)	0.037
	no	34	-0.58 ( 0.30)	38	-0.44 ( 0.28)	-0.14 (-0.91, 0.62)	0.711	-0.08 (-0.54, 0.38)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	51	-0.85 ( 0.28)	54	-1.05 ( 0.26)	0.20 (-0.46, 0.87)	0.546	0.10 (-0.28, 0.49)	
	Any B-Symptom								
	yes	25	-0.39 ( 0.42)	30	-1.53 ( 0.40)	1.14 ( 0.14, 2.14)	0.026	0.52 (-0.02, 1.06)	0.058
	no	33	-0.64 ( 0.32)	37	-0.57 ( 0.29)	-0.06 (-0.85, 0.73)	0.873	-0.03 (-0.50, 0.43)	
	Race Group 2								
	white	51	-0.59 ( 0.26)	63	-1.24 ( 0.24)	0.65 (-0.01, 1.30)	0.052	0.34 (-0.03, 0.71)	NE
	TLS risk category								
	low	14	NE	12	NE	NE		NE	NE
	medium	40	-1.02 ( 0.28)	48	-1.20 ( 0.26)	0.18 (-0.51, 0.86)	0.612	0.10 (-0.32, 0.52)	
	high	4	NE	7	NE	NE		NE	
	CIRS-Score								
	<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE
	> 6	50	-0.77 ( 0.28)	54	-1.24 ( 0.27)	0.46 (-0.26, 1.19)	0.209	0.23 (-0.16, 0.62)	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
	< 70 mL/min	37	-0.05 ( 0.29)	36	-0.97 ( 0.28)	0.92 ( 0.17, 1.68)	0.018	0.53 ( 0.06, 1.00)	NE
	>= 70 mL/min	20	NE	31	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value		
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)						
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)										
		Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE		
		Trisomy 12	6	NE	10	NE	NE		NE		
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	10	NE	16	NE	NE		NE		
		Del (13q)	38	NE	35	NE	NE		NE		
		Serum beta2-microglobulin									
		<= 3.5 mg/L	34	NE	31	NE	NE		NE		
		> 3.5 mg/L	24	-0.88 ( 0.36)	34	-1.35 ( 0.31)	0.47 (-0.45, 1.39)	0.314	0.26 (-0.27, 0.78)		
		ECOG Performance Status									
		0	19	NE	36	NE	NE		NE		
		1	32	NE	20	NE	NE		NE		
		>=2	7	NE	11	NE	NE		NE		
		Binet Stage									
		Stage A	11	NE	18	NE	NE		NE		
		Stage B	21	NE	18	NE	NE		NE		
	Stage C	26	-1.29 ( 0.42)	31	-1.47 ( 0.41)	0.19 (-0.81, 1.18)	0.710	0.08 (-0.44, 0.60)			
	Region										
	Australia/New Zealand/Asia	5	NE	9	NE	NE		NE			
	Central and Eastern Europe	20	-0.80 ( 0.35)	26	-0.67 ( 0.31)	-0.14 (-1.09, 0.81)	0.771	-0.09 (-0.67, 0.50)			
	Latin America	3	NE	3	NE	NE		NE			
	US/Canada/Central America	4	NE	7	NE	NE		NE			
	Western Europe	26	NE	22	NE	NE		NE			
	Time from first diagnosis to randomisation										
	< 3 years	26	NE	31	NE	NE		NE			
	>=3 and <6 years	14	NE	18	NE	NE		NE			
	>= 6 years	18	NE	17	NE	NE		NE			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Core Symptom Severity Score	Age								
	< 75 years	41	-0.65 ( 0.18)	44	-0.81 ( 0.17)	0.16 (-0.30, 0.61)	0.495	0.14 (-0.29, 0.56)	NE
	>= 75 years	19	NE	22	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	37	-0.26 ( 0.22)	42	-0.62 ( 0.21)	0.35 (-0.17, 0.87)	0.183	0.25 (-0.19, 0.70)	0.198
	female	23	-0.66 ( 0.30)	24	-0.38 ( 0.29)	-0.28 (-1.10, 0.55)	0.507	-0.19 (-0.76, 0.38)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	57	-0.51 ( 0.18)	63	-0.59 ( 0.17)	0.08 (-0.37, 0.54)	0.716	0.06 (-0.30, 0.42)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	25	-0.20 ( 0.31)	28	-0.89 ( 0.30)	0.69 (-0.12, 1.50)	0.095	0.43 (-0.12, 0.98)	0.032
	no	35	-0.62 ( 0.18)	38	-0.31 ( 0.17)	-0.31 (-0.76, 0.14)	0.178	-0.29 (-0.75, 0.17)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	7	NE	13	NE	NE		NE	NE
	no	53	-0.44 ( 0.19)	53	-0.52 ( 0.18)	0.08 (-0.38, 0.54)	0.735	0.06 (-0.32, 0.44)	
	Any B-Symptom								
	yes	26	-0.30 ( 0.31)	29	-0.80 ( 0.30)	0.50 (-0.31, 1.31)	0.221	0.31 (-0.22, 0.84)	0.133
	no	34	-0.50 ( 0.18)	37	-0.31 ( 0.17)	-0.19 (-0.64, 0.25)	0.387	-0.18 (-0.65, 0.29)	
	Race Group 2								
	white	53	-0.45 ( 0.18)	62	-0.66 ( 0.17)	0.20 (-0.26, 0.67)	0.388	0.15 (-0.22, 0.52)	NE
	TLS risk category								
	low	14	NE	11	NE	NE		NE	NE
	medium	42	-0.63 ( 0.19)	48	-0.77 ( 0.18)	0.15 (-0.33, 0.62)	0.550	0.12 (-0.30, 0.53)	
	high	4	NE	7	NE	NE		NE	
	CIRS-Score								
	<= 6	8	NE	13	NE	NE		NE	NE
	> 6	52	-0.53 ( 0.19)	53	-0.65 ( 0.19)	0.11 (-0.39, 0.62)	0.654	0.08 (-0.30, 0.46)	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
	< 70 mL/min	38	-0.14 ( 0.21)	36	-0.37 ( 0.20)	0.23 (-0.33, 0.79)	0.413	0.18 (-0.27, 0.64)	NE
	>= 70 mL/min	21	NE	30	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GC1b (N=72)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
		4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
		6	NE	10	NE	NE		NE	NE	
		10	NE	16	NE	NE		NE	NE	
		40	-0.57 ( 0.23)	34	-0.68 ( 0.25)	0.11 (-0.48, 0.70)	0.707	0.08 (-0.38, 0.53)		
	Serum beta2-microglobulin									
		35	-0.25 ( 0.24)	31	-0.35 ( 0.23)	0.10 (-0.51, 0.71)	0.748	0.07 (-0.41, 0.56)	0.862	
		25	-0.65 ( 0.24)	33	-0.83 ( 0.20)	0.17 (-0.43, 0.78)	0.567	0.15 (-0.37, 0.67)		
	ECOG Performance Status									
		20	NE	36	NE	NE		NE	NE	
		33	-0.84 ( 0.17)	20	-0.84 ( 0.21)	-0.00 (-0.53, 0.53)	0.998	-0.00 (-0.56, 0.55)		
		7	NE	10	NE	NE		NE	NE	
	Binet Stage									
		11	NE	17	NE	NE		NE	NE	
		21	-0.04 ( 0.27)	18	-0.34 ( 0.28)	0.30 (-0.46, 1.07)	0.427	0.25 (-0.39, 0.88)		
	28	-0.21 ( 0.27)	31	-0.15 ( 0.27)	-0.06 (-0.76, 0.65)	0.870	-0.04 (-0.55, 0.47)			
Region										
	6	NE	9	NE	NE		NE	NE		
	20	NE	26	NE	NE		NE	NE		
	4	NE	3	NE	NE		NE	NE		
	4	NE	7	NE	NE		NE	NE		
	26	-0.34 ( 0.18)	21	-0.64 ( 0.20)	0.30 (-0.24, 0.84)	0.271	0.32 (-0.26, 0.90)			
Time from first diagnosis to randomisation										
	28	-0.32 ( 0.26)	31	-0.89 ( 0.25)	0.57 (-0.14, 1.28)	0.111	0.41 (-0.11, 0.93)	NE		
	14	NE	18	NE	NE		NE	NE		
	18	0.05 ( 0.23)	16	-0.51 ( 0.23)	0.56 (-0.09, 1.20)	0.089	0.58 (-0.11, 1.27)			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	39 ( 57.4)	32 ( 44.4)
	Number of censored subjects, n (%)	29 ( 42.6)	40 ( 55.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.3 ( 1.1, 2.1)
	Median (95% CI)	3.1 ( 1.9, NE )	NE ( 4.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	41.10 (29.04, 53.16)	57.74 (46.23, 69.24)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	41.10 (29.04, 53.16)	54.81 (43.19, 66.43)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	39.31 (27.28, 51.34)	54.81 (43.19, 66.43)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	39.31 (27.28, 51.34)	54.81 (43.19, 66.43)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	39.31 (27.28, 51.34)	54.81 (43.19, 66.43)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.646	
	95% CI	0.999, 2.712	
	p-value	0.0459	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.445		
95% CI	0.904, 2.308		
p-value	0.1185		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 47.1)	31 ( 43.1)
	Number of censored subjects, n (%)	36 ( 52.9)	41 ( 56.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.1, 2.3)	1.5 ( 1.1, 2.3)
	Median (95% CI)	NE ( 2.5, NE )	NE ( 4.7, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	55.84 (43.78, 67.91)	61.05 (49.77, 72.33)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.15 (42.00, 66.30)	58.14 (46.70, 69.58)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	52.40 (40.17, 64.63)	56.57 (45.03, 68.11)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	52.40 (40.17, 64.63)	56.57 (45.03, 68.11)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	50.39 (38.01, 62.77)	56.57 (45.03, 68.11)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.142	
	95% CI	0.684, 1.906	
	p-value	0.5444	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.181	
	95% CI	0.721, 1.936	
	p-value	0.4934	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 48.5)	32 ( 44.4)
	Number of censored subjects, n (%)	35 ( 51.5)	40 ( 55.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 7.4)	1.4 ( 1.1, 3.1)
	Median (95% CI)	29.3 ( 7.5, NE )	NE ( 3.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	65.34 (53.85, 76.83)	59.16 (47.71, 70.61)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	58.84 (46.86, 70.82)	59.16 (47.71, 70.61)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	52.20 (39.93, 64.47)	57.68 (46.16, 69.21)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	50.46 (38.14, 62.79)	54.33 (42.57, 66.09)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.59 (36.19, 61.00)	54.33 (42.57, 66.09)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.070	
	95% CI	0.639, 1.791	
	p-value	0.7497	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.059		
95% CI	0.651, 1.722		
p-value	0.8103		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.4426
	< 75 years	30/ 47 ( 63.8)	2.1 ( 1.6, 4.7)	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 1.9, NE )	1.60 (0.92, 2.78)	0.0879	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	14.8 ( 2.1, NE )	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 2.1, NE )	1.10 (0.44, 2.71)	0.8413	
	Gender							0.6099
	male	24/ 42 ( 57.1)	3.1 ( 1.9, NE )	22/ 46 ( 47.8)	NE ( 1.9, NE )	1.33 (0.74, 2.37)	0.3374	
	female	15/ 26 ( 57.7)	2.1 ( 1.5, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 5.9, NE )	1.71 (0.76, 3.81)	0.1822	
	B-Symptom Fever							0.7043
	yes	3/ 4 ( 75.0)	2.8 ( 0.9, 4.7)	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.0, NE )	1.78 (0.29, 11.0)	0.5269	
	no	36/ 64 ( 56.3)	3.1 ( 1.9, NE )	30/ 69 ( 43.5)	NE ( 5.8, NE )	1.42 (0.87, 2.30)	0.1548	
	B-Symptom Night Sweat							0.0720
	yes	19/ 28 ( 67.9)	1.9 ( 1.1, 4.7)	21/ 30 ( 70.0)	1.6 ( 1.1, 5.9)	0.96 (0.52, 1.79)	0.9227	
	no	20/ 40 ( 50.0)	5.1 ( 2.1, NE )	11/ 42 ( 26.2)	NE ( NE , NE )	2.31 (1.11, 4.84)	0.0219	
	B-Symptom Weight Loss							0.1487
	yes	5/ 9 ( 55.6)	9.3 ( 1.9, NE )	8/ 13 ( 61.5)	1.6 ( 1.0, NE )	0.74 (0.24, 2.28)	0.6244	
	no	34/ 59 ( 57.6)	2.8 ( 1.9, NE )	24/ 59 ( 40.7)	NE ( 5.8, NE )	1.70 (1.01, 2.87)	0.0448	
	Race Group 2							NE
	white	33/ 59 ( 55.9)	3.1 ( 1.9, NE )	31/ 67 ( 46.3)	NE ( 2.8, NE )	1.32 (0.81, 2.16)	0.2621	
	TLS risk category							0.1064
	low	10/ 14 ( 71.4)	2.5 ( 1.9, 14.8)	10/ 12 ( 83.3)	1.4 ( 1.0, 5.9)	0.61 (0.25, 1.49)	0.2779	
	medium	26/ 49 ( 53.1)	3.3 ( 1.9, NE )	19/ 52 ( 36.5)	NE ( NE , NE )	1.74 (0.96, 3.15)	0.0630	
	high	3/ 5 ( 60.0)	1.2 ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.2, NE )	2.04 (0.40, 10.3)	0.4025	
	CIRS-Score							0.9877
	<= 6	5/ 10 ( 50.0)	4.7 ( 1.5, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.9, NE )	1.40 (0.42, 4.61)	0.5790	
	> 6	34/ 58 ( 58.6)	2.8 ( 1.9, NE )	26/ 56 ( 46.4)	NE ( 2.8, NE )	1.43 (0.86, 2.39)	0.1619	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9675
	< 70 mL/min	22/ 41 ( 53.7)	4.7 ( 2.1, NE )	15/ 40 ( 37.5)	NE ( 5.8, NE )	1.57 (0.81, 3.03)	0.1740	
	>= 70 mL/min	17/ 26 ( 65.4)	1.8 ( 1.2, NE )	17/ 32 ( 53.1)	8.1 ( 1.3, NE )	1.47 (0.75, 2.89)	0.2522	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.4910
	Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	2.0 ( 1.0, NE )	4/ 7 ( 57.1)	5.8 ( 1.8, NE )	1.96 (0.43, 8.87)	0.3750	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	3.8 ( 2.0, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.1, NE )	1.63 (0.43, 6.56)	0.4704	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.3, NE )	9/ 17 ( 52.9)	5.9 ( 1.1, NE )	0.64 (0.20, 2.07)	0.4499	
	Del (13q)	28/ 46 ( 60.9)	2.1 ( 1.8, 14.8)	15/ 37 ( 40.5)	NE ( 2.8, NE )	1.76 (0.94, 3.31)	0.0702	
	Serum beta2-microglobulin							0.9540
	<= 3.5 mg/L	22/ 39 ( 56.4)	2.8 ( 1.6, NE )	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 1.9, NE )	1.45 (0.74, 2.84)	0.2609	
	> 3.5 mg/L	17/ 28 ( 60.7)	2.8 ( 1.9, NE )	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 1.9, NE )	1.55 (0.79, 3.05)	0.1981	
	ECOG Performance Status							0.3941
	0	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 1.9, NE )	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	1.73 (0.76, 3.94)	0.1841	
	1	22/ 36 ( 61.1)	2.1 ( 1.3, NE )	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 1.8, NE )	1.35 (0.65, 2.79)	0.4049	
	>=2	6/ 8 ( 75.0)	1.9 ( 1.1, 5.1)	9/ 11 ( 81.8)	1.1 ( 1.0, 9.5)	0.72 (0.25, 2.06)	0.5409	
	Binet Stage							0.5468
	Stage A	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.9, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.8, NE )	0.98 (0.34, 2.83)	0.9907	
	Stage B	16/ 23 ( 69.6)	1.9 ( 1.1, 2.8)	13/ 20 ( 65.0)	1.8 ( 1.1, NE )	1.16 (0.56, 2.41)	0.6965	
	Stage C	17/ 32 ( 53.1)	4.7 ( 2.1, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	1.99 (0.93, 4.26)	0.0704	
	Region							0.5106
	Australia/New Zealand/Asia	6/ 6 (100.0)	1.5 ( 1.1, 2.8)	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	3.96 (0.96, 16.4)	0.0408	
	Central and Eastern Europe	12/ 20 ( 60.0)	3.0 ( 1.2, NE )	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	1.22 (0.55, 2.67)	0.6057	
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	1.7 ( 1.3, 2.0)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.9, NE )	67E7 (0.00, Inf)	0.0389	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 3.1, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	1.72 (0.24, 12.2)	0.5836	
	Western Europe	17/ 34 ( 50.0)	14.8 ( 1.9, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 1.9, NE )	1.16 (0.55, 2.43)	0.7045	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.9819
	< 3 years	18/ 29 ( 62.1)	1.9 ( 1.2, NE )	17/ 34 ( 50.0)	5.9 ( 1.5, NE )	1.33 (0.68, 2.58)	0.3761	
	>=3 and <6 years	9/ 17 ( 52.9)	5.1 ( 1.9, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.9, NE )	1.54 (0.57, 4.15)	0.3779	
	>= 6 years	12/ 22 ( 54.5)	4.7 ( 1.9, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.6, NE )	1.44 (0.59, 3.54)	0.4185	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	24/ 47 ( 51.1)	28.0 ( 2.1, NE )	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 2.3, NE )	1.17 ( 0.66, 2.10)	0.5761	0.9549
>= 75 years	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 1.2, NE )	9/ 23 ( 39.1)	NE ( 2.1, NE )	1.10 ( 0.42, 2.85)	0.8554		
	Gender							
	male	21/ 42 ( 50.0)	28.0 ( 1.9, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 2.3, NE )	1.15 ( 0.63, 2.10)	0.6641	0.8898
female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 1.3, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 1.9, NE )	1.25 ( 0.53, 2.94)	0.5757		
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	9.1 ( 0.9, 17.3)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	4.71 ( 0.46, 48.2)	0.1573	0.1898
no	29/ 64 ( 45.3)	NE ( 2.5, NE )	30/ 69 ( 43.5)	NE ( 4.7, NE )	1.09 ( 0.65, 1.81)	0.7304		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	17/ 28 ( 60.7)	2.9 ( 1.1, NE )	22/ 30 ( 73.3)	1.8 ( 1.0, 4.7)	0.77 ( 0.41, 1.44)	0.4261	0.0571
no	15/ 40 ( 37.5)	NE ( 2.5, NE )	9/ 42 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	2.07 ( 0.90, 4.73)	0.0782		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	28.0 ( 1.3, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.0, NE )	0.93 ( 0.26, 3.31)	0.9427	0.5983
no	28/ 59 ( 47.5)	NE ( 2.1, NE )	25/ 59 ( 42.4)	NE ( 11.1, NE )	1.25 ( 0.73, 2.15)	0.4071		
	Race Group 2							
	white	27/ 59 ( 45.8)	NE ( 2.5, NE )	31/ 67 ( 46.3)	NE ( 2.3, NE )	1.01 ( 0.60, 1.69)	0.9611	NE
	TLS risk category							
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE ( 28.0, NE )	8/ 12 ( 66.7)	1.9 ( 1.1, NE )	0.37 ( 0.11, 1.24)	0.0986	0.0809
	medium	26/ 49 ( 53.1)	3.4 ( 1.9, NE )	21/ 52 ( 40.4)	NE ( 12.0, NE )	1.51 ( 0.85, 2.69)	0.1524	
high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 2.3, NE )	2.01 ( 0.28, 14.4)	0.4818		
	CIRS-Score							
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	17.3 ( 2.5, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	2.50 ( 0.55, 11.4)	0.2123	0.3312
> 6	28/ 58 ( 48.3)	28.0 ( 1.9, NE )	28/ 56 ( 50.0)	17.1 ( 2.1, NE )	1.04 ( 0.61, 1.75)	0.8843		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	18/ 41 ( 43.9)	NE ( 2.9, NE )	13/ 40 ( 32.5)	NE ( NE , NE )	1.49 ( 0.73, 3.05)	0.2557	0.4889
	>= 70 mL/min	14/ 26 ( 53.8)	2.3 ( 1.1, NE )	18/ 32 ( 56.3)	11.1 ( 1.8, NE )	1.04 ( 0.52, 2.10)	0.9002	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	0.87 (0.08, 9.60)	0.9073	0.7952	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.9, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.1, NE )	0.89 (0.21, 3.75)	0.8764		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.2, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 1.9, NE )	0.84 (0.25, 2.81)	0.7805		
	Del (13q)	24/ 46 ( 52.2)	7.6 ( 1.3, NE )	16/ 37 ( 43.2)	NE ( 1.9, NE )	1.35 (0.72, 2.54)	0.3284		
	Serum beta2-microglobulin								0.3213
	<= 3.5 mg/L	17/ 39 ( 43.6)	NE ( 2.5, NE )	15/ 32 ( 46.9)	NE ( 1.9, NE )	0.96 (0.48, 1.92)	0.9272		
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	17.3 ( 1.2, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE (11.1, NE )	1.58 (0.77, 3.23)	0.2056		
	ECOG Performance Status								0.1508
	0	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE (12.0, NE )	0.73 (0.30, 1.78)	0.4786		
	1	19/ 36 ( 52.8)	3.4 ( 1.2, NE )	7/ 23 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	2.10 (0.88, 5.02)	0.0844		
	>=2	6/ 8 ( 75.0)	1.9 ( 1.1, 28.0)	9/ 11 ( 81.8)	1.1 ( 1.0, 11.1)	0.74 (0.26, 2.10)	0.6010		
	Binet Stage								0.6199
	Stage A	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.3, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 1.9, NE )	1.33 (0.44, 3.95)	0.5847		
	Stage B	12/ 23 ( 52.2)	28.0 ( 1.1, NE )	12/ 20 ( 60.0)	1.8 ( 1.1, NE )	0.87 (0.39, 1.94)	0.7401		
	Stage C	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 2.5, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE (17.1, NE )	1.47 (0.68, 3.19)	0.3222		
	Region								0.9975
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE (12.0, NE )	1.10 (0.25, 4.93)	0.9006		
	Central and Eastern Europe	13/ 20 ( 65.0)	2.4 ( 1.1, NE )	14/ 26 ( 53.8)	6.6 ( 1.0, NE )	1.20 (0.56, 2.57)	0.5696		
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	1.3 ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.8, NE )	1.49 (0.25, 8.99)	0.6722		
Western Europe	12/ 34 ( 35.3)	NE ( 7.6, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 3.9, NE )	1.02 (0.44, 2.35)	0.9764			
Time from first diagnosis to randomisation								0.8918	
< 3 years	14/ 29 ( 48.3)	28.0 ( 1.3, NE )	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 1.9, NE )	1.03 (0.50, 2.11)	0.8848			
>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 1.9, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (17.1, NE )	1.44 (0.48, 4.28)	0.5177			
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	17.3 ( 1.2, NE )	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 1.8, NE )	1.21 (0.50, 2.91)	0.6725			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.9304
	< 75 years	23/ 47 ( 48.9)	29.3 ( 3.0, NE )	21/ 49 ( 42.9)	NE ( 3.9, NE )	1.08 (0.60, 1.94)	0.8046	
	>= 75 years	10/ 21 ( 47.6)	14.6 ( 6.0, NE )	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 1.9, NE )	1.01 (0.43, 2.39)	0.9704	
	Gender							0.2572
	male	20/ 42 ( 47.6)	29.3 ( 7.4, NE )	17/ 46 ( 37.0)	NE (19.4, NE )	1.31 (0.69, 2.51)	0.4037	
	female	13/ 26 ( 50.0)	14.6 ( 3.0, NE )	15/ 26 ( 57.7)	3.9 ( 1.9, NE )	0.74 (0.35, 1.55)	0.4244	
	B-Symptom Fever							0.2110
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE (29.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.0, NE )	0.27 (0.02, 3.09)	0.2611	
	no	32/ 64 ( 50.0)	14.6 ( 6.0, NE )	30/ 69 ( 43.5)	NE ( 5.9, NE )	1.14 (0.69, 1.88)	0.6003	
	B-Symptom Night Sweat							0.0722
	yes	14/ 28 ( 50.0)	29.3 ( 2.9, NE )	18/ 30 ( 60.0)	2.8 ( 1.1, NE )	0.65 (0.32, 1.30)	0.2263	
	no	19/ 40 ( 47.5)	20.3 ( 6.0, NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	1.60 (0.80, 3.20)	0.1781	
	B-Symptom Weight Loss							0.4026
	yes	4/ 9 ( 44.4)	7.4 ( 1.3, NE )	8/ 13 ( 61.5)	2.8 ( 1.4, NE )	0.68 (0.20, 2.25)	0.5258	
	no	29/ 59 ( 49.2)	29.3 ( 7.5, NE )	24/ 59 ( 40.7)	NE (12.7, NE )	1.19 (0.69, 2.05)	0.5231	
	Race Group 2							NE
	white	27/ 59 ( 45.8)	NE ( 7.4, NE )	31/ 67 ( 46.3)	NE ( 3.9, NE )	0.91 (0.54, 1.53)	0.7304	
	TLS risk category							0.1622
	low	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	8/ 12 ( 66.7)	1.4 ( 1.0, NE )	0.39 (0.14, 1.14)	0.0772	
	medium	25/ 49 ( 51.0)	20.3 ( 7.5, NE )	22/ 52 ( 42.3)	NE (12.7, NE )	1.24 (0.70, 2.20)	0.4507	
	high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2.11 (0.29, 15.1)	0.4463	
	CIRS-Score							0.8856
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.0, NE )	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 3.1, NE )	0.94 (0.22, 3.93)	0.9255	
	> 6	30/ 58 ( 51.7)	14.6 ( 6.0, NE )	27/ 56 ( 48.2)	NE ( 2.8, NE )	1.04 (0.62, 1.75)	0.8745	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5286
	< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	20.3 ( 7.4, NE )	16/ 40 ( 40.0)	NE ( 3.9, NE )	1.21 (0.63, 2.33)	0.5728	
	>= 70 mL/min	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 1.9, NE )	16/ 32 ( 50.0)	19.4 ( 1.9, NE )	0.88 (0.42, 1.86)	0.7426	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.7332
	Del (11q)	1/ 4 (25.0)	NE (1.2, NE)	3/ 7 (42.9)	NE (1.2, NE)	0.51 (0.05, 4.90)	0.5503	
	Trisomy 12	4/ 7 (57.1)	20.3 (3.0, NE)	3/ 11 (27.3)	NE (2.8, NE)	2.13 (0.47, 9.54)	0.3124	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 11 (54.5)	13.6 (1.3, NE)	8/ 17 (47.1)	NE (1.4, NE)	1.13 (0.39, 3.25)	0.8246	
	Del (13q)	22/ 46 (47.8)	29.3 (3.0, NE)	18/ 37 (48.6)	20.5 (3.1, NE)	0.95 (0.51, 1.78)	0.8888	
	Serum beta2-microglobulin							0.5024
	<= 3.5 mg/L	19/ 39 (48.7)	20.3 (7.5, NE)	16/ 32 (50.0)	20.5 (2.8, NE)	0.90 (0.46, 1.75)	0.7718	
	> 3.5 mg/L	14/ 28 (50.0)	29.3 (1.9, NE)	16/ 38 (42.1)	NE (2.8, NE)	1.23 (0.60, 2.52)	0.5756	
	ECOG Performance Status							0.3242
	0	10/ 24 (41.7)	NE (7.5, NE)	15/ 38 (39.5)	NE (5.9, NE)	1.04 (0.47, 2.32)	0.9176	
	1	18/ 36 (50.0)	20.3 (3.0, NE)	8/ 23 (34.8)	NE (12.7, NE)	1.43 (0.62, 3.30)	0.3962	
	>=2	5/ 8 (62.5)	7.4 (2.9, NE)	9/ 11 (81.8)	1.9 (1.0, 3.9)	0.43 (0.14, 1.31)	0.1345	
	Binet Stage							0.9922
	Stage A	6/ 13 (46.2)	NE (1.9, NE)	8/ 19 (42.1)	NE (1.9, NE)	1.03 (0.35, 2.96)	0.9452	
	Stage B	12/ 23 (52.2)	14.6 (7.4, NE)	9/ 20 (45.0)	NE (1.4, NE)	1.07 (0.45, 2.55)	0.8640	
	Stage C	15/ 32 (46.9)	29.3 (6.0, NE)	15/ 33 (45.5)	NE (3.1, NE)	1.06 (0.52, 2.18)	0.8631	
	Region							0.1366
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 (50.0)	NE (1.2, NE)	2/ 9 (22.2)	NE (19.4, NE)	2.05 (0.34, 12.3)	0.4219	
	Central and Eastern Europe	9/ 20 (45.0)	NE (3.0, NE)	15/ 26 (57.7)	2.8 (1.0, NE)	0.57 (0.25, 1.31)	0.1954	
	Latin America	4/ 4 (100.0)	1.2 (1.1, 13.6)	1/ 3 (33.3)	NE (5.9, NE)	6.29 (0.67, 58.7)	0.0690	
	US/Canada/Central America	2/ 4 (50.0)	NE (2.2, NE)	5/ 8 (62.5)	11.6 (1.4, NE)	0.59 (0.11, 3.07)	0.5269	
	Western Europe	15/ 34 (44.1)	NE (3.0, NE)	9/ 26 (34.6)	NE (3.9, NE)	1.47 (0.64, 3.35)	0.3610	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.6829
	< 3 years	15/ 29 (51.7)	7.8 (1.9, NE)	17/ 34 (50.0)	5.9 (1.2, NE)	0.89 (0.44, 1.77)	0.7443	
	>=3 and <6 years	8/ 17 (47.1)	NE (2.9, NE)	6/ 18 (33.3)	NE (19.4, NE)	1.59 (0.55, 4.59)	0.3864	
	>= 6 years	10/ 22 (45.5)	NE (13.6, NE)	9/ 19 (47.4)	NE (2.8, NE)	0.97 (0.39, 2.38)	0.9387	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 20.6)	13 ( 18.1)
	Number of censored subjects, n (%)	54 ( 79.4)	59 ( 81.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( 5.8, NE )	NE (20.1, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	82.83 (73.57, 92.08)	90.00 (82.96, 97.03)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.17 (71.55, 90.79)	87.07 (79.18, 94.96)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.17 (71.55, 90.79)	84.04 (75.38, 92.70)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	77.72 (67.38, 88.05)	82.42 (73.37, 91.48)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	77.72 (67.38, 88.05)	82.42 (73.37, 91.48)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.231	
	95% CI	0.575, 2.636	
	p-value	0.5920	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.238	
	95% CI	0.582, 2.635	
	p-value	0.5791	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	31 ( 45.6)	28 ( 38.9)
	Number of censored subjects, n (%)	37 ( 54.4)	44 ( 61.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.7 ( 1.6, 13.1)	3.7 ( 2.0, 17.1)
	Median (95% CI)	37.1 (19.4, NE )	NE (17.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	68.18 (56.92, 79.44)	67.13 (56.11, 78.16)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	63.42 (51.74, 75.11)	65.67 (54.52, 76.82)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	61.84 (50.04, 73.64)	61.09 (49.58, 72.61)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	58.40 (46.33, 70.47)	59.56 (47.96, 71.17)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	54.81 (42.49, 67.12)	59.56 (47.96, 71.17)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.205	
	95% CI	0.710, 2.044	
	p-value	0.4883	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.198	
	95% CI	0.718, 1.997	
	p-value	0.4886	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	19 ( 27.9)	28 ( 38.9)
	Number of censored subjects, n (%)	49 ( 72.1)	44 ( 61.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	18.2 ( 4.3, NE )	6.5 ( 3.5, 18.5)
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (19.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	83.07 (73.94, 92.20)	76.00 (66.04, 85.95)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	76.55 (66.14, 86.96)	65.90 (54.80, 76.99)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	76.55 (66.14, 86.96)	64.40 (53.18, 75.63)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	74.81 (64.09, 85.53)	59.80 (48.23, 71.37)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	73.03 (62.01, 84.05)	59.80 (48.23, 71.37)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.691	
	95% CI	0.370, 1.291	
	p-value	0.2445	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.687	
	95% CI	0.384, 1.231	
	p-value	0.2036	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.9847
	< 75 years	7/ 47 ( 14.9)	NE ( NE , NE )	5/ 49 ( 10.2)	NE ( NE , NE )	1.43 (0.45, 4.52)	0.5371	
	>= 75 years	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 4.8, NE )	8/ 23 ( 34.8)	NE (36.4, NE )	1.47 (0.52, 4.15)	0.4634	
	Gender							0.2160
	male	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	7/ 46 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	1.77 (0.67, 4.65)	0.2405	
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.18, 2.29)	0.4932	
	B-Symptom Fever							0.9910
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	12/ 64 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	13/ 69 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.49, 2.36)	0.8532	
	B-Symptom Night Sweat							0.1482
	yes	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	3/ 30 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2.68 (0.69, 10.4)	0.1370	
	no	7/ 40 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.30, 2.10)	0.6446	
	B-Symptom Weight Loss							0.7995
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.21, 10.9)	0.6695	
	no	12/ 59 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	11/ 59 ( 18.6)	NE ( NE , NE )	1.19 (0.52, 2.69)	0.6844	
	Race Group 2							NE
	white	12/ 59 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	11/ 67 ( 16.4)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.58, 3.00)	0.4994	
	TLS risk category							0.8532
	low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.11, 5.47)	0.7929	
	medium	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	9/ 52 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	1.57 (0.66, 3.74)	0.2999	
	high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	NE	NE	
	CIRS-Score							0.5045
	<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.36 (0.33, 17.1)	0.3799	
	> 6	12/ 58 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	11/ 56 ( 19.6)	NE ( NE , NE )	1.10 (0.49, 2.49)	0.8201	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9352
	< 70 mL/min	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	8/ 40 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.47, 3.18)	0.6741	
	>= 70 mL/min	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	5/ 32 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.38, 4.48)	0.6792	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.8552
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.96 (0.18, 47.8)	0.4229	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.5, NE )	0.75 (0.14, 4.10)	0.7378	
	Not Del (17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Del (13q)	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	6/ 37 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	1.63 (0.60, 4.42)	0.3294	
	Serum beta2-microglobulin							0.4080
	<= 3.5 mg/L	7/ 39 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	7/ 32 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	0.90 (0.31, 2.56)	0.8382	
	> 3.5 mg/L	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	6/ 38 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	1.71 (0.57, 5.08)	0.3310	
	ECOG Performance Status							0.6753
	0	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	0.70 (0.22, 2.27)	0.5502	
	1	8/ 36 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.48 (0.45, 4.92)	0.5197	
	>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Binet Stage							0.9174
	Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	0.99 (0.17, 5.91)	0.9894	
	Stage B	2/ 23 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1.84 (0.17, 20.3)	0.6133	
	Stage C	10/ 32 ( 31.3)	NE (19.5, NE )	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	1.37 (0.55, 3.36)	0.4952	
	Region							0.9363
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	19.5 (18.2, NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	Central and Eastern Europe	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	6/ 26 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.16, 2.55)	0.5221	
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.8, NE )	NE	NE	
	US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 5.8, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	0.91 (0.08, 10.0)	0.9358	
	Western Europe	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.49 (0.44, 5.09)	0.5249	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.2790
	< 3 years	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	4/ 34 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.19, 3.87)	0.8506	
	>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (36.4, NE )	0.80 (0.23, 2.84)	0.7285	
	>= 6 years	7/ 22 ( 31.8)	NE (19.5, NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	3.67 (0.76, 17.7)	0.0822	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							0.5998
	< 75 years	21/ 47 ( 44.7)	NE (19.4, NE )	16/ 49 ( 32.7)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.70, 2.59)	0.3667	
	>= 75 years	10/ 21 ( 47.6)	27.7 ( 2.9, NE )	12/ 23 ( 52.2)	17.1 ( 2.1, NE )	0.99 (0.43, 2.30)	0.9835	
	Gender							0.0820
	male	20/ 42 ( 47.6)	37.1 ( 7.6, NE )	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	1.69 (0.87, 3.31)	0.1207	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.1, NE )	13/ 26 ( 50.0)	4.8 ( 2.1, NE )	0.63 (0.28, 1.41)	0.2580	
	B-Symptom Fever							0.9565
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.9, NE )	1.13 (0.10, 12.8)	0.9237	
	no	29/ 64 ( 45.3)	37.1 (19.4, NE )	27/ 69 ( 39.1)	NE (17.1, NE )	1.20 (0.71, 2.02)	0.5045	
	B-Symptom Night Sweat							0.4479
	yes	14/ 28 ( 50.0)	35.0 (10.5, NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE (19.8, NE )	1.52 (0.67, 3.42)	0.3092	
	no	17/ 40 ( 42.5)	NE ( 5.6, NE )	18/ 42 ( 42.9)	NE ( 3.9, NE )	1.01 (0.52, 1.97)	0.9687	
	B-Symptom Weight Loss							0.7360
	yes	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 3.8, NE )	1.47 (0.37, 5.87)	0.5864	
	no	27/ 59 ( 45.8)	37.1 (13.1, NE )	24/ 59 ( 40.7)	NE (17.1, NE )	1.15 (0.66, 1.99)	0.6182	
	Race Group 2							NE
	white	28/ 59 ( 47.5)	37.1 (13.1, NE )	25/ 67 ( 37.3)	NE (19.8, NE )	1.32 (0.77, 2.27)	0.3076	
	TLS risk category							0.8973
	low	8/ 14 ( 57.1)	27.7 ( 2.1, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.9, NE )	1.38 (0.45, 4.24)	0.5720	
	medium	22/ 49 ( 44.9)	NE (10.5, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE (17.1, NE )	1.15 (0.63, 2.12)	0.6423	
	high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE (15.0, NE )	0.84 (0.09, 8.28)	0.8845	
	CIRS-Score							0.4135
	<= 6	5/ 10 ( 50.0)	3.7 ( 1.6, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE (17.1, NE )	1.83 (0.55, 6.14)	0.3187	
	> 6	26/ 58 ( 44.8)	NE (19.4, NE )	22/ 56 ( 39.3)	NE (15.0, NE )	1.11 (0.63, 1.96)	0.7107	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7483
	< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	29.2 ( 3.9, NE )	16/ 40 ( 40.0)	NE (15.0, NE )	1.31 (0.68, 2.54)	0.4123	
	>= 70 mL/min	11/ 26 ( 42.3)	NE (10.5, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 6.0, NE )	1.10 (0.48, 2.49)	0.8234	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDAI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (13.1, NE )	5/ 7 ( 71.4)	17.1 ( 3.9, NE )	0.44 (0.05, 3.82)	0.4457	0.7074	
	Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	24.0 ( 1.6, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.1, NE )	1.16 (0.31, 4.33)	0.8243		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.1, NE )	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 3.9, NE )	1.26 (0.34, 4.69)	0.7322		
	Del (13q)	22/ 46 ( 47.8)	37.1 ( 7.1, NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE (15.0, NE )	1.40 (0.71, 2.79)	0.3315		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	20/ 39 ( 51.3)	29.2 ( 4.8, NE )	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 3.9, NE )	1.35 (0.67, 2.71)	0.4026		0.5992
	> 3.5 mg/L	11/ 28 ( 39.3)	NE (24.0, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (17.1, NE )	1.01 (0.46, 2.24)	0.9714		
	ECOG Performance Status								
	0	12/ 24 ( 50.0)	27.7 ( 7.1, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (15.0, NE )	1.38 (0.64, 2.98)	0.4149		0.2137
	1	14/ 36 ( 38.9)	NE (29.2, NE )	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 4.7, NE )	0.77 (0.35, 1.69)	0.5133		
	>=2	5/ 8 ( 62.5)	15.8 ( 1.1, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 3.8, NE )	2.97 (0.71, 12.5)	0.1183		
	Binet Stage								
	Stage A	6/ 13 ( 46.2)	37.1 (29.2, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 4.7, NE )	1.16 (0.39, 3.46)	0.7905		0.6414
	Stage B	8/ 23 ( 34.8)	NE ( 7.6, NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2.01 (0.60, 6.69)	0.2451		
	Stage C	17/ 32 ( 53.1)	24.0 ( 3.7, NE )	17/ 33 ( 51.5)	15.0 ( 3.1, NE )	1.02 (0.52, 2.00)	0.9479		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	13.1 ( 3.7, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 3.7, NE )	2.20 (0.37, 13.3)	0.3771		0.4737
	Central and Eastern Europe	6/ 20 ( 30.0)	NE (29.2, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 4.7, NE )	0.64 (0.24, 1.73)	0.3724		
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 3 (100.0)	2.0 ( 1.8, 3.9)	NE	NE		
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	27.7 ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 4.8, NE )	2.15 (0.30, 15.3)	0.4342		
Western Europe	20/ 34 ( 58.8)	10.5 ( 4.7, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE (15.0, NE )	1.78 (0.83, 3.82)	0.1306			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	14/ 29 ( 48.3)	27.7 ( 5.6, NE )	11/ 34 ( 32.4)	NE (19.8, NE )	1.72 (0.78, 3.80)	0.1724	0.1250		
>=3 and <6 years	6/ 17 ( 35.3)	NE ( 7.1, NE )	10/ 18 ( 55.6)	4.7 ( 2.0, NE )	0.53 (0.19, 1.46)	0.2085			
>= 6 years	11/ 22 ( 50.0)	37.1 ( 3.9, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (17.1, NE )	1.75 (0.65, 4.74)	0.2634			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.9206
	< 75 years	10/ 47 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	14/ 49 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.70 (0.31, 1.57)	0.3785	
	>= 75 years	9/ 21 ( 42.9)	31.0 ( 9.3, NE )	14/ 23 ( 60.9)	8.5 ( 4.9, NE )	0.73 (0.31, 1.69)	0.4572	
	Gender							0.2343
	male	12/ 42 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.42, 1.94)	0.7995	
	female	7/ 26 ( 26.9)	NE ( NE , NE )	13/ 26 ( 50.0)	23.2 ( 4.8, NE )	0.43 (0.17, 1.09)	0.0679	
	B-Symptom Fever							0.9839
	yes	2/ 4 ( 50.0)	3.8 ( 2.8, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	17/ 64 ( 26.6)	NE ( NE , NE )	28/ 69 ( 40.6)	NE (19.8, NE )	0.61 (0.33, 1.11)	0.1038	
	B-Symptom Night Sweat							0.1318
	yes	11/ 28 ( 39.3)	NE (10.5, NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE (18.5, NE )	1.12 (0.49, 2.60)	0.7874	
	no	8/ 40 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	17/ 42 ( 40.5)	NE (10.3, NE )	0.45 (0.19, 1.05)	0.0575	
	B-Symptom Weight Loss							0.8444
	yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.05, 5.11)	0.5760	
	no	18/ 59 ( 30.5)	NE ( NE , NE )	25/ 59 ( 42.4)	NE (10.3, NE )	0.67 (0.36, 1.23)	0.1891	
	Race Group 2							NE
	white	16/ 59 ( 27.1)	NE ( NE , NE )	25/ 67 ( 37.3)	NE (23.2, NE )	0.70 (0.37, 1.31)	0.2578	
	TLS risk category							0.6851
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE (27.7, NE )	7/ 12 ( 58.3)	13.5 ( 2.8, NE )	0.45 (0.13, 1.54)	0.1892	
	medium	15/ 49 ( 30.6)	NE ( NE , NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.42, 1.65)	0.5994	
	high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 9.3, NE )	NE	NE	
	CIRS-Score							0.9320
	<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 6.5, NE )	0.67 (0.13, 3.31)	0.6184	
	> 6	17/ 58 ( 29.3)	NE ( NE , NE )	22/ 56 ( 39.3)	NE (19.8, NE )	0.69 (0.37, 1.30)	0.2518	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4560
	< 70 mL/min	15/ 41 ( 36.6)	NE (27.7, NE )	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 9.3, NE )	0.78 (0.39, 1.54)	0.4689	
	>= 70 mL/min	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.48 (0.15, 1.53)	0.2030	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDAI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.8353
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	9.3 ( 4.9, NE )	0.40 (0.05, 3.44)	0.3874	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.2, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE )	0.76 (0.14, 4.16)	0.7509	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	6/ 17 ( 35.3)	NE (18.5, NE )	0.43 (0.09, 2.14)	0.2892	
	Del (13q)	14/ 46 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE (15.0, NE )	0.85 (0.40, 1.82)	0.6795	
	Serum beta2-microglobulin							0.2813
	<= 3.5 mg/L	13/ 39 ( 33.3)	NE (34.5, NE )	11/ 32 ( 34.4)	NE (23.2, NE )	0.96 (0.43, 2.15)	0.9306	
	> 3.5 mg/L	6/ 28 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE (15.0, NE )	0.48 (0.19, 1.25)	0.1238	
	ECOG Performance Status							0.0271
	0	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 8.5, NE )	0.63 (0.26, 1.56)	0.3163	
	1	8/ 36 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	12/ 23 ( 52.2)	19.8 ( 6.8, NE )	0.36 (0.15, 0.88)	0.0201	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	8.4 ( 2.8, NE )	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	8.62 (0.96, 77.6)	0.0213	
	Binet Stage							0.9868
	Stage A	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 9.3, NE )	0.66 (0.16, 2.65)	0.5557	
	Stage B	5/ 23 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (23.2, NE )	0.76 (0.23, 2.51)	0.6563	
	Stage C	11/ 32 ( 34.4)	NE (27.7, NE )	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 4.9, NE )	0.67 (0.31, 1.45)	0.3078	
	Region							0.2843
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	18.2 ( 9.5, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 8.3, NE )	1.52 (0.30, 7.57)	0.6079	
	Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE (31.0, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE (19.8, NE )	0.94 (0.35, 2.52)	0.8987	
	Latin America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.3, NE )	3/ 3 (100.0)	2.8 ( 2.0, 23.2)	0.13 (0.01, 1.34)	0.0476	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	27.7 ( 2.1, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 5.6, NE )	1.44 (0.24, 8.61)	0.6903	
	Western Europe	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 9.3, NE )	0.46 (0.17, 1.26)	0.1201	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.4949
	< 3 years	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	10/ 34 ( 29.4)	NE ( NE , NE )	0.69 (0.25, 1.90)	0.4716	
	>=3 and <6 years	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 8.4, NE )	10/ 18 ( 55.6)	7.9 ( 4.2, NE )	0.46 (0.16, 1.36)	0.1522	
	>= 6 years	8/ 22 ( 36.4)	NE (10.5, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE (18.5, NE )	1.06 (0.38, 2.92)	0.9138	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	31 ( 45.6)	27 ( 37.5)
	Number of censored subjects, n (%)	37 ( 54.4)	45 ( 62.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.1, 2.1)	1.6 ( 1.1, 8.3)
	Median (95% CI)	NE ( 2.5, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	66.22 (55.22, 77.23)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	63.34 (52.12, 74.57)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	63.34 (52.12, 74.57)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	61.72 (50.34, 73.10)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	51.96 (39.73, 64.19)	61.72 (50.34, 73.10)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.361	
	95% CI	0.792, 2.340	
	p-value	0.2551	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.303	
	95% CI	0.777, 2.184	
	p-value	0.3084	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	26 ( 38.2)	28 ( 38.9)
	Number of censored subjects, n (%)	42 ( 61.8)	44 ( 61.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.1, 7.6)	1.9 ( 1.1, 4.7)
	Median (95% CI)	NE ( 7.6, NE )	NE (19.4, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	63.39 (51.69, 75.10)	63.83 (52.72, 74.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.73 (49.88, 73.57)	63.83 (52.72, 74.94)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	60.01 (48.03, 71.99)	62.38 (51.16, 73.60)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	60.01 (48.03, 71.99)	60.78 (49.42, 72.14)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	60.01 (48.03, 71.99)	60.78 (49.42, 72.14)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.989	
	95% CI	0.568, 1.724	
	p-value	0.9773	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.005	
	95% CI	0.589, 1.714	
	p-value	0.9718	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 39.7)	27 ( 37.5)
	Number of censored subjects, n (%)	41 ( 60.3)	45 ( 62.5)
Time to Event	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.2, 16.6)	2.1 ( 1.3, 10.4)
	Median (95% CI)	NE (16.6, NE)	NE (NE, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Time Point Analysis	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	68.34 (57.12, 79.57)	67.61 (56.71, 78.50)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	66.72 (55.31, 78.12)	63.23 (51.97, 74.49)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	61.75 (49.89, 73.61)	63.23 (51.97, 74.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	61.75 (49.89, 73.61)	61.52 (50.07, 72.96)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	58.01 (45.79, 70.23)	61.52 (50.07, 72.96)
Stratified Analysis	Hazard Ratio	0.999	
	95% CI	0.570, 1.753	
	p-value	0.9896	
Unstratified Analysis	Hazard Ratio	1.045	
	95% CI	0.613, 1.782	
	p-value	0.8677	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.4187
	< 75 years	25/ 47 ( 53.2)	4.9 ( 1.9, NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 8.3, NE )	1.48 (0.81, 2.68)	0.1946	
	>= 75 years	6/ 21 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	8/ 23 ( 34.8)	NE ( 3.9, NE )	0.87 (0.30, 2.52)	0.8010	
	Gender							0.6279
	male	18/ 42 ( 42.9)	NE ( 2.8, NE )	18/ 46 ( 39.1)	NE ( 7.4, NE )	1.18 (0.62, 2.28)	0.6149	
	female	13/ 26 ( 50.0)	5.7 ( 1.8, NE )	9/ 26 ( 34.6)	NE (20.3, NE )	1.53 (0.65, 3.58)	0.3160	
	B-Symptom Fever							0.9182
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.0, 4.7)	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.0, NE )	1.24 (0.20, 7.55)	0.8123	
	no	28/ 64 ( 43.8)	NE ( 2.8, NE )	25/ 69 ( 36.2)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.74, 2.19)	0.3681	
	B-Symptom Night Sweat							0.1944
	yes	15/ 28 ( 53.6)	2.8 ( 1.6, NE )	17/ 30 ( 56.7)	4.9 ( 1.2, NE )	0.95 (0.47, 1.90)	0.9036	
	no	16/ 40 ( 40.0)	NE ( 3.9, NE )	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	1.88 (0.85, 4.15)	0.1110	
	B-Symptom Weight Loss							0.0847
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 1.9, NE )	7/ 13 ( 53.8)	1.6 ( 1.0, NE )	0.48 (0.12, 1.85)	0.2854	
	no	28/ 59 ( 47.5)	NE ( 2.1, NE )	20/ 59 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	1.62 (0.91, 2.88)	0.0951	
	Race Group 2							NE
	white	26/ 59 ( 44.1)	NE ( 2.8, NE )	26/ 67 ( 38.8)	NE (20.3, NE )	1.19 (0.69, 2.04)	0.5337	
	TLS risk category							0.1515
	low	7/ 14 ( 50.0)	5.7 ( 1.9, NE )	8/ 12 ( 66.7)	1.5 ( 1.0, NE )	0.53 (0.19, 1.49)	0.2252	
	medium	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 2.1, NE )	16/ 52 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	1.69 (0.89, 3.23)	0.1045	
	high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.2, NE )	1.14 (0.19, 6.86)	0.8961	
	CIRS-Score							0.8270
	<= 6	5/ 10 ( 50.0)	4.7 ( 1.5, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 2.1, NE )	1.46 (0.44, 4.84)	0.5290	
	> 6	26/ 58 ( 44.8)	NE ( 2.5, NE )	21/ 56 ( 37.5)	NE (20.3, NE )	1.27 (0.72, 2.27)	0.3972	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8662
	< 70 mL/min	17/ 41 ( 41.5)	NE ( 3.9, NE )	12/ 40 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	1.45 (0.69, 3.03)	0.3221	
	>= 70 mL/min	14/ 26 ( 53.8)	2.5 ( 1.3, NE )	15/ 32 ( 46.9)	NE ( 1.9, NE )	1.31 (0.63, 2.71)	0.4654	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
		2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.9, NE )	1.52 (0.25, 9.36)	0.6505	0.9462	
	Del (11q)	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 4.9, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 4.9, NE )	1.42 (0.29, 7.05)	0.6674		
	Trisomy 12	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.3, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 1.3, NE )	0.90 (0.26, 3.09)	0.8705		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	22/ 46 ( 47.8)	4.7 ( 1.9, NE )	14/ 37 ( 37.8)	NE ( 7.4, NE )	1.35 (0.69, 2.64)	0.3689		
	Del (13q)								
		Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	18/ 39 ( 46.2)	NE ( 1.8, NE )	11/ 32 ( 34.4)	NE ( 7.4, NE )	1.46 (0.69, 3.10)	0.3127	0.6855	
	> 3.5 mg/L	13/ 28 ( 46.4)	5.7 ( 2.8, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 2.1, NE )	1.23 (0.58, 2.58)	0.5945		
		ECOG Performance Status							
	0	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 1.9, NE )	10/ 38 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	1.88 (0.78, 4.51)	0.1546	0.2324	
	1	18/ 36 ( 50.0)	4.9 ( 2.1, NE )	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 1.9, NE )	1.18 (0.54, 2.55)	0.6762		
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	7/ 11 ( 63.6)	1.1 ( 1.0, NE )	0.44 (0.11, 1.71)	0.2189		
		Binet Stage							
	Stage A	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 2.1, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE (20.3, NE )	0.92 (0.26, 3.25)	0.8971	0.8054	
	Stage B	14/ 23 ( 60.9)	2.8 ( 1.2, NE )	11/ 20 ( 55.0)	4.4 ( 1.2, NE )	1.13 (0.51, 2.48)	0.7658		
	Stage C	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 2.5, NE )	10/ 33 ( 30.3)	NE ( NE , NE )	1.51 (0.66, 3.44)	0.3237		
		Region							
	Australia/New Zealand/Asia	6/ 6 (100.0)	1.9 ( 1.2, 2.8)	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 1.1, NE )	3.61 (0.87, 14.9)	0.0598	0.5840	
Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 1.9, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 1.2, NE )	0.75 (0.29, 1.93)	0.5663			
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	3.5 ( 1.3, 5.7)	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE			
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.9, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	0.81 (0.07, 9.06)	0.8658			
Western Europe	15/ 34 ( 44.1)	NE ( 2.1, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 8.3, NE )	1.33 (0.60, 2.97)	0.4872			
	Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	15/ 29 ( 51.7)	3.8 ( 1.6, NE )	13/ 34 ( 38.2)	NE ( 3.9, NE )	1.40 (0.66, 2.95)	0.3544	0.9075		
>=3 and <6 years	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 2.1, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.9, NE )	1.13 (0.40, 3.22)	0.8119			
>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 2.1, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 2.1, NE )	1.19 (0.44, 3.20)	0.7291			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							0.7525
	< 75 years	18/ 47 ( 38.3)	NE ( 7.6, NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE (12.9, NE )	0.95 (0.50, 1.80)	0.8801	
	>= 75 years	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 1.3, NE )	9/ 23 ( 39.1)	NE ( 2.8, NE )	1.12 (0.43, 2.91)	0.8205	
	Gender							0.8845
	male	16/ 42 ( 38.1)	NE ( 2.5, NE )	18/ 46 ( 39.1)	NE (12.9, NE )	0.96 (0.49, 1.88)	0.9041	
	female	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 3.8, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 3.0, NE )	1.05 (0.44, 2.53)	0.8874	
	B-Symptom Fever							0.5386
	yes	2/ 4 ( 50.0)	17.3 ( 1.0, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.6, NE )	2.11 (0.19, 23.8)	0.5375	
	no	24/ 64 ( 37.5)	NE ( 7.6, NE )	27/ 69 ( 39.1)	NE (19.4, NE )	0.96 (0.55, 1.67)	0.9047	
	B-Symptom Night Sweat							0.0200
	yes	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 2.5, NE )	20/ 30 ( 66.7)	2.4 ( 1.1, NE )	0.56 (0.27, 1.14)	0.1069	
	no	14/ 40 ( 35.0)	NE ( 7.6, NE )	8/ 42 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	2.09 (0.87, 4.98)	0.0893	
	B-Symptom Weight Loss							0.4805
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 1.3, NE )	6/ 13 ( 46.2)	NE ( 1.0, NE )	0.68 (0.17, 2.73)	0.6054	
	no	23/ 59 ( 39.0)	NE ( 7.6, NE )	22/ 59 ( 37.3)	NE (19.4, NE )	1.10 (0.61, 1.98)	0.7430	
	Race Group 2							NE
	white	21/ 59 ( 35.6)	NE ( NE , NE )	28/ 67 ( 41.8)	NE ( 4.7, NE )	0.83 (0.47, 1.46)	0.5312	
	TLS risk category							0.0237
	low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	8/ 12 ( 66.7)	2.0 ( 1.1, NE )	0.17 (0.04, 0.80)	0.0113	
	medium	22/ 49 ( 44.9)	NE ( 2.8, NE )	19/ 52 ( 36.5)	NE (19.4, NE )	1.32 (0.71, 2.44)	0.3643	
	high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	4.12 (0.37, 45.9)	0.2131	
	CIRS-Score							0.2086
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	17.3 ( 2.5, NE )	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	2.74 (0.60, 12.5)	0.1725	
	> 6	22/ 58 ( 37.9)	NE ( 4.3, NE )	25/ 56 ( 44.6)	NE ( 3.0, NE )	0.84 (0.48, 1.50)	0.5735	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4424
	< 70 mL/min	15/ 41 ( 36.6)	NE ( 7.6, NE )	12/ 40 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.60, 2.76)	0.4991	
	>= 70 mL/min	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 1.3, NE )	16/ 32 ( 50.0)	19.4 ( 1.9, NE )	0.84 (0.39, 1.81)	0.6559	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.1, NE )	0.87 (0.08, 9.60)	0.9073	0.9980	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 3.8, NE )	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.1, NE )	1.03 (0.23, 4.63)	0.9673		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.2, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 1.9, NE )	0.98 (0.29, 3.36)	0.9732		
	Del (13q)	18/ 46 ( 39.1)	NE ( 2.8, NE )	15/ 37 ( 40.5)	NE ( 3.0, NE )	1.01 (0.51, 2.00)	0.9657		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	12/ 39 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 2.8, NE )	0.66 (0.31, 1.43)	0.2912		0.0804
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	17.3 ( 1.3, NE )	13/ 38 ( 34.2)	NE ( NE , NE )	1.70 (0.80, 3.63)	0.1609		
	ECOG Performance Status								
	0	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (19.4, NE )	0.76 (0.31, 1.89)	0.5532		0.0974
	1	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 2.0, NE )	6/ 23 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	1.94 (0.76, 4.96)	0.1575		
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	8/ 11 ( 72.7)	1.1 ( 1.0, NE )	0.34 (0.09, 1.31)	0.1047		
	Binet Stage								
	Stage A	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 3.0, NE )	0.60 (0.16, 2.33)	0.4689		0.4590
	Stage B	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 1.2, NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0.79 (0.33, 1.89)	0.5978		
	Stage C	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 3.8, NE )	11/ 33 ( 33.3)	NE (19.4, NE )	1.44 (0.64, 3.22)	0.3716		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE (19.4, NE )	1.62 (0.33, 8.09)	0.5513		0.9349
	Central and Eastern Europe	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 2.0, NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 1.1, NE )	0.75 (0.31, 1.84)	0.5716		
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	1.3 ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
	US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.3, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.8, NE )	0.74 (0.08, 7.15)	0.7955		
Western Europe	12/ 34 ( 35.3)	NE ( 2.8, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 3.9, NE )	1.01 (0.44, 2.33)	0.9939			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 2.5, NE )	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	0.86 (0.41, 1.82)	0.7209	0.8997		
>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.28, 4.49)	0.8697			
>= 6 years	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 2.5, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 1.8, NE )	1.11 (0.44, 2.82)	0.8189			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.6363
	< 75 years	19/ 47 ( 40.4)	NE (12.2, NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 9.5, NE )	0.96 (0.51, 1.81)	0.9020	
	>= 75 years	8/ 21 ( 38.1)	NE (14.4, NE )	8/ 23 ( 34.8)	NE (10.4, NE )	1.26 (0.47, 3.38)	0.6430	
	Gender							0.8076
	male	16/ 42 ( 38.1)	NE (28.0, NE )	16/ 46 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.54, 2.16)	0.8250	
	female	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 5.8, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.8, NE )	0.95 (0.41, 2.18)	0.8988	
	B-Symptom Fever							0.2193
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE (29.3, NE )	2/ 3 ( 66.7)	1.6 ( 1.0, NE )	0.27 (0.02, 3.09)	0.2611	
	no	26/ 64 ( 40.6)	NE (14.4, NE )	25/ 69 ( 36.2)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.65, 1.95)	0.6632	
	B-Symptom Night Sweat							0.0575
	yes	12/ 28 ( 42.9)	NE (12.2, NE )	17/ 30 ( 56.7)	3.9 ( 1.9, NE )	0.61 (0.29, 1.29)	0.1939	
	no	15/ 40 ( 37.5)	NE ( 9.3, NE )	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	1.75 (0.79, 3.91)	0.1642	
	B-Symptom Weight Loss							0.6210
	yes	4/ 9 ( 44.4)	28.0 ( 1.3, NE )	7/ 13 ( 53.8)	2.8 ( 1.6, NE )	0.82 (0.24, 2.81)	0.7652	
	no	23/ 59 ( 39.0)	NE (16.6, NE )	20/ 59 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.63, 2.08)	0.6603	
	Race Group 2							NE
	white	23/ 59 ( 39.0)	NE (28.0, NE )	27/ 67 ( 40.3)	NE (10.4, NE )	0.92 (0.53, 1.60)	0.7705	
	TLS risk category							0.1622
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE (28.0, NE )	7/ 12 ( 58.3)	9.5 ( 1.1, NE )	0.35 (0.10, 1.22)	0.0848	
	medium	21/ 49 ( 42.9)	NE (12.2, NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.68, 2.40)	0.4402	
	high	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2.11 (0.29, 15.1)	0.4463	
	CIRS-Score							0.7508
	<= 6	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.0, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 5.6, NE )	1.28 (0.29, 5.76)	0.7445	
	> 6	24/ 58 ( 41.4)	NE (14.4, NE )	23/ 56 ( 41.1)	NE ( 9.5, NE )	0.98 (0.55, 1.74)	0.9468	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5442
	< 70 mL/min	15/ 41 ( 36.6)	NE (28.0, NE )	12/ 40 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	1.22 (0.57, 2.62)	0.6019	
	>= 70 mL/min	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 2.2, NE )	15/ 32 ( 46.9)	NE ( 2.1, NE )	0.88 (0.40, 1.91)	0.7479	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.9199
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	0.63 (0.06, 6.09)	0.6863	
	Trisomy 12	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 5.8, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 2.8, NE )	1.50 (0.30, 7.47)	0.6168	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.3, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 1.4, NE )	1.12 (0.36, 3.55)	0.8412	
	Del (13q)	18/ 46 ( 39.1)	NE (12.2, NE )	14/ 37 ( 37.8)	NE ( 9.5, NE )	1.03 (0.51, 2.07)	0.9344	
	Serum beta2-microglobulin							0.4196
	<= 3.5 mg/L	13/ 39 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 8.0, NE )	0.84 (0.38, 1.84)	0.6661	
	> 3.5 mg/L	14/ 28 ( 50.0)	28.0 ( 3.3, NE )	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 4.5, NE )	1.31 (0.63, 2.72)	0.4636	
	ECOG Performance Status							0.1184
	0	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 9.3, NE )	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	1.22 (0.51, 2.89)	0.6563	
	1	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 5.8, NE )	6/ 23 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.60, 3.99)	0.3595	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE (12.2, NE )	9/ 11 ( 81.8)	2.1 ( 1.1, 9.5)	0.27 (0.07, 1.03)	0.0430	
	Binet Stage							0.8696
	Stage A	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 1.9, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 9.5, NE )	0.95 (0.27, 3.39)	0.9426	
	Stage B	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 9.3, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.4, NE )	0.85 (0.35, 2.11)	0.7399	
	Stage C	13/ 32 ( 40.6)	NE ( 5.8, NE )	12/ 33 ( 36.4)	NE (10.4, NE )	1.19 (0.54, 2.61)	0.6642	
	Region							0.4707
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (22.1, NE )	2.05 (0.34, 12.3)	0.4219	
	Central and Eastern Europe	7/ 20 ( 35.0)	NE (14.4, NE )	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	0.55 (0.22, 1.38)	0.2028	
	Latin America	4/ 4 (100.0)	1.2 ( 1.1, 16.6)	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.2, NE )	4/ 8 ( 50.0)	8.0 ( 1.4, NE )	0.38 (0.04, 3.44)	0.3730	
	Western Europe	12/ 34 ( 35.3)	NE ( 9.3, NE )	8/ 26 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	1.34 (0.55, 3.29)	0.5151	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.9525
	< 3 years	14/ 29 ( 48.3)	28.0 ( 2.0, NE )	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	0.94 (0.46, 1.94)	0.8819	
	>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.28, 4.46)	0.8794	
	>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	NE (14.4, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 8.0, NE )	1.13 (0.42, 3.04)	0.8082	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	14 ( 20.6)	9 ( 12.5)
	Number of censored subjects, n (%)	54 ( 79.4)	63 ( 87.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( 5.8, NE )	NE ( NE , NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	82.75 (73.47, 92.04)	92.88 (86.86, 98.89)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.10 (71.45, 90.75)	88.48 (80.96, 95.99)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.10 (71.45, 90.75)	88.48 (80.96, 95.99)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	77.65 (67.29, 88.01)	88.48 (80.96, 95.99)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	77.65 (67.29, 88.01)	88.48 (80.96, 95.99)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.826	
	95% CI	0.784, 4.253	
	p-value	0.1567	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.822	
	95% CI	0.788, 4.210	
	p-value	0.1545	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	27 ( 39.7)	27 ( 37.5)
	Number of censored subjects, n (%)	41 ( 60.3)	45 ( 62.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.9 ( 2.2, 29.2)	4.7 ( 2.8, 17.1)
	Median (95% CI)	NE (29.2, NE)	NE (19.8, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	72.29 (61.39, 83.19)	71.43 (60.83, 82.02)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	70.69 (59.58, 81.79)	67.02 (55.97, 78.08)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	68.96 (57.63, 80.30)	62.45 (51.01, 73.90)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	65.51 (53.78, 77.25)	60.93 (49.38, 72.48)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	61.92 (49.82, 74.02)	60.93 (49.38, 72.48)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.095	
	95% CI	0.630, 1.901	
	p-value	0.7481	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.058	
	95% CI	0.621, 1.804	
	p-value	0.8359	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=68)	GC1b (N=72)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	16 ( 23.5)	24 ( 33.3)
	Number of censored subjects, n (%)	52 ( 76.5)	48 ( 66.7)
Time to Event			
	25%-ile (95% CI)	27.7 ( 5.8, NE )	8.5 ( 4.8, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis			
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	82.96 (73.77, 92.14)	78.82 (69.30, 88.34)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	79.71 (69.84, 89.58)	71.60 (61.05, 82.15)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	79.71 (69.84, 89.58)	68.62 (57.73, 79.50)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	76.24 (65.70, 86.79)	65.46 (54.23, 76.69)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	74.47 (63.61, 85.32)	65.46 (54.23, 76.69)
Stratified Analysis			
	Hazard Ratio	0.716	
	95% CI	0.364, 1.408	
	p-value	0.3314	
Unstratified Analysis			
	Hazard Ratio	0.688	
	95% CI	0.365, 1.295	
	p-value	0.2437	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.8413
	< 75 years	7/ 47 ( 14.9)	NE ( NE , NE )	3/ 49 ( 6.1)	NE ( NE , NE )	2.42 (0.63, 9.37)	0.1850	
	>= 75 years	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 5.3, NE )	6/ 23 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	2.13 (0.69, 6.58)	0.1777	
	Gender							0.3255
	male	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	5/ 46 ( 10.9)	NE ( NE , NE )	2.47 (0.85, 7.24)	0.0875	
	female	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.26, 4.09)	0.9754	
	B-Symptom Fever							0.9923
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	12/ 64 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	9/ 69 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	1.59 (0.67, 3.78)	0.2891	
	B-Symptom Night Sweat							0.1976
	yes	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	2/ 30 ( 6.7)	NE ( NE , NE )	3.96 (0.82, 19.1)	0.0639	
	no	7/ 40 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	7/ 42 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.18 (0.41, 3.36)	0.7630	
	B-Symptom Weight Loss							0.6068
	yes	2/ 9 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	2.88 (0.26, 31.8)	0.3661	
	no	12/ 59 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	8/ 59 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	1.66 (0.68, 4.07)	0.2599	
	Race Group 2							NE
	white	12/ 59 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	7/ 67 ( 10.4)	NE ( NE , NE )	2.11 (0.83, 5.36)	0.1079	
	TLS risk category							0.5660
	low	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.11, 5.47)	0.7929	
	medium	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	5/ 52 ( 9.6)	NE ( NE , NE )	2.91 (1.02, 8.25)	0.0359	
	high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	NE	NE	
	CIRS-Score							0.4099
	<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	4.29 (0.38, 47.9)	0.1988	
	> 6	12/ 58 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	8/ 56 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.55 (0.63, 3.79)	0.3333	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7745
	< 70 mL/min	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	6/ 40 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	1.70 (0.61, 4.79)	0.3068	
	>= 70 mL/min	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	3/ 32 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	2.15 (0.51, 8.98)	0.2833	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDA5I Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.96 (0.18, 47.8)	0.4229	0.9859	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	1.49 (0.21, 10.6)	0.6861		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
	Del (13q)	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	4/ 37 ( 10.8)	NE ( NE , NE )	2.49 (0.79, 7.83)	0.1057		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	7/ 39 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	5/ 32 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	1.26 (0.40, 3.98)	0.6924		0.3874
	> 3.5 mg/L	7/ 28 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	4/ 38 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	2.64 (0.77, 9.03)	0.1073		
	ECOG Performance Status								
	0	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	0.92 (0.27, 3.13)	0.8882		0.5053
	1	8/ 36 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2/ 23 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	2.98 (0.63, 14.0)	0.1472		
	>=2	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
	Binet Stage								
	Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.22, 11.0)	0.6617		0.9593
	Stage B	2/ 23 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1.84 (0.17, 20.3)	0.6133		
	Stage C	10/ 32 ( 31.3)	NE (19.5, NE )	6/ 33 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	2.07 (0.75, 5.71)	0.1487		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	19.5 (18.2, NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		0.9935
	Central and Eastern Europe	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	1.98 (0.33, 11.8)	0.4472		
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE )	NE	NE		
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 5.8, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE (10.8, NE )	0.91 (0.08, 10.0)	0.9358			
Western Europe	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.52 (0.44, 5.20)	0.5026			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	3/ 34 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.18 (0.24, 5.87)	0.8362	0.5977		
>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.64 (0.37, 7.37)	0.5122			
>= 6 years	7/ 22 ( 31.8)	NE (19.5, NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	3.72 (0.77, 17.9)	0.0786			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDAI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	17/ 47 ( 36.2)	NE (35.0, NE )	16/ 49 ( 32.7)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.53, 2.07)	0.9031	0.8472
	>= 75 years	10/ 21 ( 47.6)	27.7 ( 3.7, NE )	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 6.0, NE )	1.15 (0.49, 2.71)	0.7491	
	Gender							
	male	17/ 42 ( 40.5)	NE (18.2, NE )	15/ 46 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.69, 2.76)	0.3670	0.2073
	female	10/ 26 ( 38.5)	NE (27.7, NE )	12/ 26 ( 46.2)	11.6 ( 3.7, NE )	0.67 (0.29, 1.55)	0.3439	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.7, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.9, NE )	0.47 (0.03, 7.86)	0.5924	0.6151
	no	26/ 64 ( 40.6)	NE (29.2, NE )	26/ 69 ( 37.7)	NE (19.8, NE )	1.09 (0.63, 1.87)	0.7635	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	11/ 28 ( 39.3)	NE (24.0, NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE (19.8, NE )	1.15 (0.49, 2.71)	0.7489	0.7865
	no	16/ 40 ( 40.0)	NE (15.1, NE )	17/ 42 ( 40.5)	NE (11.6, NE )	1.00 (0.50, 1.97)	0.9918	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 2.1, NE )	4/ 13 ( 30.8)	NE ( 4.7, NE )	1.14 (0.25, 5.08)	0.8665	0.9086
	no	24/ 59 ( 40.7)	NE (29.2, NE )	23/ 59 ( 39.0)	NE (17.1, NE )	1.04 (0.59, 1.84)	0.8974	
	Race Group 2							
	white	24/ 59 ( 40.7)	NE (29.2, NE )	24/ 67 ( 35.8)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.66, 2.05)	0.5936	NE
	TLS risk category							
	low	6/ 14 ( 42.9)	35.0 ( 2.1, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.8, NE )	0.99 (0.30, 3.26)	0.9913	0.9243
	medium	20/ 49 ( 40.8)	NE (24.0, NE )	19/ 52 ( 36.5)	NE (19.8, NE )	1.09 (0.58, 2.04)	0.7892	
	high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.1, NE )	3/ 8 ( 37.5)	NE (15.0, NE )	0.84 (0.09, 8.28)	0.8845	
	CIRS-Score							
	<= 6	5/ 10 ( 50.0)	4.9 ( 1.7, NE )	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 7.7, NE )	1.94 (0.58, 6.51)	0.2748	0.3192
	> 6	22/ 58 ( 37.9)	NE (35.0, NE )	21/ 56 ( 37.5)	NE (19.8, NE )	0.96 (0.53, 1.76)	0.9071	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	20/ 41 ( 48.8)	30.6 ( 4.9, NE )	15/ 40 ( 37.5)	NE (17.1, NE )	1.42 (0.73, 2.78)	0.3009	0.1769
	>= 70 mL/min	7/ 26 ( 26.9)	NE (37.1, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 6.0, NE )	0.66 (0.26, 1.67)	0.3761	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDAI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
		Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	5/ 7 ( 71.4)	17.1 ( 3.9, NE )	0.38 (0.04, 3.28)	0.3615	0.7148	
		Trisomy 12	4/ 7 ( 57.1)	24.0 ( 1.6, NE )	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.1, NE )	1.19 (0.32, 4.44)	0.7990		
		Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	4/ 11 ( 36.4)	NE (15.1, NE )	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	1.49 (0.37, 5.94)	0.5736		
		Del (13q)	18/ 46 ( 39.1)	NE (30.6, NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE (15.0, NE )	1.13 (0.55, 2.30)	0.7452		
		Serum beta2-microglobulin								
		<= 3.5 mg/L	17/ 39 ( 43.6)	37.1 (15.1, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 4.7, NE )	1.18 (0.56, 2.47)	0.6575		0.6964
		> 3.5 mg/L	10/ 28 ( 35.7)	NE (24.0, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (17.1, NE )	0.94 (0.42, 2.11)	0.8720		
		ECOG Performance Status								
		0	11/ 24 ( 45.8)	37.1 (10.5, NE )	14/ 38 ( 36.8)	NE (15.0, NE )	1.25 (0.57, 2.76)	0.5731		0.5271
		1	13/ 36 ( 36.1)	NE (29.2, NE )	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 4.8, NE )	0.76 (0.33, 1.74)	0.5177		
		>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 4.7, NE )	1.78 (0.36, 8.87)	0.4747		
		Binet Stage								
		Stage A	5/ 13 ( 38.5)	37.1 (35.0, NE )	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 4.7, NE )	0.96 (0.30, 3.03)	0.9404		0.4749
		Stage B	7/ 23 ( 30.4)	NE (18.2, NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	2.34 (0.60, 9.07)	0.2056		
		Stage C	15/ 32 ( 46.9)	30.6 ( 4.8, NE )	17/ 33 ( 51.5)	15.0 ( 3.9, NE )	0.90 (0.45, 1.80)	0.7567		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	18.2 ( 3.7, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 3.7, NE )	2.20 (0.37, 13.3)	0.3771	0.6083		
	Central and Eastern Europe	6/ 20 ( 30.0)	NE (29.2, NE )	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 6.0, NE )	0.64 (0.24, 1.73)	0.3728			
	Latin America	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 3 ( 66.7)	2.8 ( 2.0, NE )	NE	NE			
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	27.7 ( 1.2, NE )	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 4.8, NE )	2.15 (0.30, 15.3)	0.4342			
	Western Europe	16/ 34 ( 47.1)	37.1 ( 5.6, NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE (15.0, NE )	1.35 (0.61, 2.98)	0.4527			
	Time from first diagnosis to randomisation									
	< 3 years	12/ 29 ( 41.4)	NE (15.1, NE )	11/ 34 ( 32.4)	NE (19.8, NE )	1.41 (0.62, 3.19)	0.4092	0.1692		
	>=3 and <6 years	6/ 17 ( 35.3)	NE (30.6, NE )	10/ 18 ( 55.6)	4.7 ( 2.0, NE )	0.53 (0.19, 1.46)	0.2123			
	>= 6 years	9/ 22 ( 40.9)	NE (10.5, NE )	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	1.78 (0.59, 5.31)	0.2972			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.7024
	< 75 years	9/ 47 ( 19.1)	NE ( NE , NE )	11/ 49 ( 22.4)	NE ( NE , NE )	0.81 ( 0.34, 1.95)	0.6375	
	>= 75 years	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 19.5, NE )	13/ 23 ( 56.5)	14.3 ( 5.6, NE )	0.63 ( 0.25, 1.58)	0.3199	
	Gender							0.0995
	male	11/ 42 ( 26.2)	NE ( NE , NE )	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	1.06 ( 0.47, 2.40)	0.8907	
	female	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 5.6, NE )	0.35 ( 0.12, 0.99)	0.0378	
	B-Symptom Fever							0.9855
	yes	2/ 4 ( 50.0)	4.7 ( 2.8, NE )	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	14/ 64 ( 21.9)	NE ( NE , NE )	24/ 69 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	0.60 ( 0.31, 1.16)	0.1221	
	B-Symptom Night Sweat							0.1288
	yes	10/ 28 ( 35.7)	NE ( 18.2, NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE ( 19.8, NE )	1.15 ( 0.48, 2.78)	0.7478	
	no	6/ 40 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	0.42 ( 0.16, 1.10)	0.0700	
	B-Symptom Weight Loss							0.7991
	yes	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 13 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	0.52 ( 0.05, 4.99)	0.5610	
	no	15/ 59 ( 25.4)	NE ( NE , NE )	21/ 59 ( 35.6)	NE ( NE , NE )	0.69 ( 0.35, 1.33)	0.2636	
	Race Group 2							NE
	white	15/ 59 ( 25.4)	NE ( NE , NE )	21/ 67 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.79 ( 0.41, 1.54)	0.4887	
	TLS risk category							0.7836
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE ( 27.7, NE )	7/ 12 ( 58.3)	16.1 ( 4.9, NE )	0.47 ( 0.14, 1.60)	0.2136	
	medium	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	16/ 52 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	0.77 ( 0.36, 1.62)	0.4850	
	high	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	CIRS-Score							0.5812
	<= 6	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 2.8, NE )	4/ 16 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.08 ( 0.20, 5.93)	0.9313	
	> 6	14/ 58 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	20/ 56 ( 35.7)	NE ( NE , NE )	0.63 ( 0.32, 1.25)	0.1798	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4644
	< 70 mL/min	12/ 41 ( 29.3)	NE ( NE , NE )	14/ 40 ( 35.0)	NE ( 18.5, NE )	0.81 ( 0.37, 1.75)	0.5903	
	>= 70 mL/min	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	0.48 ( 0.15, 1.54)	0.2095	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDAI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=68)		GClb (N=72)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.7562
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE)	4/ 7 ( 57.1)	19.8 ( 4.9, NE)	0.50 (0.06, 4.52)	0.5291	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE)	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE)	0.67 (0.12, 3.66)	0.6392	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	5/ 17 ( 29.4)	NE (18.5, NE)	0.28 (0.03, 2.38)	0.2120	
	Del (13q)	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE, NE)	11/ 37 ( 29.7)	NE ( NE, NE)	0.90 (0.40, 2.03)	0.7959	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	11/ 39 ( 28.2)	NE ( NE, NE)	10/ 32 ( 31.3)	NE ( NE, NE)	0.92 (0.39, 2.16)	0.8437	0.4230
	> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE, NE)	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE, NE)	0.51 (0.18, 1.46)	0.2014	
ECOG Performance Status	0	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE, NE)	13/ 38 ( 34.2)	NE (18.5, NE)	0.64 (0.24, 1.70)	0.3693	0.0345
	1	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE, NE)	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 7.5, NE)	0.36 (0.13, 0.99)	0.0380	
	>=2	4/ 8 ( 50.0)	8.4 ( 4.8, NE)	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE, NE)	8.04 (0.90, 72.3)	0.0270	
Binet Stage	Stage A	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE, NE)	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE, NE)	0.72 (0.13, 3.93)	0.7032	0.9888
	Stage B	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE, NE)	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE, NE)	0.73 (0.20, 2.72)	0.6364	
	Stage C	10/ 32 ( 31.3)	NE (27.7, NE)	15/ 33 ( 45.5)	NE ( 5.2, NE)	0.65 (0.29, 1.45)	0.2883	
	Region							0.7673
Time from first diagnosis to randomisation	Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)	19.5 (18.2, NE)	3/ 9 ( 33.3)	NE (10.2, NE)	1.52 (0.30, 7.57)	0.6079	
	Central and Eastern Europe	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE, NE)	9/ 26 ( 34.6)	NE (19.8, NE)	0.67 (0.23, 2.01)	0.4739	
	Latin America	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.3, NE)	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE)	0.61 (0.04, 9.93)	0.7276	
	US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)	27.7 ( 5.8, NE)	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 5.6, NE)	1.16 (0.19, 7.03)	0.8716	
	Western Europe	5/ 34 ( 14.7)	NE ( NE, NE)	8/ 26 ( 30.8)	NE (14.3, NE)	0.49 (0.16, 1.51)	0.2056	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE, NE)	9/ 34 ( 26.5)	NE ( NE, NE)	0.77 (0.27, 2.16)	0.6151	0.7466
	>=3 and <6 years	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 8.4, NE)	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 4.8, NE)	0.53 (0.18, 1.58)	0.2453	
	>= 6 years	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE, NE)	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE, NE)	0.93 (0.27, 3.22)	0.9102	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Compliance by Visit - EQ-5D  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=71)		GC1b (N=77)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	71	66 (93.0)	77	75 (97.4)
CYCLE 2 DAY 1	67	66 (98.5)	72	69 (95.8)
CYCLE 3 DAY 1	65	62 (95.4)	72	68 (94.4)
CYCLE 4 DAY 1	64	62 (96.9)	72	68 (94.4)
CYCLE 5 DAY 1	64	62 (96.9)	72	70 (97.2)
CYCLE 6 DAY 1	62	59 (95.2)	70	67 (95.7)
CYCLE 7 DAY 1	62	59 (95.2)	68	64 (94.1)
CYCLE 8 DAY 1	61	58 (95.1)	68	62 (91.2)
CYCLE 9 DAY 1	61	61 (100.0)	68	64 (94.1)
CYCLE 10 DAY 1	60	55 (91.7)	65	64 (98.5)
CYCLE 11 DAY 1	59	59 (100.0)	63	63 (100.0)
CYCLE 12 DAY 1	58	56 (96.6)	63	61 (96.8)
FOLLOW UP DAY 28	68	63 (92.6)	76	67 (88.2)
FOLLOW-UP MONTH 3	65	59 (90.8)	70	68 (97.1)
FOLLOW-UP MONTH 6	65	59 (90.8)	68	63 (92.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	62	59 (95.2)	67	63 (94.0)
FOLLOW-UP MONTH 12	62	58 (93.5)	61	57 (93.4)
FOLLOW-UP MONTH 15	61	58 (95.1)	61	60 (98.4)
FOLLOW-UP MONTH 18	58	55 (94.8)	59	57 (96.6)
FOLLOW-UP MONTH 24	57	54 (94.7)	58	53 (91.4)
FOLLOW-UP MONTH 30	32	28 (87.5)	35	32 (91.4)
FOLLOW-UP MONTH 36	7	5 (71.4)	3	3 (100.0)
FOLLOW-UP MONTH 42	2	2 (100.0)	1	1 (100.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-5L Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=66)				GClb (N=73)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Your Own Health State Today	BASELINE	64	64.80 (24.69)			70	69.68 (20.71)		
	CYCLE 2 DAY 1	59	67.74 (24.58)	58	4.00 (20.91)	67	77.13 (16.11)	65	7.89 (19.08)
	CYCLE 3 DAY 1	57	67.80 (28.30)	55	3.28 (25.97)	67	78.23 (20.35)	64	7.66 (22.35)
	CYCLE 4 DAY 1	58	69.75 (25.85)	56	7.47 (18.97)	66	77.64 (17.91)	64	6.64 (22.59)
	CYCLE 5 DAY 1	55	68.00 (28.76)	53	3.12 (28.33)	69	75.20 (22.60)	67	5.13 (28.81)
	CYCLE 6 DAY 1	56	69.26 (26.93)	54	4.74 (25.01)	65	73.82 (20.03)	62	4.79 (23.61)
	CYCLE 7 DAY 1	52	70.18 (26.49)	50	6.14 (24.04)	62	79.78 (15.98)	60	9.31 (21.77)
	CYCLE 8 DAY 1	52	71.09 (23.90)	50	7.70 (21.18)	61	81.30 (14.40)	59	11.68 (21.78)
	CYCLE 9 DAY 1	57	68.64 (26.02)	55	3.75 (30.12)	62	82.10 (12.23)	60	12.80 (19.11)
	CYCLE 10 DAY 1	51	74.60 (20.69)	49	10.92 (20.71)	63	79.17 (17.10)	60	10.60 (19.99)
	CYCLE 11 DAY 1	55	74.14 (23.92)	53	8.78 (25.60)	61	77.90 (18.16)	58	9.60 (20.68)
	CYCLE 12 DAY 1	52	74.45 (22.07)	50	8.58 (20.74)	59	80.12 (16.23)	56	12.01 (19.00)
	FOLLOW UP DAY 28	57	74.79 (22.36)	55	9.96 (20.93)	66	78.17 (18.09)	63	9.92 (20.30)
	FOLLOW-UP MONTH 3	56	75.73 (21.96)	54	11.36 (24.78)	67	80.09 (14.52)	65	10.56 (20.09)
	FOLLOW-UP MONTH 6	57	73.77 (19.09)	55	10.48 (23.61)	62	80.08 (13.95)	62	11.20 (18.26)
	FOLLOW-UP MONTH 9	54	73.68 (20.28)	52	10.90 (24.12)	63	79.07 (15.25)	63	8.31 (18.42)
	FOLLOW-UP MONTH 12	54	72.78 (21.89)	52	8.16 (26.13)	56	80.38 (13.81)	55	9.65 (19.25)
	FOLLOW-UP MONTH 15	54	75.21 (18.89)	52	10.90 (26.50)	59	80.17 (14.29)	58	9.50 (18.10)
	FOLLOW-UP MONTH 18	51	78.30 (16.30)	49	12.32 (22.37)	56	79.88 (13.92)	56	9.98 (17.53)
	FOLLOW-UP MONTH 24	51	77.06 (17.86)	49	13.62 (24.57)	51	78.15 (18.14)	51	8.46 (24.00)
	FOLLOW-UP MONTH 30	26	79.92 (12.59)	24	13.98 (22.68)	32	81.19 (13.80)	32	12.81 (15.83)
	FOLLOW-UP MONTH 36	5	78.80 (15.42)	5	11.80 (31.45)	3	90.33 ( 8.96)	3	17.00 (19.16)
	FOLLOW-UP MONTH 42	2	80.50 (14.85)	2	15.50 (36.06)	1	89.00 ( - )	1	39.00 ( - )

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=66)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Your Own Health State Today	CYCLE 2 DAY 1			2.42 ( 2.35)		7.84 ( 2.19)	-5.41 (-11.3, 0.46)	0.071	-0.30 (-0.66, 0.05)	
	CYCLE 3 DAY 1			2.32 ( 2.78)		9.68 ( 2.56)	-7.37 (-14.4, -0.29)	0.042	-0.36 (-0.72, 0.01)	
	CYCLE 4 DAY 1			5.48 ( 2.54)		8.50 ( 2.35)	-3.02 (-9.42, 3.38)	0.352	-0.16 (-0.52, 0.20)	
	CYCLE 5 DAY 1			1.30 ( 3.20)		5.76 ( 2.90)	-4.46 (-12.6, 3.72)	0.283	-0.19 (-0.55, 0.17)	
	CYCLE 6 DAY 1			4.60 ( 2.74)		6.44 ( 2.54)	-1.84 (-8.82, 5.14)	0.602	-0.09 (-0.46, 0.27)	
	CYCLE 7 DAY 1			4.33 ( 2.62)		10.63 ( 2.40)	-6.30 (-12.9, 0.27)	0.060	-0.34 (-0.72, 0.04)	
	CYCLE 8 DAY 1			5.98 ( 2.49)		12.15 ( 2.29)	-6.17 (-12.4, 0.09)	0.053	-0.35 (-0.73, 0.03)	
	CYCLE 9 DAY 1			2.80 ( 2.68)		12.12 ( 2.50)	-9.32 (-16.1, -2.51)	0.008	-0.47 (-0.84, -0.10)	
	CYCLE 10 DAY 1			8.85 ( 2.20)		10.54 ( 2.03)	-1.69 (-7.09, 3.71)	0.536	-0.11 (-0.49, 0.27)	
	CYCLE 11 DAY 1			8.55 ( 2.47)		9.80 ( 2.29)	-1.25 (-7.45, 4.95)	0.691	-0.07 (-0.44, 0.30)	
	CYCLE 12 DAY 1			8.81 ( 2.12)		11.47 ( 1.97)	-2.66 (-7.83, 2.52)	0.311	-0.18 (-0.56, 0.20)	
	FOLLOW UP DAY 28			9.76 ( 2.26)		10.51 ( 2.09)	-0.75 (-6.32, 4.82)	0.789	-0.04 (-0.41, 0.32)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			10.25 ( 2.28)		11.14 ( 2.09)	-0.89 (-6.49, 4.72)	0.755	-0.05 (-0.41, 0.31)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			8.77 ( 2.04)		11.22 ( 1.89)	-2.45 (-7.36, 2.46)	0.325	-0.16 (-0.53, 0.20)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			8.01 ( 2.24)		10.42 ( 2.06)	-2.40 (-7.90, 3.09)	0.388	-0.15 (-0.51, 0.22)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			5.98 ( 2.45)		10.43 ( 2.30)	-4.45 (-10.6, 1.74)	0.157	-0.25 (-0.63, 0.13)	
	OVERALL		64	2	6.14 ( 1.84)	70	3	9.92 ( 1.69)	-3.78 (-8.06, 0.51)	0.084

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Your Own Health State Today	Age								
	< 75 years	37	13.64 ( 2.79)	44	14.07 ( 2.61)	-0.43 (-7.27, 6.42)	0.902	-0.02 (-0.46, 0.41)	NE
	>= 75 years	18	NE	19	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	32	-0.41 ( 3.07)	39	8.31 ( 2.87)	-8.73 (-15.8,-1.62)	0.017	-0.49 (-0.96,-0.01)	<.001
	female	23	21.74 ( 3.15)	24	7.04 ( 2.87)	14.70 ( 6.35,23.04)	<.001	0.99 ( 0.38, 1.60)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	3	NE	NE		NE	NE
	no	52	9.65 ( 2.31)	60	11.47 ( 2.12)	-1.82 (-7.54, 3.90)	0.529	-0.11 (-0.48, 0.26)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	24	10.80 ( 4.00)	27	6.81 ( 3.81)	3.98 (-5.42,13.39)	0.399	0.20 (-0.35, 0.75)	0.147
	no	31	5.01 ( 3.00)	36	9.63 ( 2.69)	-4.62 (-11.9, 2.67)	0.210	-0.28 (-0.76, 0.20)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	6	NE	12	NE	NE		NE	NE
	no	49	8.92 ( 2.41)	51	10.47 ( 2.31)	-1.55 (-7.41, 4.30)	0.600	-0.09 (-0.48, 0.30)	
	Any B-Symptom								
	yes	25	12.59 ( 3.94)	28	7.87 ( 3.78)	4.73 (-4.42,13.87)	0.305	0.23 (-0.31, 0.78)	0.057
	no	30	3.16 ( 3.06)	35	9.49 ( 2.73)	-6.33 (-13.6, 0.90)	0.085	-0.38 (-0.87, 0.11)	
	Race Group 2								
	white	49	8.90 ( 2.38)	60	10.46 ( 2.16)	-1.55 (-7.46, 4.36)	0.604	-0.09 (-0.47, 0.29)	NE
	TLS risk category								
low	13	NE	12	NE	NE		NE	NE	
medium	39	11.86 ( 2.38)	44	10.39 ( 2.19)	1.47 (-4.24, 7.18)	0.611	0.10 (-0.33, 0.53)		
high	3	NE	7	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	8	NE	12	NE	NE		NE	NE	
> 6	47	10.19 ( 2.39)	51	8.98 ( 2.30)	1.21 (-4.90, 7.32)	0.696	0.07 (-0.32, 0.47)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	35	10.10 ( 2.94)	33	10.59 ( 2.82)	-0.49 (-8.05, 7.07)	0.897	-0.03 (-0.50, 0.45)	0.845	
>= 70 mL/min	19	10.18 ( 3.86)	30	11.87 ( 3.45)	-1.69 (-11.4, 7.99)	0.727	-0.09 (-0.67, 0.48)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GC1b (N=73)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)									
	Del (11q)	4	NE	6	NE	NE		NE	NE	
	Trisomy 12	5	NE	10	NE	NE		NE	NE	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8	NE	16	NE	NE		NE	NE	
	Del (13q)	38	2.65 ( 3.25)	31	2.36 ( 3.45)	0.29 (-8.19, 8.78)	0.945	0.01 (-0.46, 0.49)		
	Serum beta2-microglobulin									
	<= 3.5 mg/L	33	8.89 ( 2.86)	30	9.41 ( 2.88)	-0.52 (-8.25, 7.21)	0.893	-0.03 (-0.53, 0.46)	0.846	
	> 3.5 mg/L	22	13.15 ( 3.63)	31	12.53 ( 3.01)	0.63 (-8.30, 9.56)	0.889	0.04 (-0.51, 0.58)		
	ECOG Performance Status									
	0	19	2.50 ( 3.92)	33	2.61 ( 3.07)	-0.12 (-9.95, 9.71)	0.981	-0.01 (-0.57, 0.56)	NE	
	1	29	18.23 ( 3.17)	19	15.92 ( 3.64)	2.31 (-7.03, 11.64)	0.622	0.14 (-0.44, 0.72)		
	>=2	7	NE	11	NE	NE		NE		
	Binet Stage									
	Stage A	11	NE	18	NE	NE		NE	NE	
	Stage B	18	NE	17	NE	NE		NE	NE	
	Stage C	26	4.14 ( 2.90)	28	8.24 ( 3.02)	-4.10 (-11.8, 3.57)	0.289	-0.26 (-0.80, 0.27)		
	Region									
	Australia/New Zealand/Asia	6	NE	8	NE	NE		NE	NE	
	Central and Eastern Europe	19	7.86 ( 3.31)	25	11.57 ( 2.89)	-3.71 (-12.6, 5.16)	0.402	-0.25 (-0.85, 0.35)		
	Latin America	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
US/Canada/Central America	3	NE	7	NE	NE		NE	NE		
Western Europe	23	NE	20	NE	NE		NE	NE		
Time from first diagnosis to randomisation										
< 3 years	27	14.44 ( 3.15)	29	17.13 ( 3.01)	-2.68 (-10.5, 5.16)	0.495	-0.16 (-0.69, 0.36)	NE		
>=3 and <6 years	11	NE	17	NE	NE		NE	NE		
>= 6 years	17	NE	16	NE	NE		NE	NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=66)	GC1b (N=73)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	46 ( 69.7)	51 ( 69.9)
	Number of censored subjects, n (%)	20 ( 30.3)	22 ( 30.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.1, 1.7)	1.1 ( 1.0, 1.4)
	Median (95% CI)	2.5 ( 1.9, 7.3)	2.1 ( 1.5, 3.3)
	75%-ile (95% CI)	NE ( 7.3, NE )	34.1 ( 3.7, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	39.81 (27.67, 51.95)	29.82 (18.92, 40.72)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	32.89 (21.11, 44.66)	26.84 (16.27, 37.40)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	27.69 (16.41, 38.98)	26.84 (16.27, 37.40)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	25.85 (14.75, 36.95)	26.84 (16.27, 37.40)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	25.85 (14.75, 36.95)	26.84 (16.27, 37.40)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.011	
	95% CI	0.660, 1.549	
	p-value	0.8840	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.900	
	95% CI	0.604, 1.341	
	p-value	0.6197	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							
	< 75 years	31/ 45 ( 68.9)	2.5 ( 1.5, 6.6)	35/ 49 ( 71.4)	2.0 ( 1.3, 2.3)	0.83 (0.51, 1.35)	0.4493	0.5545
>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	2.9 ( 1.3, 12.3)	16/ 24 ( 66.7)	4.2 ( 1.9, 34.1)	1.08 (0.53, 2.19)	0.8377		
	Gender							
	male	27/ 40 ( 67.5)	2.4 ( 1.3, 12.3)	32/ 46 ( 69.6)	2.1 ( 1.2, 2.8)	0.87 (0.52, 1.46)	0.5947	0.8096
female	19/ 26 ( 73.1)	2.8 ( 1.9, 8.6)	19/ 27 ( 70.4)	3.0 ( 1.9, 7.4)	0.96 (0.51, 1.82)	0.9403		
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.7 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	3.43 (0.35, 34.0)	0.2654	0.2579
no	43/ 62 ( 69.4)	2.8 ( 1.9, 7.3)	50/ 70 ( 71.4)	2.1 ( 1.4, 3.0)	0.86 (0.57, 1.29)	0.4684		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	22/ 28 ( 78.6)	2.0 ( 1.5, 2.9)	23/ 30 ( 76.7)	1.8 ( 1.0, 3.0)	0.82 (0.46, 1.48)	0.5529	0.7014
no	24/ 38 ( 63.2)	3.4 ( 1.4, 13.6)	28/ 43 ( 65.1)	2.5 ( 2.0, 7.4)	0.95 (0.55, 1.63)	0.8402		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	8/ 9 ( 88.9)	2.1 ( 1.3, 3.8)	10/ 13 ( 76.9)	1.9 ( 1.0, 5.6)	0.94 (0.37, 2.39)	0.9422	0.9697
no	38/ 57 ( 66.7)	2.9 ( 1.7, 9.4)	41/ 60 ( 68.3)	2.2 ( 1.8, 3.7)	0.91 (0.58, 1.41)	0.6725		
	Race Group 2							
	white	39/ 58 ( 67.2)	2.8 ( 1.9, 7.3)	48/ 68 ( 70.6)	2.1 ( 1.4, 3.3)	0.81 (0.53, 1.23)	0.3355	NE
	TLS risk category							
	low	9/ 14 ( 64.3)	2.8 ( 1.7, NE )	9/ 12 ( 75.0)	3.3 ( 1.5, 5.6)	0.76 (0.30, 1.92)	0.5598	0.2400
	medium	35/ 47 ( 74.5)	2.3 ( 1.3, 7.3)	34/ 53 ( 64.2)	2.1 ( 1.1, 7.4)	1.08 (0.67, 1.73)	0.7275	
high	2/ 5 ( 40.0)	18.4 ( 1.1, NE )	8/ 8 (100.0)	1.9 ( 1.3, 2.3)	0.14 (0.02, 1.19)	0.0413		
	CIRS-Score							
	<= 6	6/ 10 ( 60.0)	1.7 ( 1.1, NE )	10/ 16 ( 62.5)	1.9 ( 1.1, NE )	0.84 (0.30, 2.32)	0.7278	0.8512
> 6	40/ 56 ( 71.4)	2.7 ( 1.9, 6.6)	41/ 57 ( 71.9)	2.2 ( 1.4, 3.7)	0.91 (0.59, 1.41)	0.6982		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	29/ 41 ( 70.7)	2.9 ( 1.5, 9.4)	28/ 40 ( 70.0)	2.3 ( 1.8, 5.3)	0.94 (0.56, 1.59)	0.8322	0.7377
	>= 70 mL/min	16/ 24 ( 66.7)	2.3 ( 1.9, 18.4)	23/ 33 ( 69.7)	2.1 ( 1.1, 3.7)	0.84 (0.44, 1.58)	0.5905	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.4037
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.0, NE )	6/ 7 ( 85.7)	1.8 ( 1.3, 34.1)	0.26 (0.03, 2.15)	0.1764	
	Trisomy 12	6/ 7 ( 85.7)	3.8 ( 1.1, 14.4)	6/ 11 ( 54.5)	2.1 ( 1.3, NE )	1.79 (0.57, 5.57)	0.3097	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 ( 80.0)	2.9 ( 1.4, 18.4)	14/ 18 ( 77.8)	2.2 ( 1.4, 5.6)	0.78 (0.33, 1.87)	0.5854	
	Del (13q)	31/ 45 ( 68.9)	2.0 ( 1.5, 7.3)	25/ 37 ( 67.6)	2.3 ( 1.0, 4.9)	0.87 (0.51, 1.47)	0.6253	
	Serum beta2-microglobulin							0.7690
	<= 3.5 mg/L	26/ 37 ( 70.3)	2.9 ( 1.9, 12.3)	25/ 32 ( 78.1)	2.1 ( 1.1, 4.9)	0.80 (0.46, 1.39)	0.4539	
	> 3.5 mg/L	19/ 28 ( 67.9)	2.0 ( 1.1, 9.4)	26/ 39 ( 66.7)	1.9 ( 1.3, 3.3)	0.91 (0.50, 1.64)	0.7351	
	ECOG Performance Status							0.4502
	0	13/ 23 ( 56.5)	6.6 ( 1.4, NE )	22/ 38 ( 57.9)	3.0 ( 2.1, NE )	0.87 (0.44, 1.72)	0.6832	
	1	26/ 35 ( 74.3)	1.9 ( 1.3, 9.4)	18/ 24 ( 75.0)	1.9 ( 1.1, 7.4)	0.93 (0.51, 1.69)	0.8158	
	>=2	7/ 8 ( 87.5)	2.4 ( 1.1, 3.8)	11/ 11 (100.0)	1.0 ( 1.0, 2.1)	0.53 (0.20, 1.38)	0.2228	
	Binet Stage							0.5978
	Stage A	10/ 12 ( 83.3)	2.0 ( 1.4, 2.8)	14/ 19 ( 73.7)	3.0 ( 1.0, 34.1)	1.36 (0.59, 3.12)	0.4421	
	Stage B	15/ 22 ( 68.2)	2.0 ( 1.1, 6.6)	15/ 21 ( 71.4)	1.9 ( 1.0, 5.6)	0.95 (0.46, 1.94)	0.9023	
	Stage C	21/ 32 ( 65.6)	7.3 ( 1.7, 18.4)	22/ 33 ( 66.7)	2.1 ( 1.5, 3.7)	0.75 (0.41, 1.38)	0.3582	
	Region							0.0893
	Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	7/ 9 ( 77.8)	1.1 ( 1.0, 2.1)	0.09 (0.01, 0.78)	0.0080	
	Central and Eastern Europe	15/ 20 ( 75.0)	2.8 ( 1.1, 14.4)	19/ 27 ( 70.4)	1.2 ( 1.0, 4.9)	0.87 (0.44, 1.71)	0.7564	
Latin America	4/ 4 (100.0)	4.0 ( 1.1, 7.3)	2/ 3 ( 66.7)	8.4 ( 5.1, NE )	4.87 (0.53, 44.6)	0.1228		
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.2, NE )	7/ 8 ( 87.5)	2.4 ( 1.4, 34.1)	1.42 (0.35, 5.75)	0.6182		
Western Europe	23/ 32 ( 71.9)	2.1 ( 1.4, 9.4)	16/ 26 ( 61.5)	3.0 ( 1.9, NE )	1.33 (0.70, 2.52)	0.3803		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1372	
< 3 years	18/ 28 ( 64.3)	2.5 ( 1.7, NE )	25/ 35 ( 71.4)	1.4 ( 1.0, 2.1)	0.60 (0.33, 1.11)	0.1098		
>=3 and <6 years	12/ 16 ( 75.0)	2.8 ( 1.9, 9.4)	10/ 18 ( 55.6)	5.6 ( 1.9, NE )	1.70 (0.73, 3.94)	0.2174		
>= 6 years	16/ 22 ( 72.7)	2.5 ( 1.1, 13.6)	15/ 19 ( 78.9)	2.8 ( 2.1, 5.3)	0.87 (0.43, 1.78)	0.7030		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=66)	GC1b (N=73)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 50.0)	34 ( 46.6)
	Number of censored subjects, n (%)	33 ( 50.0)	39 ( 53.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.3 ( 2.0, 5.4)	3.5 ( 1.9, 4.8)
	Median (95% CI)	18.2 ( 5.4, NE )	34.6 ( 4.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	60.25 (47.84, 72.67)	57.69 (45.97, 69.40)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.94 (42.25, 67.63)	56.21 (44.44, 67.98)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	51.28 (38.45, 64.10)	53.17 (41.31, 65.03)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	47.61 (34.74, 60.48)	51.51 (39.58, 63.44)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.87 (31.01, 56.74)	51.51 (39.58, 63.44)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.013	
	95% CI	0.614, 1.671	
	p-value	0.9599	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.092	
	95% CI	0.676, 1.763	
	p-value	0.7173	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							
	< 75 years	18/ 45 ( 40.0)	NE (14.1, NE )	20/ 49 ( 40.8)	NE ( 7.7, NE )	0.98 (0.52, 1.86)	0.9577	0.5402
>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	3.9 ( 2.1, 7.7)	14/ 24 ( 58.3)	4.1 ( 1.8, NE )	1.30 (0.62, 2.71)	0.4866		
	Gender							
	male	20/ 40 ( 50.0)	18.2 ( 3.9, NE )	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 7.7, NE )	1.34 (0.72, 2.48)	0.3583	0.2761
female	13/ 26 ( 50.0)	25.6 ( 4.8, NE )	14/ 27 ( 51.9)	4.9 ( 2.0, NE )	0.77 (0.36, 1.64)	0.4991		
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 7.4, NE )	3/ 3 (100.0)	1.6 ( 1.0, 5.8)	0.00 (0.00, Inf)	0.0191	0.0383
no	32/ 62 ( 51.6)	18.2 ( 5.3, NE )	31/ 70 ( 44.3)	NE ( 5.2, NE )	1.22 (0.75, 2.00)	0.4247		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	15/ 28 ( 53.6)	15.5 ( 5.4, NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE (19.8, NE )	1.91 (0.85, 4.26)	0.1086	0.0958
no	18/ 38 ( 47.4)	22.9 ( 3.8, NE )	24/ 43 ( 55.8)	4.8 ( 3.8, NE )	0.80 (0.43, 1.47)	0.4681		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	14.1 ( 5.4, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.8, NE )	1.24 (0.33, 4.64)	0.7403	0.8694
no	29/ 57 ( 50.9)	22.9 ( 4.8, NE )	29/ 60 ( 48.3)	19.8 ( 4.8, NE )	1.07 (0.64, 1.78)	0.8070		
	Race Group 2							
	white	28/ 58 ( 48.3)	25.6 ( 5.4, NE )	32/ 68 ( 47.1)	34.6 ( 4.9, NE )	1.04 (0.63, 1.73)	0.8687	NE
	TLS risk category							
	low	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 5.6, NE )	8/ 12 ( 66.7)	4.9 ( 1.2, NE )	0.34 (0.11, 1.04)	0.0478	0.0969
	medium	27/ 47 ( 57.4)	14.1 ( 3.8, NE )	25/ 53 ( 47.2)	34.6 ( 4.7, NE )	1.26 (0.73, 2.18)	0.4001	
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.0, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.83 (0.17, 47.1)	0.4504		
	CIRS-Score							
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	7.4 ( 2.0, NE )	7/ 16 ( 43.8)	5.2 ( 1.9, NE )	0.83 (0.24, 2.85)	0.7663	0.6539
> 6	29/ 56 ( 51.8)	18.2 ( 5.4, NE )	27/ 57 ( 47.4)	34.6 ( 4.9, NE )	1.15 (0.68, 1.95)	0.5924		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	24/ 41 ( 58.5)	7.7 ( 4.7, NE )	20/ 40 ( 50.0)	5.8 ( 3.8, NE )	1.11 (0.61, 2.00)	0.7372	0.8070
	>= 70 mL/min	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 4.8, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 7.7, NE )	0.96 (0.42, 2.23)	0.9320	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3149
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	19.8 ( 3.8, NE )	0.40 (0.04, 3.63)	0.4006	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.0, NE )	6/ 11 ( 54.5)	3.5 ( 1.1, NE )	0.42 (0.08, 2.08)	0.2726	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	25.6 ( 2.3, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 3.9, NE )	1.55 (0.47, 5.09)	0.4697	
	Del (13q)	25/ 45 ( 55.6)	8.2 ( 4.8, NE )	18/ 37 ( 48.6)	15.0 ( 4.8, NE )	1.24 (0.68, 2.28)	0.4785	
	Serum beta2-microglobulin							0.2606
	<= 3.5 mg/L	17/ 37 ( 45.9)	NE ( 5.3, NE )	17/ 32 ( 53.1)	21.1 ( 4.6, NE )	0.85 (0.44, 1.68)	0.6476	
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	15.5 ( 3.9, NE )	15/ 39 ( 38.5)	NE ( 4.9, NE )	1.51 (0.74, 3.10)	0.2538	
	ECOG Performance Status							0.3089
	0	14/ 23 ( 60.9)	7.7 ( 3.3, NE )	24/ 38 ( 63.2)	4.8 ( 2.7, 15.0)	0.84 (0.43, 1.62)	0.5926	
	1	16/ 35 ( 45.7)	29.2 ( 5.6, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 7.7, NE )	1.54 (0.66, 3.60)	0.3153	
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	2.40 (0.40, 14.4)	0.3244	
	Binet Stage							0.7581
	Stage A	6/ 12 ( 50.0)	29.2 ( 5.6, NE )	10/ 19 ( 52.6)	34.6 ( 3.7, NE )	0.81 (0.29, 2.23)	0.6837	
	Stage B	10/ 22 ( 45.5)	18.2 ( 3.8, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 4.9, NE )	1.46 (0.57, 3.72)	0.4235	
	Stage C	17/ 32 ( 53.1)	15.5 ( 2.3, NE )	16/ 33 ( 48.5)	5.8 ( 3.5, NE )	1.06 (0.53, 2.10)	0.8725	
	Region							0.5357
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	7.4 ( 3.9, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	1.68 (0.42, 6.73)	0.4618	
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 5.4, NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE ( 5.8, NE )	1.02 (0.42, 2.46)	0.9621	
Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.8, 3.9)	0.40 (0.06, 2.47)	0.3091		
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE (25.6, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.09, 24.6)	0.7634		
Western Europe	17/ 32 ( 53.1)	5.6 ( 3.8, NE )	15/ 26 ( 57.7)	5.2 ( 3.1, NE )	1.03 (0.51, 2.06)	0.9287		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1225	
< 3 years	13/ 28 ( 46.4)	25.6 ( 5.4, NE )	11/ 35 ( 31.4)	NE (19.8, NE )	1.55 (0.69, 3.46)	0.2836		
>=3 and <6 years	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 5.3, NE )	12/ 18 ( 66.7)	4.7 ( 3.7, NE )	0.48 (0.18, 1.29)	0.1378		
>= 6 years	14/ 22 ( 63.6)	7.4 ( 2.3, 29.2)	10/ 19 ( 52.6)	24.8 ( 3.8, NE )	1.47 (0.65, 3.33)	0.3512		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=66)	GC1b (N=73)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	46 ( 69.7)	48 ( 65.8)
	Number of censored subjects, n (%)	20 ( 30.3)	25 ( 34.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.1 ( 1.0, 1.5)
	Median (95% CI)	2.8 ( 1.9, 8.2)	2.3 ( 1.8, 5.1)
	75%-ile (95% CI)	NE ( 8.2, NE )	NE ( 5.3, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	39.72 (27.57, 51.86)	34.08 (22.76, 45.41)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	32.81 (21.04, 44.58)	30.99 (19.91, 42.06)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	27.63 (16.35, 38.91)	30.99 (19.91, 42.06)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	25.79 (14.70, 36.87)	29.26 (18.30, 40.23)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	25.79 (14.70, 36.87)	29.26 (18.30, 40.23)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.064	
	95% CI	0.692, 1.637	
	p-value	0.7257	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.971		
95% CI	0.648, 1.456		
p-value	0.9051		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.5162
	< 75 years	31/ 45 ( 68.9)	2.8 ( 1.9, 6.6)	33/ 49 ( 67.3)	2.1 ( 1.3, 3.0)	0.88 (0.54, 1.44)	0.6291	
	>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	2.9 ( 1.3, 12.3)	15/ 24 ( 62.5)	4.2 ( 2.1, NE )	1.16 (0.56, 2.37)	0.6969	
	Gender							0.6715
	male	27/ 40 ( 67.5)	2.4 ( 1.5, 12.3)	31/ 46 ( 67.4)	2.1 ( 1.2, 3.7)	0.91 (0.54, 1.52)	0.7159	
	female	19/ 26 ( 73.1)	3.0 ( 1.9, 9.5)	17/ 27 ( 63.0)	3.3 ( 2.6, 8.4)	1.08 (0.56, 2.08)	0.7860	
	B-Symptom Fever							0.2838
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.7 ( 1.1, NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	3.43 (0.35, 34.0)	0.2654	
	no	43/ 62 ( 69.4)	2.9 ( 1.9, 8.2)	47/ 70 ( 67.1)	2.2 ( 1.5, 3.3)	0.93 (0.61, 1.40)	0.7317	
	B-Symptom Night Sweat							0.5333
	yes	22/ 28 ( 78.6)	2.0 ( 1.9, 2.9)	23/ 30 ( 76.7)	1.9 ( 1.0, 3.0)	0.84 (0.47, 1.51)	0.5864	
	no	24/ 38 ( 63.2)	3.8 ( 1.7, 15.4)	25/ 43 ( 58.1)	3.2 ( 2.1, NE )	1.07 (0.61, 1.88)	0.8112	
	B-Symptom Weight Loss							0.8867
	yes	8/ 9 ( 88.9)	2.1 ( 1.3, 3.8)	10/ 13 ( 76.9)	1.9 ( 1.0, 5.6)	0.94 (0.37, 2.39)	0.9422	
	no	38/ 57 ( 66.7)	2.9 ( 1.9, 9.5)	38/ 60 ( 63.3)	2.6 ( 2.0, 7.4)	1.00 (0.64, 1.56)	0.9915	
	Race Group 2							NE
	white	39/ 58 ( 67.2)	2.9 ( 1.9, 8.2)	45/ 68 ( 66.2)	2.1 ( 1.5, 3.7)	0.87 (0.57, 1.34)	0.5594	
	TLS risk category							0.3146
low	9/ 14 ( 64.3)	2.8 ( 1.7, NE )	9/ 12 ( 75.0)	3.3 ( 1.5, 5.6)	0.76 (0.30, 1.92)	0.5598		
medium	35/ 47 ( 74.5)	2.5 ( 1.5, 8.2)	32/ 53 ( 60.4)	2.6 ( 1.1, 20.1)	1.16 (0.72, 1.87)	0.5287		
high	2/ 5 ( 40.0)	18.4 ( 1.1, NE )	7/ 8 ( 87.5)	1.9 ( 1.3, 2.3)	0.21 (0.02, 1.74)	0.1124		
CIRS-Score							0.9107	
<= 6	6/ 10 ( 60.0)	1.7 ( 1.1, NE )	9/ 16 ( 56.3)	2.8 ( 1.1, NE )	1.02 (0.36, 2.87)	0.9819		
> 6	40/ 56 ( 71.4)	2.8 ( 1.9, 6.6)	39/ 57 ( 68.4)	2.2 ( 1.4, 5.1)	0.96 (0.62, 1.49)	0.8700		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4102	
< 70 mL/min	29/ 41 ( 70.7)	2.9 ( 1.5, 9.5)	25/ 40 ( 62.5)	2.8 ( 1.9, 8.4)	1.10 (0.65, 1.88)	0.7139		
>= 70 mL/min	16/ 24 ( 66.7)	2.5 ( 1.9, 18.4)	23/ 33 ( 69.7)	2.1 ( 1.1, 3.7)	0.79 (0.42, 1.50)	0.4765		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3188
	Del (11q)	1/ 4 (25.0)	NE (1.9, NE)	5/ 7 (71.4)	1.8 (1.3, NE)	0.23 (0.03, 1.96)	0.1413	
	Trisomy 12	6/ 7 (85.7)	3.8 (1.1, 14.4)	5/ 11 (45.5)	NE (1.3, NE)	2.18 (0.66, 7.18)	0.1881	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 10 (80.0)	2.9 (1.4, 18.4)	14/ 18 (77.8)	2.2 (1.4, 5.6)	0.78 (0.33, 1.87)	0.5854	
	Del (13q)	31/ 45 (68.9)	2.3 (1.7, 8.2)	24/ 37 (64.9)	2.8 (1.1, 7.4)	0.94 (0.55, 1.60)	0.8454	
	Serum beta2-microglobulin							0.7671
	<= 3.5 mg/L	26/ 37 (70.3)	2.9 (1.9, 12.3)	24/ 32 (75.0)	2.6 (1.5, 5.1)	0.86 (0.49, 1.50)	0.6217	
	> 3.5 mg/L	19/ 28 (67.9)	3.0 (1.3, 9.5)	24/ 39 (61.5)	2.1 (1.3, 7.4)	0.97 (0.53, 1.77)	0.9089	
	ECOG Performance Status							0.3408
	0	13/ 23 (56.5)	6.6 (1.4, NE)	21/ 38 (55.3)	3.3 (2.1, NE)	0.97 (0.48, 1.93)	0.9215	
	1	26/ 35 (74.3)	2.0 (1.5, 9.4)	16/ 24 (66.7)	1.9 (1.1, 8.4)	1.02 (0.54, 1.89)	0.9513	
	>=2	7/ 8 (87.5)	2.4 (1.1, 3.8)	11/ 11 (100.0)	1.0 (1.0, 2.1)	0.53 (0.20, 1.38)	0.2228	
	Binet Stage							0.5481
	Stage A	10/ 12 (83.3)	2.0 (1.4, 2.8)	13/ 19 (68.4)	3.0 (1.1, NE)	1.54 (0.66, 3.57)	0.3040	
	Stage B	15/ 22 (68.2)	2.5 (1.1, 6.6)	15/ 21 (71.4)	1.9 (1.0, 5.6)	0.88 (0.43, 1.80)	0.7477	
	Stage C	21/ 32 (65.6)	8.2 (1.7, 18.4)	20/ 33 (60.6)	2.2 (1.5, NE)	0.86 (0.47, 1.60)	0.6471	
	Region							0.0750
	Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 (16.7)	NE (NE, NE)	7/ 9 (77.8)	1.1 (1.0, 2.1)	0.09 (0.01, 0.78)	0.0080	
	Central and Eastern Europe	15/ 20 (75.0)	2.8 (1.1, 14.4)	19/ 27 (70.4)	2.1 (1.0, 5.6)	0.90 (0.46, 1.77)	0.8197	
Latin America	4/ 4 (100.0)	4.0 (1.1, 8.2)	2/ 3 (66.7)	8.4 (5.1, NE)	4.87 (0.53, 44.6)	0.1228		
US/Canada/Central America	3/ 4 (75.0)	1.8 (1.2, NE)	5/ 8 (62.5)	3.0 (1.4, NE)	1.91 (0.45, 8.08)	0.3735		
Western Europe	23/ 32 (71.9)	2.5 (1.7, 9.4)	15/ 26 (57.7)	3.0 (1.9, NE)	1.41 (0.73, 2.70)	0.3017		
Time from first diagnosis to randomisation							0.1318	
< 3 years	18/ 28 (64.3)	2.9 (1.9, NE)	24/ 35 (68.6)	1.5 (1.0, 2.8)	0.63 (0.34, 1.16)	0.1459		
>=3 and <6 years	12/ 16 (75.0)	2.8 (1.9, 9.4)	10/ 18 (55.6)	5.6 (1.9, NE)	1.70 (0.73, 3.94)	0.2174		
>= 6 years	16/ 22 (72.7)	2.5 (1.1, 14.4)	13/ 19 (68.4)	3.0 (2.1, 20.1)	1.17 (0.56, 2.44)	0.6772		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=66)	GC1b (N=73)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	32 ( 48.5)	33 ( 45.2)
	Number of censored subjects, n (%)	34 ( 51.5)	40 ( 54.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.3 ( 2.0, 5.6)	3.5 ( 1.9, 4.9)
	Median (95% CI)	22.9 ( 5.6, NE )	NE ( 5.2, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.98 (49.68, 74.28)	59.17 (47.52, 70.82)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	56.66 (44.03, 69.29)	56.17 (44.39, 67.95)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	53.01 (40.22, 65.80)	56.17 (44.39, 67.95)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	49.35 (36.48, 62.23)	54.47 (42.58, 66.35)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	45.62 (32.73, 58.52)	52.52 (40.47, 64.58)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.000	
	95% CI	0.601, 1.664	
	p-value	0.9996	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.086	
	95% CI	0.668, 1.767	
	p-value	0.7366	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GC1b (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							
	< 75 years	17/ 45 ( 37.8)	NE (15.5, NE )	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 8.6, NE )	0.96 (0.50, 1.85)	0.9116	0.4757
>= 75 years	15/ 21 ( 71.4)	3.9 ( 2.1, 7.7)	14/ 24 ( 58.3)	4.1 ( 1.8, NE )	1.38 (0.66, 2.91)	0.3928		
	Gender							
	male	20/ 40 ( 50.0)	18.2 ( 3.9, NE )	19/ 46 ( 41.3)	NE ( 8.6, NE )	1.42 (0.76, 2.66)	0.2738	0.1656
female	12/ 26 ( 46.2)	25.6 ( 5.3, NE )	14/ 27 ( 51.9)	4.9 ( 2.0, NE )	0.70 (0.32, 1.52)	0.3675		
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 7.4, NE )	3/ 3 (100.0)	1.6 ( 1.0, 5.8)	0.00 (0.00, Inf)	0.0191	0.0387
no	31/ 62 ( 50.0)	22.9 ( 5.4, NE )	30/ 70 ( 42.9)	NE ( 7.5, NE )	1.22 (0.74, 2.01)	0.4412		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	14/ 28 ( 50.0)	18.2 ( 5.6, NE )	10/ 30 ( 33.3)	NE (28.9, NE )	1.71 (0.76, 3.87)	0.1884	0.1727
no	18/ 38 ( 47.4)	22.9 ( 3.8, NE )	23/ 43 ( 53.5)	4.9 ( 3.8, NE )	0.84 (0.45, 1.55)	0.5718		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)	14.1 ( 5.4, NE )	5/ 13 ( 38.5)	NE ( 1.8, NE )	1.24 (0.33, 4.64)	0.7403	0.8737
no	28/ 57 ( 49.1)	25.6 ( 5.3, NE )	28/ 60 ( 46.7)	34.6 ( 4.9, NE )	1.06 (0.63, 1.79)	0.8193		
	Race Group 2							
	white	27/ 58 ( 46.6)	29.2 ( 5.6, NE )	31/ 68 ( 45.6)	NE ( 4.9, NE )	1.03 (0.61, 1.72)	0.9163	NE
	TLS risk category							
	low	4/ 14 ( 28.6)	NE (25.6, NE )	8/ 12 ( 66.7)	4.9 ( 1.2, NE )	0.27 (0.08, 0.89)	0.0216	0.0760
	medium	27/ 47 ( 57.4)	14.1 ( 3.8, NE )	25/ 53 ( 47.2)	34.6 ( 4.8, NE )	1.27 (0.74, 2.19)	0.3876	
high	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 2.0, NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
	CIRS-Score							
	<= 6	4/ 10 ( 40.0)	7.4 ( 2.0, NE )	7/ 16 ( 43.8)	5.2 ( 1.9, NE )	0.83 (0.24, 2.85)	0.7663	0.6554
> 6	28/ 56 ( 50.0)	22.9 ( 5.6, NE )	26/ 57 ( 45.6)	NE ( 5.8, NE )	1.15 (0.67, 1.96)	0.6051		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	24/ 41 ( 58.5)	7.7 ( 4.7, NE )	19/ 40 ( 47.5)	7.5 ( 3.8, NE )	1.17 (0.64, 2.14)	0.6046	0.5467
	>= 70 mL/min	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 8.2, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 8.6, NE )	0.84 (0.35, 2.00)	0.6888	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.3.3.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=66)		GClb (N=73)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.2, NE )	4/ 7 ( 57.1)	19.8 ( 3.8, NE )	0.40 (0.04, 3.63)	0.4006	0.3108	
	Trisomy 12	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.0, NE )	6/ 11 ( 54.5)	3.5 ( 1.1, NE )	0.42 (0.08, 2.08)	0.2726		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 10 ( 50.0)	25.6 ( 2.3, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 3.9, NE )	1.57 (0.48, 5.16)	0.4574		
	Del (13q)	24/ 45 ( 53.3)	14.1 ( 5.3, NE )	17/ 37 ( 45.9)	34.6 ( 4.9, NE )	1.25 (0.67, 2.33)	0.4741		
	Serum beta2-microglobulin								0.1702
	<= 3.5 mg/L	16/ 37 ( 43.2)	NE ( 7.7, NE )	17/ 32 ( 53.1)	8.6 ( 4.6, NE )	0.80 (0.41, 1.59)	0.5251		
	> 3.5 mg/L	15/ 28 ( 53.6)	15.5 ( 3.9, NE )	14/ 39 ( 35.9)	NE ( 4.9, NE )	1.61 (0.78, 3.34)	0.1943		
	ECOG Performance Status								0.3935
	0	14/ 23 ( 60.9)	7.7 ( 3.3, NE )	23/ 38 ( 60.5)	4.8 ( 2.7, 34.6)	0.88 (0.45, 1.71)	0.7060		
	1	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 7.4, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 8.6, NE )	1.43 (0.61, 3.39)	0.4076		
	>=2	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.4, NE )	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	2.40 (0.40, 14.4)	0.3244		
	Binet Stage								0.5675
	Stage A	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 8.2, NE )	10/ 19 ( 52.6)	34.6 ( 3.7, NE )	0.65 (0.22, 1.91)	0.4286		
	Stage B	10/ 22 ( 45.5)	18.2 ( 3.8, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 7.5, NE )	1.47 (0.58, 3.73)	0.4184		
	Stage C	17/ 32 ( 53.1)	15.5 ( 2.3, NE )	15/ 33 ( 45.5)	5.8 ( 3.5, NE )	1.13 (0.56, 2.26)	0.7386		
	Region								0.5562
	Australia/New Zealand/Asia	4/ 6 ( 66.7)	7.4 ( 3.9, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	1.68 (0.42, 6.73)	0.4618		
	Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 5.4, NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE ( 5.8, NE )	1.02 (0.42, 2.46)	0.9621		
	Latin America	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.8, 3.9)	0.40 (0.06, 2.47)	0.3091		
	US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)	NE (25.6, NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1.53 (0.09, 24.6)	0.7634		
Western Europe	16/ 32 ( 50.0)	7.7 ( 3.8, NE )	14/ 26 ( 53.8)	7.5 ( 3.1, NE )	1.01 (0.49, 2.07)	0.9716			
Time from first diagnosis to randomisation								0.1357	
< 3 years	12/ 28 ( 42.9)	NE ( 5.6, NE )	11/ 35 ( 31.4)	NE (28.9, NE )	1.41 (0.62, 3.20)	0.4107			
>=3 and <6 years	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 5.3, NE )	12/ 18 ( 66.7)	4.9 ( 3.7, NE )	0.49 (0.18, 1.31)	0.1453			
>= 6 years	14/ 22 ( 63.6)	7.4 ( 2.3, 29.2)	9/ 19 ( 47.4)	34.6 ( 3.8, NE )	1.60 (0.69, 3.72)	0.2676			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=70)			GC1b (N=77)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
Subjects with events	11 (15.7)	57 (81.4)	68 (97.1)	18 (23.4)	59 (76.6)	77 (100.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	8 (11.4)	41 (58.6)	49 (70.0)	12 (15.6)	41 (53.2)	53 (68.8)
NEUTROPENIA	3 (4.3)	37 (52.9)	40 (57.1)	12 (15.6)	33 (42.9)	45 (58.4)
THROMBOCYTOPENIA	7 (10.0)	13 (18.6)	20 (28.6)	3 (3.9)	11 (14.3)	14 (18.2)
ANAEMIA	7 (10.0)	4 (5.7)	11 (15.7)	7 (9.1)	5 (6.5)	12 (15.6)
LEUKOPENIA	3 (4.3)	2 (2.9)	5 (7.1)	2 (2.6)	5 (6.5)	7 (9.1)
LYMPHOPENIA	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	3 (3.9)	4 (5.2)
FEBRILE NEUTROPENIA	0	3 (4.3)	3 (4.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
GRANULOCYTOPENIA	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	2 (2.9)	0	2 (2.9)	0	0	0
AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
SPLENIC INFARCTION	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	36 (51.4)	4 (5.7)	41 (58.6)	34 (44.2)	1 (1.3)	35 (45.5)
DIARRHOEA	16 (22.9)	3 (4.3)	19 (27.1)	10 (13.0)	0	10 (13.0)
NAUSEA	12 (17.1)	0	12 (17.1)	17 (22.1)	0	17 (22.1)
CONSTIPATION	9 (12.9)	0	10 (14.3)	6 (7.8)	0	6 (7.8)
VOMITING	10 (14.3)	0	10 (14.3)	5 (6.5)	0	5 (6.5)
ABDOMINAL PAIN	3 (4.3)	0	3 (4.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.9)
ABDOMINAL PAIN UPPER	4 (5.7)	0	4 (5.7)	2 (2.6)	0	2 (2.6)
ABDOMINAL DISTENSION	4 (5.7)	0	4 (5.7)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
FLATULENCE	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.6)	0	2 (2.6)
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	2 (2.9)	0	2 (2.9)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
SWOLLEN TONGUE	2 (2.9)	0	2 (2.9)	0	0	0
DRY MOUTH	0	0	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)
DYSPEPSIA	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
LINGUAL HERNIA	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
TOOTHACHE	0	0	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)
APHTHOUS ULCER	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
ASCITES	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
CHRONIC GASTRITIS	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
DENTAL CARIES	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
DYSPHAGIA	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
LARGE INTESTINE POLYP	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
MOUTH SWELLING	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
CESOPHAGEAL PAIN	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
CESOPHAGEAL SPASM	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
UMBILICAL HERNIA	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	29 (41.4)	12 (17.1)	41 (58.6)	26 (33.8)	9 (11.7)	35 (45.5)
PNEUMONIA	2 (2.9)	3 (4.3)	5 (7.1)	2 (2.6)	3 (3.9)	5 (6.5)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (4.3)	1 (1.4)	4 (5.7)	7 (9.1)	1 (1.3)	8 (10.4)
URINARY TRACT INFECTION	5 (7.1)	0	5 (7.1)	2 (2.6)	0	2 (2.6)
NASOPHARYNGITIS	7 (10.0)	0	7 (10.0)	0	0	0
BRONCHITIS	5 (7.1)	0	5 (7.1)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
SKIN INFECTION	0	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (6.5)	0	5 (6.5)
INFLUENZA	2 (2.9)	0	2 (2.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.9)
RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (4.3)	0	3 (4.3)	2 (2.6)	0	2 (2.6)
SEPSIS	0	3 (4.3)	3 (4.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
SINUSITIS	2 (2.9)	0	2 (2.9)	3 (3.9)	0	3 (3.9)
HERPES ZOSTER	3 (4.3)	0	3 (4.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	2 (2.9)	0	2 (2.9)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
CYSTITIS	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.6)	0	2 (2.6)
DIVERTICULITIS	2 (2.9)	0	2 (2.9)	0	0	0
GASTROENTERITIS	2 (2.9)	0	2 (2.9)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
INFECTIO	3 (4.3)	0	3 (4.3)	0	0	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=70)			GC1b (N=77)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
MUCOSAL INFECTION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
RHINITIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
CANDIDA INFECTION	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
CONJUNCTIVITIS	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	0	0	0
ERISIPELAS	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
GINGIVAL ABSCESS	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HERPES VIRUS INFECTION	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	0	0	0
LOCALISED INFECTION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ORAL CANDIDIASIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
ORAL HERPES	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	0	0	0
TONSILLITIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
ACUTE SINUSITIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
ANAL FUNGAL INFECTION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
ATYPICAL PNEUMONIA	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
CELLULITIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
EMERITIS INFECTION	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
FUNGAL SKIN INFECTION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
FURUNCLE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
GASTROINTESTINAL INFECTION	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
GENITAL HERPES	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
GENITAL HERPES SIMPLEX	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
GINGIVITIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
HAEMOPHILUS INFECTION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
HEPATITIS E	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
INFECTED SKIN ULCER	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
INFECTIOUS PLEURAL EFFUSION	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
LARYNGITIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
NEUTROGENIC INFECTION	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ORAL FUNGAL INFECTION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PHARYNGITIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PNEUMONIA HAEMOPHILUS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
SEPTIC SHOCK	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
TOOTH ABSCESS	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
UROSEPSIS	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
VAGINAL INFECTION	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	27 ( 38.6)	6 ( 8.6)	33 ( 47.1)	35 ( 45.5)	11 ( 14.3)	46 ( 59.7)
INFUSION RELATED REACTION	25 ( 35.7)	6 ( 8.6)	31 ( 44.3)	37 ( 48.1)	6 ( 7.8)	43 ( 55.8)
FALL	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
CONTUSION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
LIMB INJURY	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)	2 ( 2.6)
CHILBLAINS	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
EYE CONTUSION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
HAND FRACTURE	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
OVERDOSE	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
PELVIC FRACTURE	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
SKIN INJURY	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
SUBCUTANEOUS HAEMATOMA	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
TONGUE INJURY	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
TRAUMATIC HAEMATOMA	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
VASOPLEGIA SYNDROME	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	30 ( 42.9)	4 ( 5.7)	34 ( 48.6)	33 ( 42.9)	2 ( 2.6)	35 ( 45.5)
PYREXIA	15 ( 21.4)	0	15 ( 21.4)	7 ( 9.1)	0	7 ( 9.1)
FATIGUE	8 ( 11.4)	0	8 ( 11.4)	9 ( 11.7)	2 ( 2.6)	11 ( 14.3)
ASTHENIA	2 ( 2.9)	3 ( 4.3)	6 ( 8.6)	6 ( 7.8)	0	6 ( 7.8)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. MedDRA v22.0 coding dictionary applied. Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.1.3  
 Protocol: BO25323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=70)			GC1b (N=77)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
CHILLS	5 ( 7.1)	0	5 ( 7.1)	6 ( 7.8)	0	6 ( 7.8)
OEDEMA PERIPHERAL	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	7 ( 9.1)	0	7 ( 9.1)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
OEDEMA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	4 ( 5.2)	0	4 ( 5.2)
CHEST DISCOMFORT	0	0	0	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
CHEST PAIN	0	0	0	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
HYPERTHERMIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
MUCOSAL INFLAMMATION	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	0	0	0
PAIN	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	0	0	0
FACIAL PAIN	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
FEELING COLD	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
FEELING HOT	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
MALAISE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PERIPHERAL SWELLING	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	21 ( 30.0)	2 ( 2.9)	23 ( 32.9)	25 ( 32.5)	3 ( 3.9)	28 ( 36.4)
BACK PAIN	8 ( 11.4)	0	8 ( 11.4)	7 ( 9.1)	0	7 ( 9.1)
ARTHRALGIA	3 ( 4.3)	1 ( 1.4)	4 ( 5.7)	7 ( 9.1)	1 ( 1.3)	8 ( 10.4)
MUSCLE SPASMS	4 ( 5.7)	0	4 ( 5.7)	7 ( 9.1)	0	7 ( 9.1)
PAIN IN EXTREMITY	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	4 ( 5.2)	0	4 ( 5.2)
MYALGIA	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
GOUTY ARTHRITIS	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
BONE PAIN	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
MUSCULOSKELETAL PAIN	2 ( 2.9)	1 ( 1.4)	3 ( 4.3)	0	0	0
OSTEOARTHRITIS	0	0	0	4 ( 5.2)	0	4 ( 5.2)
NECK PAIN	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	0	0	0
FLANK PAIN	0	0	0	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	0	0	0	0	2 ( 2.6)	2 ( 2.6)
BACK DISORDER	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
DIASTASIS RECTI ABDOMINIS	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
DUPUYTREN'S CONTRACTION	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
LIMB DISCOMFORT	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
SPINAL PAIN	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
TORTICOLLIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
INVESTIGATIONS	9 ( 12.9)	12 ( 17.1)	21 ( 30.0)	18 ( 23.4)	11 ( 14.3)	29 ( 37.7)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	0	5 ( 7.1)	5 ( 7.1)	0	3 ( 3.9)	3 ( 3.9)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	2 ( 2.9)	1 ( 1.4)	3 ( 4.3)	8 ( 10.4)	2 ( 2.6)	10 ( 13.0)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	4 ( 5.2)	3 ( 3.9)	7 ( 9.1)
BLOOD CREATININE INCREASED	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	4 ( 5.2)	0	4 ( 5.2)
PLATELET COUNT DECREASED	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)	2 ( 2.6)
HEPATIC ENZYME INCREASED	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	3 ( 4.3)	0	0	0
WEIGHT INCREASED	0	0	0	2 ( 2.6)	1 ( 1.3)	3 ( 3.9)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)	2 ( 2.6)
BLOOD POTASSIUM INCREASED	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
BLOOD URIC ACID INCREASED	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
C-REACTIVE PROTEIN INCREASED	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
TRANSAMINASES INCREASED	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
BIOPSY SALIVARY GLAND NORMAL	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
BLOOD CREATINE INCREASED	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
BLOOD FIBRINOGEN DECREASED	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
BLOOD IRON DECREASED	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
BLOOD MAGNESIUM DECREASED	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
BLOOD PHOSPHORUS INCREASED	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
CARBON DIOXIDE DECREASED	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
CARDIAC MURMUR	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=70)			GC1b (N=77)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
GLOMERULAR FILTRATION RATE DECREASED	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
HAEMOGLOBIN DECREASED	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
INFLUENZA A VIRUS TEST POSITIVE	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
LIVER FUNCTION TEST INCREASED	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
MEAN CELL VOLUME INCREASED	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
WEIGHT DECREASED	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	21 ( 30.0)	5 ( 7.1)	26 ( 37.1)	18 ( 23.4)	0	18 ( 23.4)
COUGH	15 ( 21.4)	0	15 ( 21.4)	9 ( 11.7)	0	9 ( 11.7)
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
RHINORRHOEA	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
DYSPNOEA	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
EPISTAXIS	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
PRODUCTIVE COUGH	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ACUTE PULMONARY OEDEMA	2 ( 2.9)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
CATARRH	0	0	2 ( 2.9)	0	0	0
DYSPHONIA	0	0	0	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
NASAL CONGESTION	0	0	0	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
ASTHMA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
BRONCHOPNEUMOPATHY	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
BRONCHOSPASM	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
BRONCHOSTENOSIS	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
DYSPNOEA EXERTIONAL	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
LARYNGEAL OEDEMA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PLEURAL EFFUSION	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
PNEUMONITIS	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
PULMONARY CONGESTION	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
PULMONARY EMBOLISM	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
PULMONARY HYPERTENSION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
REFLUX LARYNGITIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
RHINITIS ALLERGIC	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
WHEEZING	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	22 ( 31.4)	2 ( 2.9)	24 ( 34.3)	23 ( 29.9)	4 ( 5.2)	27 ( 35.1)
HEADACHE	6 ( 8.6)	0	6 ( 8.6)	9 ( 11.7)	0	9 ( 11.7)
DIZZINESS	4 ( 5.7)	0	4 ( 5.7)	7 ( 9.1)	0	7 ( 9.1)
SYNCOPE	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	3 ( 3.9)	4 ( 5.2)
PARAESTHESIA	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
RADICULOPATHY	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
TREMOR	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	0	0	0
CEREBRAL ISCHAEMIA	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	0	0	0
DYSGEUSIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HYPOAESTHESIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
MEMORY IMPAIRMENT	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	0	0	0
NEUROPATHY PERIPHERAL	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
RESTLESS LEGS SYNDROME	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
CEREBRAL INFARCTION	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
COGNITIVE DISORDER	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HYFOTONIA	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
LETHARGY	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
MIGRAINE	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
NEURODEGENERATIVE DISORDER	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
POLYNEUROPATHY	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
POOR QUALITY SLEEP	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
PRESYNCOPE	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
SCIATICA	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=70)			GC1b (N=77)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
SOMNOLENCE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
TASTE DISORDER	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	25 ( 35.7)	2 ( 2.9)	27 ( 38.6)	15 ( 19.5)	2 ( 2.6)	17 ( 22.1)
PRURITUS	7 ( 10.0)	0	7 ( 10.0)	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
RASH	6 ( 8.6)	0	6 ( 8.6)	4 ( 5.2)	0	4 ( 5.2)
RASH MACULO-PAPULAR	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.6)	2 ( 2.6)
DRY SKIN	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
HYPERHIDROSIS	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
ACTINIC KERATOSIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
SKIN ULCER	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ALOPECIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ONYCHOCLASIS	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	0	0	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
SKIN LESION	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
URTICARIA	0	0	0	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
DECUBITUS ULCER	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
DERMATITIS ALLERGIC	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
ECZEMA	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ECZEMA NUMMULAR	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ERYTHEMA	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HYPERKERATOSIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PAPULE	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
PARAFSORIASIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PITYRIASIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PRECANCEROUS SKIN LESION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PSORIASIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
RASH PRURITIC	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
ROSACEA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
SKIN TOXICITY	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	6 ( 8.6)	5 ( 7.1)	11 ( 15.7)	11 ( 14.3)	7 ( 9.1)	18 ( 23.4)
DECREASED APPETITE	4 ( 5.7)	0	4 ( 5.7)	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
HYPERGLYCAEMIA	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)	2 ( 2.6)
HYPERKALAEMIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
HYPERURICAEMIA	0	0	0	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
HYPOKALAEMIA	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
TUMOUR LYSIS SYNDROME	0	0	0	0	3 ( 3.9)	3 ( 3.9)
HYPERPHOSPHATAEMIA	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
IRON DEFICIENCY	0	0	0	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
DEHYDRATION	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
DIABETES MELLITUS	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
FLUID OVERLOAD	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HYPOCALCAEMIA	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
HYPOGLYCAEMIA	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
HYPONATRAEMIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
HYPOPHOSPHATAEMIA	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
INCREASED APPETITE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
VITAMIN D DEFICIENCY	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	5 ( 7.1)	8 ( 11.4)	14 ( 20.0)	8 ( 10.4)	4 ( 5.2)	12 ( 15.6)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
BASAL CELL CARCINOMA	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
MALIGNANT MELANOMA IN SITU	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)	2 ( 2.6)
MALIGNANT MELANOMA	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
ADENOCARCINOMA OF COLON	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
BENIGN NEOPLASM OF SKIN	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
BLADDER CANCER	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=70)			GC1b (N=77)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
BLADDER CANCER RECURRENT	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
BLADDER NEOPLASM	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
BOWEN'S DISEASE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
CONJUNCTIVAL MELANOMA	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
DYSPLASTIC NAEVUS	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HEPATOCELLULAR CARCINOMA	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
INVASIVE BREAST CARCINOMA	0	0	1 ( 1.4)	0	0	0
INVASIVE DUCTAL BREAST CARCINOMA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
LUNG ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
NEOPLASM SKIN	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
PENILE CANCER	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
PROSTATE CANCER	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
SKIN SQUAMOUS CELL CARCINOMA METASTATIC	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
VASCULAR DISORDERS	7 ( 10.0)	6 ( 8.6)	13 ( 18.6)	13 ( 16.9)	1 ( 1.3)	14 ( 18.2)
HYPERTENSION	0	3 ( 4.3)	3 ( 4.3)	6 ( 7.8)	0	6 ( 7.8)
HYPOTENSION	4 ( 5.7)	1 ( 1.4)	5 ( 7.1)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
AORTIC STENOSIS	0	2 ( 2.9)	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HAEMATOMA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HOT FLUSH	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
DEEP VEIN THROMBOSIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
FLUSHING	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
CARDIAC DISORDERS	1 ( 1.4)	4 ( 5.7)	5 ( 7.1)	2 ( 2.6)	3 ( 3.9)	5 ( 6.5)
ATRIAL FIBRILLATION	0	2 ( 2.9)	2 ( 2.9)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
CARDIOVASCULAR DISORDER	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
MYOCARDIAL INFARCTION	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
ANGINA PECTORIS	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ANGINA UNSTABLE	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
ARRHYTHMIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
BRADYCARDIA	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
CARDIAC FAILURE	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
MITRAL VALVE INCOMPETENCE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
TACHYCARDIA	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
TRICUSPID VALVE INCOMPETENCE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
VENTRICULAR FIBRILLATION	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
PSYCHIATRIC DISORDERS	7 ( 10.0)	1 ( 1.4)	9 ( 12.9)	4 ( 5.2)	0	4 ( 5.2)
DEPRESSION	4 ( 5.7)	0	4 ( 5.7)	0	0	0
INSOMNIA	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ANXIETY	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
RESTLESSNESS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
ADJUSTMENT DISORDER WITH DEPRESSED MOOD	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
DELIRIUM	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
EUPHORIC MOOD	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
SLEEP DISORDER	0	0	1 ( 1.4)	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	8 ( 10.4)	0	8 ( 10.4)
DYSURIA	0	0	0	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
POLLAKIURIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
BLADDER DISCOMFORT	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
BLADDER PAIN	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
CHRONIC KIDNEY DISEASE	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HAEMATURIA	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=70)			GC1b (N=77)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
RENAL FAILURE	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
RENAL IMPAIRMENT	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
URINARY INCONTINENCE	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	3 ( 4.3)	2 ( 2.9)	5 ( 7.1)	4 ( 5.2)	0	4 ( 5.2)
CYTOKINE RELEASE SYNDROME	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	3 ( 4.3)	0	0	0
HYPERSENSITIVITY	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
HYPOGAMMAGLOBULINAEMIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
SEASONAL ALLERGY	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
EYE DISORDERS	6 ( 8.6)	0	6 ( 8.6)	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
EYE IRRITATION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
GLAUCOMA	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
MACULAR FIBROSIS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
VISUAL ACUITY REDUCED	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
VISUAL IMPAIRMENT	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
VITREOUS HAEMORRHAGE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	3 ( 4.3)	0	3 ( 4.3)	3 ( 3.9)	0	3 ( 3.9)
GYNAECOMASTIA	0	0	0	2 ( 2.6)	0	2 ( 2.6)
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
ERECTILE DYSFUNCTION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
TESTICULAR SWELLING	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
VULVOVAGINAL BURNING SENSATION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
VULVOVAGINAL PRURITUS	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
HEPATOBIILIARY DISORDERS	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	2 ( 2.6)	1 ( 1.3)	3 ( 3.9)
HEPATOCELLULAR INJURY	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
HYPERBILIRUBINAEMIA	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HEPATITIS TOXIC	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	2 ( 2.9)	1 ( 1.4)	3 ( 4.3)	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)	2 ( 2.6)
AORTIC VALVE REPLACEMENT	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
CATARACT OPERATION	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
LIPOMA EXCISION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PAIN MANAGEMENT	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
SKIN NEOPLASM EXCISION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)	2 ( 2.6)
VERTIGO	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)	2 ( 2.6)
EAR HAEMORRHAGE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
PRODUCT ISSUES	2 ( 2.9)	0	2 ( 2.9)	0	0	0
DEVICE OCCLUSION	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
NEEDLE ISSUE	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0	0
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
GILBERT'S SYNDROME	0	0	0	0	1 ( 1.3)	1 ( 1.3)
ENDOCRINE DISORDERS	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)
HYPOGONADISM	0	0	0	1 ( 1.3)	0	1 ( 1.3)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. MedDRA v22.0 coding dictionary applied. Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	68 ( 97.1)	77 (100.0)
Number of censored subjects, n (%)	2 ( 2.9)	0 ( 0.0)
Odds Ratio	0.177	
95% CI	0.008, 3.747	
P-value	0.2660	
Relative Risk	0.971	
95% CI	0.933, 1.011	
P-value	0.1573	
Risk Difference	-0.029	
95% CI	-0.068, 0.010	
P-value	0.1513	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.0, 0.8)	0.1 ( 0.0, 0.3)
Hazard Ratio	0.899	
95% CI	0.640, 1.264	
p-value	0.4863	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	46/ 48 ( 95.8)		50/ 50 (100.0)		0.96 ( 0.90, 1.02)	0.1573	NE
>= 75 years	22/ 22 (100.0)		27/ 27 (100.0)		NE		
Gender							
male	40/ 42 ( 95.2)		48/ 48 (100.0)		0.95 ( 0.89, 1.02)	0.1573	NE
female	28/ 28 (100.0)		29/ 29 (100.0)		NE		
B-Symptom Fever							
yes	4/ 4 (100.0)		4/ 4 (100.0)		NE		NE
no	64/ 66 ( 97.0)		73/ 73 (100.0)		0.97 ( 0.93, 1.01)	0.1573	
B-Symptom Night Sweat							
yes	27/ 28 ( 96.4)		31/ 31 (100.0)		0.96 ( 0.90, 1.04)	0.3173	0.7740
no	41/ 42 ( 97.6)		46/ 46 (100.0)		0.98 ( 0.93, 1.02)	0.3173	
B-Symptom Weight Loss							
yes	9/ 9 (100.0)		14/ 14 (100.0)		NE		NE
no	59/ 61 ( 96.7)		63/ 63 (100.0)		0.97 ( 0.92, 1.01)	0.1573	
Race Group 2							
white	58/ 60 ( 96.7)		71/ 71 (100.0)		0.97 ( 0.92, 1.01)	0.1573	NE
TLS risk category							
low	14/ 15 ( 93.3)		12/ 12 (100.0)		0.93 ( 0.82, 1.07)	0.3174	0.4093
medium	50/ 50 (100.0)		57/ 57 (100.0)		NE		
high	4/ 5 ( 80.0)		8/ 8 (100.0)		0.80 ( 0.52, 1.24)	0.3183	
CIRS-Score							
<= 6	10/ 11 ( 90.9)		16/ 16 (100.0)		0.91 ( 0.75, 1.10)	0.3175	0.2973
> 6	58/ 59 ( 98.3)		61/ 61 (100.0)		0.98 ( 0.95, 1.02)	0.3173	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	41/ 43 ( 95.3)		43/ 43 (100.0)		0.95 ( 0.89, 1.02)	0.1573	NE
>= 70 mL/min	26/ 26 (100.0)		34/ 34 (100.0)		NE		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	4/ 4 (100.0)		7/ 7 (100.0)		NE		NE
Trisomy 12	8/ 8 (100.0)		12/ 12 (100.0)		NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	12/ 12 (100.0)		18/ 18 (100.0)		NE		
Del (13q)	44/ 46 ( 95.7)		40/ 40 (100.0)		0.96 ( 0.90, 1.02)	0.1573	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	40/	41 ( 97.6)	33/	33 (100.0)	0.98 ( 0.93, 1.02)	0.3173	0.7789
> 3.5 mg/L	27/	28 ( 96.4)	41/	41 (100.0)	0.96 ( 0.90, 1.04)	0.3173	
ECOG Performance Status							
0	26/	26 (100.0)	40/	40 (100.0)	NE		NE
1	34/	36 ( 94.4)	24/	24 (100.0)	0.94 ( 0.87, 1.02)	0.1574	
>=2	8/	8 (100.0)	13/	13 (100.0)	NE		
Binet Stage							
Stage A	13/	14 ( 92.9)	20/	20 (100.0)	0.93 ( 0.80, 1.07)	0.3174	0.7150
Stage B	22/	23 ( 95.7)	21/	21 (100.0)	0.96 ( 0.88, 1.04)	0.3174	
Stage C	33/	33 (100.0)	36/	36 (100.0)	NE		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	6/	6 (100.0)	9/	9 (100.0)	NE		NE
Central and Eastern Europe	18/	20 ( 90.0)	27/	27 (100.0)	0.90 ( 0.78, 1.04)	0.1575	
Latin America	4/	4 (100.0)	3/	3 (100.0)	NE		
US/Canada/Central America	4/	4 (100.0)	9/	9 (100.0)	NE		
Western Europe	36/	36 (100.0)	29/	29 (100.0)	NE		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	28/	30 ( 93.3)	36/	36 (100.0)	0.93 ( 0.85, 1.03)	0.1574	NE
>=3 and <6 years	17/	17 (100.0)	20/	20 (100.0)	NE		
>= 6 years	23/	23 (100.0)	20/	20 (100.0)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 48.6)	31 ( 40.3)
Number of censored subjects, n (%)	36 ( 51.4)	46 ( 59.7)
Odds Ratio	1.401	
95% CI	0.729, 2.694	
P-value	0.3115	
Relative Risk	1.206	
95% CI	0.839, 1.735	
P-value	0.3116	
Risk Difference	0.083	
95% CI	-0.077, 0.243	
P-value	0.3096	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	9.5 ( 0.7, 14.2)	1.7 ( 0.1, 13.8)
Median (95% CI)	15.9 (13.4, 19.3)	23.4 (13.8, 32.1)
75%-ile (95% CI)	26.5 (16.2, 28.5)	32.1 (23.4, 46.0)
Hazard Ratio	1.103	
95% CI	0.665, 1.829	
p-value	0.6734	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	21/	48 ( 43.8)	21/	50 ( 42.0)	1.04 ( 0.66, 1.65)	0.8611	0.2689
>= 75 years	13/	22 ( 59.1)	10/	27 ( 37.0)	1.60 ( 0.87, 2.91)	0.1285	
Gender							
male	21/	42 ( 50.0)	19/	48 ( 39.6)	1.26 ( 0.80, 2.01)	0.3218	0.7562
female	13/	28 ( 46.4)	12/	29 ( 41.4)	1.12 ( 0.62, 2.02)	0.7012	
B-Symptom Fever							
yes	2/	4 ( 50.0)	2/	4 ( 50.0)	1.00 ( 0.25, 4.00)	1.0000	0.7856
no	32/	66 ( 48.5)	29/	73 ( 39.7)	1.22 ( 0.84, 1.78)	0.2995	
B-Symptom Night Sweat							
yes	15/	28 ( 53.6)	11/	31 ( 35.5)	1.51 ( 0.84, 2.71)	0.1688	0.3310
no	19/	42 ( 45.2)	20/	46 ( 43.5)	1.04 ( 0.65, 1.66)	0.8681	
B-Symptom Weight Loss							
yes	6/	9 ( 66.7)	5/	14 ( 35.7)	1.87 ( 0.81, 4.33)	0.1458	0.2755
no	28/	61 ( 45.9)	26/	63 ( 41.3)	1.11 ( 0.74, 1.66)	0.6034	
Race Group 2							
white	29/	60 ( 48.3)	29/	71 ( 40.8)	1.18 ( 0.81, 1.74)	0.3892	NE
TLS risk category							
low	8/	15 ( 53.3)	4/	12 ( 33.3)	1.60 ( 0.63, 4.05)	0.3218	0.5996
medium	25/	50 ( 50.0)	24/	57 ( 42.1)	1.19 ( 0.79, 1.79)	0.4133	
high	1/	5 ( 20.0)	3/	8 ( 37.5)	0.53 ( 0.07, 3.82)	0.5313	
CIRS-Score							
<= 6	5/	11 ( 45.5)	9/	16 ( 56.3)	0.81 ( 0.37, 1.76)	0.5915	0.2470
> 6	29/	59 ( 49.2)	22/	61 ( 36.1)	1.36 ( 0.89, 2.08)	0.1515	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	23/	43 ( 53.5)	17/	43 ( 39.5)	1.35 ( 0.85, 2.15)	0.2006	0.4776
>= 70 mL/min	11/	26 ( 42.3)	14/	34 ( 41.2)	1.03 ( 0.56, 1.88)	0.9297	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	2/	4 ( 50.0)	3/	7 ( 42.9)	1.17 ( 0.32, 4.28)	0.8163	0.7765
Trisomy 12	5/	8 ( 62.5)	4/	12 ( 33.3)	1.88 ( 0.72, 4.91)	0.2010	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/	12 ( 41.7)	6/	18 ( 33.3)	1.25 ( 0.49, 3.19)	0.6401	
Del (13q)	22/	46 ( 47.8)	18/	40 ( 45.0)	1.06 ( 0.67, 1.68)	0.7937	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	17/ 41 ( 41.5)		8/ 33 ( 24.2)		1.71 ( 0.85, 3.46)	0.1353	0.2979
> 3.5 mg/L	16/ 28 ( 57.1)		21/ 41 ( 51.2)		1.12 ( 0.72, 1.73)	0.6246	
ECOG Performance Status							
0	16/ 26 ( 61.5)		12/ 40 ( 30.0)		2.05 ( 1.17, 3.60)	0.0123	0.0320
1	14/ 36 ( 38.9)		13/ 24 ( 54.2)		0.72 ( 0.41, 1.25)	0.2382	
>=2	4/ 8 ( 50.0)		6/ 13 ( 46.2)		1.08 ( 0.44, 2.69)	0.8629	
Binet Stage							
Stage A	7/ 14 ( 50.0)		7/ 20 ( 35.0)		1.43 ( 0.65, 3.16)	0.3789	0.6885
Stage B	8/ 23 ( 34.8)		8/ 21 ( 38.1)		0.91 ( 0.42, 1.99)	0.8195	
Stage C	19/ 33 ( 57.6)		16/ 36 ( 44.4)		1.30 ( 0.81, 2.07)	0.2785	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)		4/ 9 ( 44.4)		1.88 ( 0.83, 4.23)	0.1298	0.7007
Central and Eastern Europe	9/ 20 ( 45.0)		9/ 27 ( 33.3)		1.35 ( 0.66, 2.78)	0.4144	
Latin America	3/ 4 ( 75.0)		2/ 3 ( 66.7)		1.13 ( 0.42, 3.00)	0.8138	
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)		3/ 9 ( 33.3)		1.50 ( 0.39, 5.77)	0.5552	
Western Europe	15/ 36 ( 41.7)		13/ 29 ( 44.8)		0.93 ( 0.53, 1.63)	0.7976	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	11/ 30 ( 36.7)		13/ 36 ( 36.1)		1.02 ( 0.54, 1.93)	0.9627	0.4237
>=3 and <6 years	8/ 17 ( 47.1)		10/ 20 ( 50.0)		0.94 ( 0.48, 1.84)	0.8588	
>= 6 years	15/ 23 ( 65.2)		8/ 20 ( 40.0)		1.63 ( 0.88, 3.01)	0.1187	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	57 ( 81.4)	59 ( 76.6)
Number of censored subjects, n (%)	13 ( 18.6)	18 ( 23.4)
Odds Ratio	1.338	
95% CI	0.601, 2.980	
P-value	0.4765	
Relative Risk	1.063	
95% CI	0.900, 1.255	
P-value	0.4741	
Risk Difference	0.048	
95% CI	-0.083, 0.179	
P-value	0.4731	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.0, 0.3)	0.1 ( 0.0, 0.2)
Median (95% CI)	1.0 ( 0.3, 2.6)	1.3 ( 0.2, 5.6)
75%-ile (95% CI)	8.1 ( 3.3, 14.6)	13.8 ( 6.9, 23.4)
Hazard Ratio	1.148	
95% CI	0.794, 1.659	
p-value	0.4280	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	37/ 48 ( 77.1)	37/ 50 ( 74.0)		1.04 ( 0.83, 1.30)	0.7226		0.6588
>= 75 years	20/ 22 ( 90.9)	22/ 27 ( 81.5)		1.12 ( 0.89, 1.39)	0.3362		
Gender							
male	34/ 42 ( 81.0)	36/ 48 ( 75.0)		1.08 ( 0.87, 1.34)	0.4953		0.8091
female	23/ 28 ( 82.1)	23/ 29 ( 79.3)		1.04 ( 0.80, 1.33)	0.7863		
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	4/ 4 (100.0)		0.25 ( 0.05, 1.36)	0.1094		0.0715
no	56/ 66 ( 84.8)	55/ 73 ( 75.3)		1.13 ( 0.95, 1.33)	0.1611		
B-Symptom Night Sweat							
yes	20/ 28 ( 71.4)	24/ 31 ( 77.4)		0.92 ( 0.68, 1.25)	0.6008		0.2094
no	37/ 42 ( 88.1)	35/ 46 ( 76.1)		1.16 ( 0.95, 1.41)	0.1438		
B-Symptom Weight Loss							
yes	7/ 9 ( 77.8)	9/ 14 ( 64.3)		1.21 ( 0.72, 2.04)	0.4759		0.5709
no	50/ 61 ( 82.0)	50/ 63 ( 79.4)		1.03 ( 0.87, 1.23)	0.7137		
Race Group 2							
white	50/ 60 ( 83.3)	54/ 71 ( 76.1)		1.10 ( 0.92, 1.30)	0.2998		NE
TLS risk category							
low	13/ 15 ( 86.7)	11/ 12 ( 91.7)		0.95 ( 0.73, 1.23)	0.6745		0.6241
medium	40/ 50 ( 80.0)	43/ 57 ( 75.4)		1.06 ( 0.87, 1.30)	0.5706		
high	4/ 5 ( 80.0)	5/ 8 ( 62.5)		1.28 ( 0.64, 2.56)	0.4850		
CIRS-Score							
<= 6	8/ 11 ( 72.7)	12/ 16 ( 75.0)		0.97 ( 0.61, 1.54)	0.8955		0.6724
> 6	49/ 59 ( 83.1)	47/ 61 ( 77.0)		1.08 ( 0.90, 1.29)	0.4115		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	34/ 43 ( 79.1)	33/ 43 ( 76.7)		1.03 ( 0.82, 1.29)	0.7950		0.6756
>= 70 mL/min	22/ 26 ( 84.6)	26/ 34 ( 76.5)		1.11 ( 0.86, 1.42)	0.4243		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	6/ 7 ( 85.7)		0.88 ( 0.46, 1.66)	0.6833		0.4070
Trisomy 12	7/ 8 ( 87.5)	7/ 12 ( 58.3)		1.50 ( 0.87, 2.59)	0.1450		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	11/ 12 ( 91.7)	14/ 18 ( 77.8)		1.18 ( 0.87, 1.59)	0.2833		
Del (13q)	36/ 46 ( 78.3)	32/ 40 ( 80.0)		0.98 ( 0.79, 1.22)	0.8428		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	32/ 41 ( 78.0)	22/ 33 ( 66.7)		1.17 ( 0.88, 1.57)	0.2880		0.4711
> 3.5 mg/L	24/ 28 ( 85.7)	34/ 41 ( 82.9)		1.03 ( 0.84, 1.27)	0.7523		
ECOG Performance Status							
0	23/ 26 ( 88.5)	32/ 40 ( 80.0)		1.11 ( 0.90, 1.36)	0.3435		0.9369
1	28/ 36 ( 77.8)	18/ 24 ( 75.0)		1.04 ( 0.78, 1.39)	0.8056		
>=2	6/ 8 ( 75.0)	9/ 13 ( 69.2)		1.08 ( 0.63, 1.86)	0.7713		
Binet Stage							
Stage A	12/ 14 ( 85.7)	15/ 20 ( 75.0)		1.14 ( 0.82, 1.59)	0.4295		0.9103
Stage B	16/ 23 ( 69.6)	14/ 21 ( 66.7)		1.04 ( 0.70, 1.57)	0.8371		
Stage C	29/ 33 ( 87.9)	30/ 36 ( 83.3)		1.05 ( 0.87, 1.28)	0.5904		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	5/ 6 ( 83.3)	7/ 9 ( 77.8)		1.07 ( 0.65, 1.77)	0.7868		0.4423
Central and Eastern Europe	13/ 20 ( 65.0)	21/ 27 ( 77.8)		0.84 ( 0.57, 1.22)	0.3541		
Latin America	4/ 4 (100.0)	2/ 3 ( 66.7)		1.50 ( 0.67, 3.34)	0.3206		
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	7/ 9 ( 77.8)		1.29 ( 0.91, 1.82)	0.1584		
Western Europe	31/ 36 ( 86.1)	22/ 29 ( 75.9)		1.14 ( 0.89, 1.45)	0.3080		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	23/ 30 ( 76.7)	26/ 36 ( 72.2)		1.06 ( 0.80, 1.41)	0.6790		0.9487
>=3 and <6 years	15/ 17 ( 88.2)	16/ 20 ( 80.0)		1.10 ( 0.83, 1.46)	0.4921		
>= 6 years	19/ 23 ( 82.6)	16/ 20 ( 80.0)		1.03 ( 0.77, 1.38)	0.8274		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	67 ( 95.7)	73 ( 94.8)
Number of censored subjects, n (%)	3 ( 4.3)	4 ( 5.2)
Odds Ratio	1.224	
95% CI	0.264, 5.670	
P-value	0.7963	
Relative Risk	1.010	
95% CI	0.939, 1.085	
P-value	0.7952	
Risk Difference	0.009	
95% CI	-0.060, 0.078	
P-value	0.7951	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( 0.0, 0.1)	0.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	0.8 ( 0.1, 1.9)	0.5 ( 0.1, 1.9)
Hazard Ratio	0.979	
95% CI	0.695, 1.378	
p-value	0.9994	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	46/ 48 ( 95.8)	46/ 50 ( 92.0)	46/ 50 ( 92.0)	1.04 ( 0.94, 1.15)	0.4273		0.1716
>= 75 years	21/ 22 ( 95.5)	27/ 27 (100.0)	27/ 27 (100.0)	0.95 ( 0.87, 1.05)	0.3174		
Gender							
male	40/ 42 ( 95.2)	45/ 48 ( 93.8)	45/ 48 ( 93.8)	1.02 ( 0.92, 1.12)	0.7565		0.8079
female	27/ 28 ( 96.4)	28/ 29 ( 96.6)	28/ 29 ( 96.6)	1.00 ( 0.90, 1.10)	0.9799		
B-Symptom Fever							
yes	4/ 4 (100.0)	3/ 4 ( 75.0)	3/ 4 ( 75.0)	1.33 ( 0.76, 2.35)	0.3190		0.2971
no	63/ 66 ( 95.5)	70/ 73 ( 95.9)	70/ 73 ( 95.9)	1.00 ( 0.93, 1.07)	0.8998		
B-Symptom Night Sweat							
yes	27/ 28 ( 96.4)	28/ 31 ( 90.3)	28/ 31 ( 90.3)	1.07 ( 0.93, 1.22)	0.3440		0.2300
no	40/ 42 ( 95.2)	45/ 46 ( 97.8)	45/ 46 ( 97.8)	0.97 ( 0.90, 1.05)	0.5122		
B-Symptom Weight Loss							
yes	9/ 9 (100.0)	13/ 14 ( 92.9)	13/ 14 ( 92.9)	1.08 ( 0.93, 1.25)	0.3174		0.3617
no	58/ 61 ( 95.1)	60/ 63 ( 95.2)	60/ 63 ( 95.2)	1.00 ( 0.92, 1.08)	0.9677		
Race Group 2							
white	57/ 60 ( 95.0)	68/ 71 ( 95.8)	68/ 71 ( 95.8)	0.99 ( 0.92, 1.07)	0.8338		NE
TLS risk category							
low	14/ 15 ( 93.3)	12/ 12 (100.0)	12/ 12 (100.0)	0.93 ( 0.82, 1.07)	0.3174		0.3907
medium	49/ 50 ( 98.0)	54/ 57 ( 94.7)	54/ 57 ( 94.7)	1.03 ( 0.96, 1.11)	0.3625		
high	4/ 5 ( 80.0)	7/ 8 ( 87.5)	7/ 8 ( 87.5)	0.91 ( 0.55, 1.52)	0.7308		
CIRS-Score							
<= 6	9/ 11 ( 81.8)	15/ 16 ( 93.8)	15/ 16 ( 93.8)	0.87 ( 0.64, 1.19)	0.3832		0.2199
> 6	58/ 59 ( 98.3)	58/ 61 ( 95.1)	58/ 61 ( 95.1)	1.03 ( 0.97, 1.10)	0.3235		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	40/ 43 ( 93.0)	40/ 43 ( 93.0)	40/ 43 ( 93.0)	1.00 ( 0.89, 1.12)	1.0000		0.5371
>= 70 mL/min	26/ 26 (100.0)	33/ 34 ( 97.1)	33/ 34 ( 97.1)	1.03 ( 0.97, 1.09)	0.3173		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	3/ 4 ( 75.0)	6/ 7 ( 85.7)	6/ 7 ( 85.7)	0.88 ( 0.46, 1.66)	0.6833		0.5882
Trisomy 12	8/ 8 (100.0)	12/ 12 (100.0)	12/ 12 (100.0)	NE			
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	12/ 12 (100.0)	18/ 18 (100.0)	18/ 18 (100.0)	NE			
Del (13q)	44/ 46 ( 95.7)	37/ 40 ( 92.5)	37/ 40 ( 92.5)	1.03 ( 0.93, 1.15)	0.5417		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	39/ 41 ( 95.1)	30/ 33 ( 90.9)		1.05 ( 0.92, 1.19)	0.4887		0.4303
> 3.5 mg/L	27/ 28 ( 96.4)	40/ 41 ( 97.6)		0.99 ( 0.91, 1.08)	0.7906		
ECOG Performance Status							
0	26/ 26 (100.0)	39/ 40 ( 97.5)		1.03 ( 0.98, 1.08)	0.3173		0.6893
1	33/ 36 ( 91.7)	21/ 24 ( 87.5)		1.05 ( 0.87, 1.25)	0.6134		
>=2	8/ 8 (100.0)	13/ 13 (100.0)		NE			
Binet Stage							
Stage A	13/ 14 ( 92.9)	18/ 20 ( 90.0)		1.03 ( 0.84, 1.27)	0.7662		0.8761
Stage B	21/ 23 ( 91.3)	19/ 21 ( 90.5)		1.01 ( 0.84, 1.22)	0.9241		
Stage C	33/ 33 (100.0)	36/ 36 (100.0)		NE			
Region							
Australia/New Zealand/Asia	6/ 6 (100.0)	9/ 9 (100.0)		NE			0.4946
Central and Eastern Europe	18/ 20 ( 90.0)	25/ 27 ( 92.6)		0.97 ( 0.81, 1.16)	0.7583		
Latin America	4/ 4 (100.0)	3/ 3 (100.0)		NE			
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)	9/ 9 (100.0)		NE			
Western Europe	35/ 36 ( 97.2)	27/ 29 ( 93.1)		1.04 ( 0.93, 1.17)	0.4544		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	27/ 30 ( 90.0)	34/ 36 ( 94.4)		0.95 ( 0.83, 1.10)	0.5094		0.3628
>=3 and <6 years	17/ 17 (100.0)	19/ 20 ( 95.0)		1.05 ( 0.95, 1.16)	0.3174		
>= 6 years	23/ 23 (100.0)	19/ 20 ( 95.0)		1.05 ( 0.95, 1.16)	0.3174		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	65 ( 84.4)
Odds Ratio	0.903	
95% CI	0.364, 2.242	
P-value	0.8256	
Relative Risk	0.917	
95% CI	0.423, 1.988	
P-value	0.8257	
Risk Difference	-0.013	
95% CI	-0.128, 0.102	
P-value	0.8252	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.943	
95% CI	0.407, 2.183	
p-value	0.8907	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	6/ 48 ( 12.5)		8/ 50 ( 16.0)		0.78 ( 0.29, 2.08)	0.6221	0.5805
>= 75 years	4/ 22 ( 18.2)		4/ 27 ( 14.8)		1.23 ( 0.35, 4.35)	0.7513	
Gender							
male	5/ 42 ( 11.9)		5/ 48 ( 10.4)		1.14 ( 0.36, 3.68)	0.8228	0.5827
female	5/ 28 ( 17.9)		7/ 29 ( 24.1)		0.74 ( 0.27, 2.06)	0.5638	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		2/ 4 ( 50.0)		0.20 ( 0.01, 3.20)	0.2551	0.2380
no	10/ 66 ( 15.2)		10/ 73 ( 13.7)		1.11 ( 0.49, 2.49)	0.8075	
B-Symptom Night Sweat							
yes	4/ 28 ( 14.3)		6/ 31 ( 19.4)		0.74 ( 0.23, 2.35)	0.6071	0.6208
no	6/ 42 ( 14.3)		6/ 46 ( 13.0)		1.10 ( 0.38, 3.13)	0.8653	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)		2/ 14 ( 14.3)		1.56 ( 0.26, 9.15)	0.6251	0.5289
no	8/ 61 ( 13.1)		10/ 63 ( 15.9)		0.83 ( 0.35, 1.95)	0.6637	
Race Group 2							
white	8/ 60 ( 13.3)		11/ 71 ( 15.5)		0.86 ( 0.37, 2.00)	0.7272	NE
TLS risk category							
low	3/ 15 ( 20.0)		2/ 12 ( 16.7)		1.20 ( 0.24, 6.06)	0.8254	0.8751
medium	7/ 50 ( 14.0)		9/ 57 ( 15.8)		0.89 ( 0.36, 2.21)	0.7960	
high	0/ 5 ( 0.0)		1/ 8 ( 12.5)		0.50 ( 0.02, 10.34)	0.6538	
CIRS-Score							
<= 6	3/ 11 ( 27.3)		1/ 16 ( 6.3)		4.36 ( 0.52, 36.68)	0.1750	0.1060
> 6	7/ 59 ( 11.9)		11/ 61 ( 18.0)		0.66 ( 0.27, 1.58)	0.3497	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	7/ 43 ( 16.3)		7/ 43 ( 16.3)		1.00 ( 0.38, 2.61)	1.0000	0.7725
>= 70 mL/min	3/ 26 ( 11.5)		5/ 34 ( 14.7)		0.78 ( 0.21, 2.99)	0.7222	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)		0/ 7 ( 0.0)		4.80 ( 0.24, 96.34)	0.3053	0.5047
Trisomy 12	1/ 8 ( 12.5)		1/ 12 ( 8.3)		1.50 ( 0.11, 20.68)	0.7620	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 12 ( 0.0)		3/ 18 ( 16.7)		0.21 ( 0.01, 3.71)	0.2861	
Del (13q)	8/ 46 ( 17.4)		8/ 40 ( 20.0)		0.87 ( 0.36, 2.10)	0.7566	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	4/ 41 ( 9.8)		6/ 33 ( 18.2)		0.54 ( 0.17, 1.74)	0.3008	0.1466
> 3.5 mg/L	6/ 28 ( 21.4)		5/ 41 ( 12.2)		1.76 ( 0.59, 5.20)	0.3086	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)		7/ 40 ( 17.5)		0.44 ( 0.10, 1.95)	0.2802	0.1388
1	8/ 36 ( 22.2)		2/ 24 ( 8.3)		2.67 ( 0.62, 11.49)	0.1882	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		3/ 13 ( 23.1)		0.22 ( 0.01, 3.81)	0.2997	
Binet Stage							
Stage A	2/ 14 ( 14.3)		4/ 20 ( 20.0)		0.71 ( 0.15, 3.38)	0.6713	0.9045
Stage B	2/ 23 ( 8.7)		2/ 21 ( 9.5)		0.91 ( 0.14, 5.92)	0.9240	
Stage C	6/ 33 ( 18.2)		6/ 36 ( 16.7)		1.09 ( 0.39, 3.05)	0.8683	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	1/ 6 ( 16.7)		1/ 9 ( 11.1)		1.50 ( 0.11, 19.64)	0.7573	0.6561
Central and Eastern Europe	2/ 20 ( 10.0)		1/ 27 ( 3.7)		2.70 ( 0.26, 27.74)	0.4034	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		1/ 9 ( 11.1)		0.67 ( 0.03, 13.60)	0.7921	
Western Europe	7/ 36 ( 19.4)		9/ 29 ( 31.0)		0.63 ( 0.27, 1.48)	0.2856	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	5/ 30 ( 16.7)		2/ 36 ( 5.6)		3.00 ( 0.63, 14.37)	0.1693	0.1478
>=3 and <6 years	2/ 17 ( 11.8)		4/ 20 ( 20.0)		0.59 ( 0.12, 2.83)	0.5075	
>= 6 years	3/ 23 ( 13.0)		6/ 20 ( 30.0)		0.43 ( 0.12, 1.52)	0.1914	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	1 ( 1.4)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	69 ( 98.6)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	0.264	
95% CI	0.029, 2.425	
P-value	0.2395	
Relative Risk	0.275	
95% CI	0.031, 2.402	
P-value	0.2430	
Risk Difference	-0.038	
95% CI	-0.094, 0.019	
P-value	0.1940	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.275	
95% CI	0.031, 2.460	
p-value	0.2161	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	0/ 48 ( 0.0)		3/ 50 ( 6.0)		0.15 ( 0.01, 2.80)	0.2034	0.2897
>= 75 years	1/ 22 ( 4.5)		1/ 27 ( 3.7)		1.23 ( 0.08, 18.52)	0.8824	
Gender							
male	0/ 42 ( 0.0)		2/ 48 ( 4.2)		0.23 ( 0.01, 4.62)	0.3354	0.6700
female	1/ 28 ( 3.6)		2/ 29 ( 6.9)		0.52 ( 0.05, 5.40)	0.5821	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 4 ( 25.0)		0.33 ( 0.02, 6.37)	0.4656	0.9574
no	1/ 66 ( 1.5)		3/ 73 ( 4.1)		0.37 ( 0.04, 3.46)	0.3823	
B-Symptom Night Sweat							
yes	0/ 28 ( 0.0)		2/ 31 ( 6.5)		0.22 ( 0.01, 4.41)	0.3227	0.6374
no	1/ 42 ( 2.4)		2/ 46 ( 4.3)		0.55 ( 0.05, 5.82)	0.6176	
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/ 9 ( 0.0)		1/ 14 ( 7.1)		0.50 ( 0.02, 11.09)	0.6611	0.8482
no	1/ 61 ( 1.6)		3/ 63 ( 4.8)		0.34 ( 0.04, 3.22)	0.3499	
Race Group 2							
white	0/ 60 ( 0.0)		3/ 71 ( 4.2)		0.17 ( 0.01, 3.20)	0.2359	NE
TLS risk category							
low	0/ 15 ( 0.0)		1/ 12 ( 8.3)		0.27 ( 0.01, 6.11)	0.4113	0.8625
medium	1/ 50 ( 2.0)		3/ 57 ( 5.3)		0.38 ( 0.04, 3.54)	0.3953	
high	0/ 5 ( 0.0)		0/ 8 ( 0.0)		NE		
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)		1/ 16 ( 6.3)		1.45 ( 0.10, 20.87)	0.7828	0.2451
> 6	0/ 59 ( 0.0)		3/ 61 ( 4.9)		0.15 ( 0.01, 2.80)	0.2025	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	1/ 43 ( 2.3)		2/ 43 ( 4.7)		0.50 ( 0.05, 5.31)	0.5653	0.7335
>= 70 mL/min	0/ 26 ( 0.0)		2/ 34 ( 5.9)		0.26 ( 0.01, 5.18)	0.3769	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.9978
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)		1/ 12 ( 8.3)		0.48 ( 0.02, 10.54)	0.6425	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 12 ( 0.0)		1/ 18 ( 5.6)		0.49 ( 0.02, 11.05)	0.6516	
Del (13q)	1/ 46 ( 2.2)		2/ 40 ( 5.0)		0.43 ( 0.04, 4.62)	0.4896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	1/ 41 ( 2.4)		0/ 33 ( 0.0)		2.43 ( 0.10, 57.73)	0.5831	0.2603
> 3.5 mg/L	0/ 28 ( 0.0)		3/ 41 ( 7.3)		0.21 ( 0.01, 3.86)	0.2911	
ECOG Performance Status							
0	0/ 26 ( 0.0)		1/ 40 ( 2.5)		0.51 ( 0.02, 11.97)	0.6731	0.5898
1	1/ 36 ( 2.8)		0/ 24 ( 0.0)		2.03 ( 0.09, 47.78)	0.6612	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		3/ 13 ( 23.1)		0.22 ( 0.01, 3.81)	0.2997	
Binet Stage							
Stage A	0/ 14 ( 0.0)		2/ 20 ( 10.0)		0.28 ( 0.01, 5.42)	0.3998	0.7273
Stage B	0/ 23 ( 0.0)		0/ 21 ( 0.0)		NE		
Stage C	1/ 33 ( 3.0)		2/ 36 ( 5.6)		0.55 ( 0.05, 5.74)	0.6137	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		NE
Central and Eastern Europe	0/ 20 ( 0.0)		0/ 27 ( 0.0)		NE		
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		
Western Europe	1/ 36 ( 2.8)		4/ 29 ( 13.8)		0.20 ( 0.02, 1.70)	0.1414	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	0/ 30 ( 0.0)		1/ 36 ( 2.8)		0.40 ( 0.02, 9.42)	0.5681	0.8066
>=3 and <6 years	0/ 17 ( 0.0)		2/ 20 ( 10.0)		0.23 ( 0.01, 4.55)	0.3369	
>= 6 years	1/ 23 ( 4.3)		1/ 20 ( 5.0)		0.87 ( 0.06, 13.02)	0.9194	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	5.846	
95% CI	0.666, 51.326	
P-value	0.1111	
Relative Risk	5.500	
95% CI	0.659, 45.936	
P-value	0.1154	
Risk Difference	0.058	
95% CI	-0.007, 0.124	
P-value	0.0799	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.2 (14.9, 22.9)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.4 (16.2, 29.2)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	22.9 (16.2, 29.2)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.000	
95% CI	0.000,	
p-value	0.3462	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	1/ 48 ( 2.1)		1/ 50 ( 2.0)		1.04 ( 0.07, 16.19)	0.9767	0.2320
>= 75 years	4/ 22 ( 18.2)		0/ 27 ( 0.0)		10.96 ( 0.62, 193.1)	0.1020	
Gender							
male	3/ 42 ( 7.1)		1/ 48 ( 2.1)		3.43 ( 0.37, 31.72)	0.2777	0.8282
female	2/ 28 ( 7.1)		0/ 29 ( 0.0)		5.17 ( 0.26, 103.2)	0.2819	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 4 ( 0.0)		NE		NE
no	5/ 66 ( 7.6)		1/ 73 ( 1.4)		5.53 ( 0.66, 46.12)	0.1140	
B-Symptom Night Sweat							
yes	2/ 28 ( 7.1)		0/ 31 ( 0.0)		5.52 ( 0.28, 110.2)	0.2636	0.7844
no	3/ 42 ( 7.1)		1/ 46 ( 2.2)		3.29 ( 0.36, 30.38)	0.2945	
B-Symptom Weight Loss							
yes	1/ 9 ( 11.1)		0/ 14 ( 0.0)		4.50 ( 0.20, 99.79)	0.3415	0.9646
no	4/ 61 ( 6.6)		1/ 63 ( 1.6)		4.13 ( 0.48, 35.92)	0.1986	
Race Group 2							
white	5/ 60 ( 8.3)		1/ 71 ( 1.4)		5.92 ( 0.71, 49.26)	0.1002	NE
TLS risk category							
low	4/ 15 ( 26.7)		0/ 12 ( 0.0)		7.31 ( 0.43, 123.7)	0.1680	0.4303
medium	1/ 50 ( 2.0)		0/ 57 ( 0.0)		3.41 ( 0.14, 81.91)	0.4492	
high	0/ 5 ( 0.0)		1/ 8 ( 12.5)		0.50 ( 0.02, 10.34)	0.6538	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)		0/ 16 ( 0.0)		NE		NE
> 6	5/ 59 ( 8.5)		1/ 61 ( 1.6)		5.17 ( 0.62, 42.94)	0.1283	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	3/ 43 ( 7.0)		1/ 43 ( 2.3)		3.00 ( 0.32, 27.71)	0.3328	0.6843
>= 70 mL/min	2/ 26 ( 7.7)		0/ 34 ( 0.0)		6.48 ( 0.32, 129.5)	0.2212	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.9047
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)		0/ 18 ( 0.0)		4.38 ( 0.19, 99.48)	0.3534	
Del (13q)	4/ 46 ( 8.7)		1/ 40 ( 2.5)		3.48 ( 0.41, 29.86)	0.2558	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/ 41 ( 7.3)		0/ 33 ( 0.0)		5.67 ( 0.30, 106.0)	0.2457	0.7251
> 3.5 mg/L	2/ 28 ( 7.1)		1/ 41 ( 2.4)		2.93 ( 0.28, 30.77)	0.3705	
ECOG Performance Status							
0	2/ 26 ( 7.7)		1/ 40 ( 2.5)		3.08 ( 0.29, 32.24)	0.3484	0.9775
1	2/ 36 ( 5.6)		0/ 24 ( 0.0)		3.38 ( 0.17, 67.43)	0.4254	
>=2	1/ 8 ( 12.5)		0/ 13 ( 0.0)		4.67 ( 0.21, 102.5)	0.3284	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)		0/ 20 ( 0.0)		4.20 ( 0.18, 96.19)	0.3690	0.9842
Stage B	0/ 23 ( 0.0)		0/ 21 ( 0.0)		NE		
Stage C	4/ 33 ( 12.1)		1/ 36 ( 2.8)		4.36 ( 0.51, 37.08)	0.1772	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		0.6175
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)		0/ 27 ( 0.0)		4.00 ( 0.17, 93.36)	0.3884	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)		0/ 9 ( 0.0)		10.00 ( 0.58, 171.2)	0.1121	
Western Europe	2/ 36 ( 5.6)		1/ 29 ( 3.4)		1.61 ( 0.15, 16.90)	0.6908	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	2/ 30 ( 6.7)		0/ 36 ( 0.0)		5.97 ( 0.30, 119.7)	0.2430	0.8069
>=3 and <6 years	1/ 17 ( 5.9)		0/ 20 ( 0.0)		3.50 ( 0.15, 80.71)	0.4340	
>= 6 years	2/ 23 ( 8.7)		1/ 20 ( 5.0)		1.74 ( 0.17, 17.78)	0.6408	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	70 (100.0)	77 (100.0)
Odds Ratio	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Relative Risk	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Risk Difference	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	-
95% CI	-	-
p-value	-	-

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.8.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	0/	48 ( 0.0)	0/	50 ( 0.0)	NE		NE
>= 75 years	0/	22 ( 0.0)	0/	27 ( 0.0)	NE		
Gender							
male	0/	42 ( 0.0)	0/	48 ( 0.0)	NE		NE
female	0/	28 ( 0.0)	0/	29 ( 0.0)	NE		
B-Symptom Fever							
yes	0/	4 ( 0.0)	0/	4 ( 0.0)	NE		NE
no	0/	66 ( 0.0)	0/	73 ( 0.0)	NE		
B-Symptom Night Sweat							
yes	0/	28 ( 0.0)	0/	31 ( 0.0)	NE		NE
no	0/	42 ( 0.0)	0/	46 ( 0.0)	NE		
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/	9 ( 0.0)	0/	14 ( 0.0)	NE		NE
no	0/	61 ( 0.0)	0/	63 ( 0.0)	NE		
Race Group 2							
white	0/	60 ( 0.0)	0/	71 ( 0.0)	NE		NE
TLS risk category							
low	0/	15 ( 0.0)	0/	12 ( 0.0)	NE		NE
medium	0/	50 ( 0.0)	0/	57 ( 0.0)	NE		
high	0/	5 ( 0.0)	0/	8 ( 0.0)	NE		
CIRS-Score							
<= 6	0/	11 ( 0.0)	0/	16 ( 0.0)	NE		NE
> 6	0/	59 ( 0.0)	0/	61 ( 0.0)	NE		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	0/	43 ( 0.0)	0/	43 ( 0.0)	NE		NE
>= 70 mL/min	0/	26 ( 0.0)	0/	34 ( 0.0)	NE		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/	4 ( 0.0)	0/	7 ( 0.0)	NE		NE
Trisomy 12	0/	8 ( 0.0)	0/	12 ( 0.0)	NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/	12 ( 0.0)	0/	18 ( 0.0)	NE		NE
Del (13q)	0/	46 ( 0.0)	0/	40 ( 0.0)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.8.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis Relative Risk (95% CI) p-Value	Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)			
Serum beta2-microglobulin						
<= 3.5 mg/L	0/ 41 ( 0.0)		0/ 33 ( 0.0)		NE	
> 3.5 mg/L	0/ 28 ( 0.0)		0/ 41 ( 0.0)		NE	
ECOG Performance Status						
0	0/ 26 ( 0.0)		0/ 40 ( 0.0)		NE	
1	0/ 36 ( 0.0)		0/ 24 ( 0.0)		NE	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		0/ 13 ( 0.0)		NE	
Binet Stage						
Stage A	0/ 14 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE	
Stage B	0/ 23 ( 0.0)		0/ 21 ( 0.0)		NE	
Stage C	0/ 33 ( 0.0)		0/ 36 ( 0.0)		NE	
Region						
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE	
Central and Eastern Europe	0/ 20 ( 0.0)		0/ 27 ( 0.0)		NE	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE	
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE	
Western Europe	0/ 36 ( 0.0)		0/ 29 ( 0.0)		NE	
Time from first diagnosis to randomisation						
< 3 years	0/ 30 ( 0.0)		0/ 36 ( 0.0)		NE	
>=3 and <6 years	0/ 17 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE	
>= 6 years	0/ 23 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	36 ( 46.8)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	41 ( 53.2)
Odds Ratio	1.610	
95% CI	0.838, 3.094	
P-value	0.1529	
Relative Risk	1.253	
95% CI	0.920, 1.707	
P-value	0.1532	
Risk Difference	0.118	
95% CI	-0.042, 0.279	
P-value	0.1488	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 0.3, 2.8)	3.4 ( 0.3, 5.6)
Median (95% CI)	5.6 ( 3.3, 14.6)	NE ( 5.8, NE )
75%-ile (95% CI)	14.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.409	
95% CI	0.897, 2.214	
p-value	0.1304	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	29/ 48 ( 60.4)		21/ 50 ( 42.0)		1.44 ( 0.97, 2.14)	0.0735	0.2461
>= 75 years	12/ 22 ( 54.5)		15/ 27 ( 55.6)		0.98 ( 0.59, 1.63)	0.9437	
Gender							
male	24/ 42 ( 57.1)		22/ 48 ( 45.8)		1.25 ( 0.83, 1.87)	0.2846	0.9783
female	17/ 28 ( 60.7)		14/ 29 ( 48.3)		1.26 ( 0.78, 2.03)	0.3495	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 4 ( 25.0)		0.33 ( 0.02, 6.37)	0.4656	0.3623
no	41/ 66 ( 62.1)		35/ 73 ( 47.9)		1.30 ( 0.96, 1.76)	0.0953	
B-Symptom Night Sweat							
yes	14/ 28 ( 50.0)		10/ 31 ( 32.3)		1.55 ( 0.83, 2.91)	0.1730	0.3872
no	27/ 42 ( 64.3)		26/ 46 ( 56.5)		1.14 ( 0.81, 1.60)	0.4570	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 9 ( 33.3)		3/ 14 ( 21.4)		1.56 ( 0.40, 6.08)	0.5254	0.7040
no	38/ 61 ( 62.3)		33/ 63 ( 52.4)		1.19 ( 0.88, 1.61)	0.2667	
Race Group 2							
white	36/ 60 ( 60.0)		32/ 71 ( 45.1)		1.33 ( 0.96, 1.85)	0.0888	NE
TLS risk category							
low	9/ 15 ( 60.0)		6/ 12 ( 50.0)		1.20 ( 0.60, 2.42)	0.6100	0.4882
medium	30/ 50 ( 60.0)		25/ 57 ( 43.9)		1.37 ( 0.94, 1.98)	0.0977	
high	2/ 5 ( 40.0)		5/ 8 ( 62.5)		0.64 ( 0.19, 2.13)	0.4661	
CIRS-Score							
<= 6	5/ 11 ( 45.5)		7/ 16 ( 43.8)		1.04 ( 0.44, 2.44)	0.9300	0.6505
> 6	36/ 59 ( 61.0)		29/ 61 ( 47.5)		1.28 ( 0.92, 1.79)	0.1422	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	24/ 43 ( 55.8)		23/ 43 ( 53.5)		1.04 ( 0.71, 1.53)	0.8286	0.1910
>= 70 mL/min	16/ 26 ( 61.5)		13/ 34 ( 38.2)		1.61 ( 0.95, 2.72)	0.0752	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	1/ 4 ( 25.0)		5/ 7 ( 71.4)		0.35 ( 0.06, 2.04)	0.2426	0.3010
Trisomy 12	6/ 8 ( 75.0)		4/ 12 ( 33.3)		2.25 ( 0.92, 5.50)	0.0756	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	8/ 12 ( 66.7)		9/ 18 ( 50.0)		1.33 ( 0.72, 2.46)	0.3562	
Del (13q)	26/ 46 ( 56.5)		18/ 40 ( 45.0)		1.26 ( 0.82, 1.92)	0.2944	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	24/ 41 ( 58.5)		12/ 33 ( 36.4)		1.61 ( 0.96, 2.71)	0.0726	0.2287
> 3.5 mg/L	17/ 28 ( 60.7)		23/ 41 ( 56.1)		1.08 ( 0.72, 1.62)	0.7002	
ECOG Performance Status							
0	19/ 26 ( 73.1)		24/ 40 ( 60.0)		1.22 ( 0.86, 1.72)	0.2615	0.4065
1	19/ 36 ( 52.8)		11/ 24 ( 45.8)		1.15 ( 0.68, 1.96)	0.6043	
>=2	3/ 8 ( 37.5)		1/ 13 ( 7.7)		4.88 ( 0.61, 39.21)	0.1364	
Binet Stage							
Stage A	10/ 14 ( 71.4)		9/ 20 ( 45.0)		1.59 ( 0.88, 2.85)	0.1229	0.7139
Stage B	9/ 23 ( 39.1)		7/ 21 ( 33.3)		1.17 ( 0.53, 2.59)	0.6911	
Stage C	22/ 33 ( 66.7)		20/ 36 ( 55.6)		1.20 ( 0.82, 1.75)	0.3456	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	3/ 6 ( 50.0)		1/ 9 ( 11.1)		4.50 ( 0.60, 33.71)	0.1432	0.6982
Central and Eastern Europe	10/ 20 ( 50.0)		11/ 27 ( 40.7)		1.23 ( 0.65, 2.31)	0.5251	
Latin America	4/ 4 (100.0)		2/ 3 ( 66.7)		1.50 ( 0.67, 3.34)	0.3206	
US/Canada/Central America	4/ 4 (100.0)		7/ 9 ( 77.8)		1.29 ( 0.91, 1.82)	0.1584	
Western Europe	20/ 36 ( 55.6)		15/ 29 ( 51.7)		1.07 ( 0.68, 1.70)	0.7593	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	14/ 30 ( 46.7)		14/ 36 ( 38.9)		1.20 ( 0.69, 2.10)	0.5237	0.7697
>=3 and <6 years	12/ 17 ( 70.6)		10/ 20 ( 50.0)		1.41 ( 0.83, 2.41)	0.2065	
>= 6 years	15/ 23 ( 65.2)		12/ 20 ( 60.0)		1.09 ( 0.68, 1.73)	0.7258	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 18.6)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 81.4)	65 ( 84.4)
Odds Ratio	1.235	
95% CI	0.522, 2.924	
P-value	0.6306	
Relative Risk	1.192	
95% CI	0.583, 2.435	
P-value	0.6306	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.092, 0.152	
P-value	0.6311	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( 1.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.232	
95% CI	0.562, 2.701	
p-value	0.6014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	8/ 48 ( 16.7)		6/ 50 ( 12.0)		1.39 ( 0.52, 3.71)	0.5119	0.6752
>= 75 years	5/ 22 ( 22.7)		6/ 27 ( 22.2)		1.02 ( 0.36, 2.91)	0.9664	
Gender							
male	9/ 42 ( 21.4)		6/ 48 ( 12.5)		1.71 ( 0.67, 4.42)	0.2643	0.2323
female	4/ 28 ( 14.3)		6/ 29 ( 20.7)		0.69 ( 0.22, 2.19)	0.5292	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		2/ 4 ( 50.0)		0.20 ( 0.01, 3.20)	0.2551	0.1706
no	13/ 66 ( 19.7)		10/ 73 ( 13.7)		1.44 ( 0.68, 3.06)	0.3453	
B-Symptom Night Sweat							
yes	2/ 28 ( 7.1)		4/ 31 ( 12.9)		0.55 ( 0.11, 2.79)	0.4739	0.2765
no	11/ 42 ( 26.2)		8/ 46 ( 17.4)		1.51 ( 0.67, 3.38)	0.3212	
B-Symptom Weight Loss							
yes	1/ 9 ( 11.1)		2/ 14 ( 14.3)		0.78 ( 0.08, 7.38)	0.8267	0.7005
no	12/ 61 ( 19.7)		10/ 63 ( 15.9)		1.24 ( 0.58, 2.65)	0.5809	
Race Group 2							
white	13/ 60 ( 21.7)		12/ 71 ( 16.9)		1.28 ( 0.63, 2.60)	0.4901	NE
TLS risk category							
low	4/ 15 ( 26.7)		4/ 12 ( 33.3)		0.80 ( 0.25, 2.55)	0.7060	0.7782
medium	8/ 50 ( 16.0)		7/ 57 ( 12.3)		1.30 ( 0.51, 3.34)	0.5814	
high	1/ 5 ( 20.0)		1/ 8 ( 12.5)		1.60 ( 0.13, 20.22)	0.7165	
CIRS-Score							
<= 6	2/ 11 ( 18.2)		3/ 16 ( 18.8)		0.97 ( 0.19, 4.88)	0.9702	0.7738
> 6	11/ 59 ( 18.6)		9/ 61 ( 14.8)		1.26 ( 0.56, 2.83)	0.5688	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	9/ 43 ( 20.9)		11/ 43 ( 25.6)		0.82 ( 0.38, 1.77)	0.6108	0.1021
>= 70 mL/min	4/ 26 ( 15.4)		1/ 34 ( 2.9)		5.23 ( 0.62, 44.06)	0.1281	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		1/ 7 ( 14.3)		0.53 ( 0.03, 10.70)	0.6812	0.5079
Trisomy 12	4/ 8 ( 50.0)		2/ 12 ( 16.7)		3.00 ( 0.71, 12.69)	0.1355	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 12 ( 16.7)		2/ 18 ( 11.1)		1.50 ( 0.24, 9.25)	0.6622	
Del (13q)	7/ 46 ( 15.2)		7/ 40 ( 17.5)		0.87 ( 0.33, 2.27)	0.7750	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	8/ 41 ( 19.5)		1/ 33 ( 3.0)		6.44 ( 0.85, 48.91)	0.0718	0.0593
> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)		9/ 41 ( 22.0)		0.81 ( 0.30, 2.17)	0.6803	
ECOG Performance Status							
0	7/ 26 ( 26.9)		10/ 40 ( 25.0)		1.08 ( 0.47, 2.47)	0.8611	0.5895
1	5/ 36 ( 13.9)		1/ 24 ( 4.2)		3.33 ( 0.41, 26.79)	0.2575	
>=2	1/ 8 ( 12.5)		1/ 13 ( 7.7)		1.63 ( 0.12, 22.50)	0.7173	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)		2/ 20 ( 10.0)		0.71 ( 0.07, 7.13)	0.7744	0.8564
Stage B	1/ 23 ( 4.3)		1/ 21 ( 4.8)		0.91 ( 0.06, 13.69)	0.9475	
Stage C	11/ 33 ( 33.3)		9/ 36 ( 25.0)		1.33 ( 0.63, 2.80)	0.4483	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)		1/ 9 ( 11.1)		3.00 ( 0.34, 26.19)	0.3204	0.5689
Central and Eastern Europe	3/ 20 ( 15.0)		2/ 27 ( 7.4)		2.03 ( 0.37, 11.01)	0.4141	
Latin America	1/ 4 ( 25.0)		1/ 3 ( 33.3)		0.75 ( 0.07, 7.73)	0.8090	
US/Canada/Central America	2/ 4 ( 50.0)		2/ 9 ( 22.2)		2.25 ( 0.47, 10.78)	0.3103	
Western Europe	5/ 36 ( 13.9)		6/ 29 ( 20.7)		0.67 ( 0.23, 1.98)	0.4701	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	4/ 30 ( 13.3)		4/ 36 ( 11.1)		1.20 ( 0.33, 4.40)	0.7832	0.4572
>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)		2/ 20 ( 10.0)		2.35 ( 0.49, 11.30)	0.2852	
>= 6 years	5/ 23 ( 21.7)		6/ 20 ( 30.0)		0.72 ( 0.26, 2.02)	0.5377	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	14 ( 20.0)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	56 ( 80.0)	67 ( 87.0)
Odds Ratio	1.675	
95% CI	0.691, 4.061	
P-value	0.2537	
Relative Risk	1.540	
95% CI	0.732, 3.241	
P-value	0.2554	
Risk Difference	0.070	
95% CI	-0.050, 0.190	
P-value	0.2523	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.2 (15.9, 27.4)	20.2 (20.2, 34.8)
Median (95% CI)	24.6 (16.2, 31.2)	20.2 (20.2, 34.8)
75%-ile (95% CI)	31.2 (24.6, 42.8)	34.8 (20.2, 34.8)
Hazard Ratio	0.798	
95% CI	0.333, 1.915	
p-value	0.6130	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	9/ 48 ( 18.8)		8/ 50 ( 16.0)		1.17 ( 0.49, 2.79)	0.7197	0.2842
>= 75 years	5/ 22 ( 22.7)		2/ 27 ( 7.4)		3.07 ( 0.66, 14.31)	0.1537	
Gender							
male	9/ 42 ( 21.4)		8/ 48 ( 16.7)		1.29 ( 0.55, 3.03)	0.5657	0.4377
female	5/ 28 ( 17.9)		2/ 29 ( 6.9)		2.59 ( 0.55, 12.27)	0.2306	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 4 ( 0.0)		NE		NE
no	14/ 66 ( 21.2)		10/ 73 ( 13.7)		1.55 ( 0.74, 3.25)	0.2468	
B-Symptom Night Sweat							
yes	6/ 28 ( 21.4)		1/ 31 ( 3.2)		6.64 ( 0.85, 51.83)	0.0708	0.0810
no	8/ 42 ( 19.0)		9/ 46 ( 19.6)		0.97 ( 0.41, 2.29)	0.9510	
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/ 9 ( 0.0)		1/ 14 ( 7.1)		0.50 ( 0.02, 11.09)	0.6611	0.4711
no	14/ 61 ( 23.0)		9/ 63 ( 14.3)		1.61 ( 0.75, 3.43)	0.2213	
Race Group 2							
white	12/ 60 ( 20.0)		9/ 71 ( 12.7)		1.58 ( 0.71, 3.49)	0.2597	NE
TLS risk category							
low	3/ 15 ( 20.0)		1/ 12 ( 8.3)		2.40 ( 0.28, 20.24)	0.4209	0.7045
medium	11/ 50 ( 22.0)		8/ 57 ( 14.0)		1.57 ( 0.69, 3.59)	0.2872	
high	0/ 5 ( 0.0)		1/ 8 ( 12.5)		0.50 ( 0.02, 10.34)	0.6538	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)		3/ 16 ( 18.8)		0.20 ( 0.01, 3.57)	0.2752	0.1167
> 6	14/ 59 ( 23.7)		7/ 61 ( 11.5)		2.07 ( 0.90, 4.76)	0.0877	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	11/ 43 ( 25.6)		5/ 43 ( 11.6)		2.20 ( 0.83, 5.80)	0.1107	0.2211
>= 70 mL/min	3/ 26 ( 11.5)		5/ 34 ( 14.7)		0.78 ( 0.21, 2.99)	0.7222	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		1/ 7 ( 14.3)		0.53 ( 0.03, 10.70)	0.6812	0.7467
Trisomy 12	2/ 8 ( 25.0)		1/ 12 ( 8.3)		3.00 ( 0.32, 27.83)	0.3337	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	3/ 12 ( 25.0)		4/ 18 ( 22.2)		1.13 ( 0.30, 4.16)	0.8598	
Del (13q)	9/ 46 ( 19.6)		4/ 40 ( 10.0)		1.96 ( 0.65, 5.87)	0.2313	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	8/ 41 ( 19.5)		4/ 33 ( 12.1)		1.61 ( 0.53, 4.88)	0.4002	0.9020
> 3.5 mg/L	6/ 28 ( 21.4)		6/ 41 ( 14.6)		1.46 ( 0.53, 4.08)	0.4656	
ECOG Performance Status							
0	5/ 26 ( 19.2)		6/ 40 ( 15.0)		1.28 ( 0.44, 3.77)	0.6518	0.9233
1	8/ 36 ( 22.2)		3/ 24 ( 12.5)		1.78 ( 0.52, 6.04)	0.3562	
>=2	1/ 8 ( 12.5)		1/ 13 ( 7.7)		1.63 ( 0.12, 22.50)	0.7173	
Binet Stage							
Stage A	3/ 14 ( 21.4)		1/ 20 ( 5.0)		4.29 ( 0.50, 37.08)	0.1862	0.5459
Stage B	2/ 23 ( 8.7)		2/ 21 ( 9.5)		0.91 ( 0.14, 5.92)	0.9240	
Stage C	9/ 33 ( 27.3)		7/ 36 ( 19.4)		1.40 ( 0.59, 3.34)	0.4446	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)		3/ 9 ( 33.3)		1.00 ( 0.23, 4.31)	1.0000	0.3808
Central and Eastern Europe	3/ 20 ( 15.0)		1/ 27 ( 3.7)		4.05 ( 0.45, 36.12)	0.2102	
Latin America	1/ 4 ( 25.0)		1/ 3 ( 33.3)		0.75 ( 0.07, 7.73)	0.8090	
US/Canada/Central America	3/ 4 ( 75.0)		1/ 9 ( 11.1)		6.75 ( 0.98, 46.62)	0.0528	
Western Europe	5/ 36 ( 13.9)		4/ 29 ( 13.8)		1.01 ( 0.30, 3.41)	0.9911	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	3/ 30 ( 10.0)		3/ 36 ( 8.3)		1.20 ( 0.26, 5.52)	0.8148	0.9607
>=3 and <6 years	4/ 17 ( 23.5)		3/ 20 ( 15.0)		1.57 ( 0.41, 6.05)	0.5134	
>= 6 years	7/ 23 ( 30.4)		4/ 20 ( 20.0)		1.52 ( 0.52, 4.45)	0.4429	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.12  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	1.563	
95% CI	0.615, 3.972	
P-value	0.3478	
Relative Risk	1.467	
95% CI	0.658, 3.269	
P-value	0.3489	
Risk Difference	0.055	
95% CI	-0.059, 0.168	
P-value	0.3474	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	14.2 (13.6, 22.9)	13.8 (13.8, 46.0)
Median (95% CI)	17.9 (14.2, 30.9)	46.0 (13.8, 46.0)
75%-ile (95% CI)	30.9 (17.9, 34.6)	46.0 (13.8, 46.0)
Hazard Ratio	1.094	
95% CI	0.430, 2.783	
p-value	0.8501	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.12.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	5/ 48 ( 10.4)		7/ 50 ( 14.0)		0.74 ( 0.25, 2.18)	0.5906	0.0580
>= 75 years	7/ 22 ( 31.8)		2/ 27 ( 7.4)		4.30 ( 0.99, 18.63)	0.0515	
Gender							
male	6/ 42 ( 14.3)		8/ 48 ( 16.7)		0.86 ( 0.32, 2.27)	0.7564	0.0790
female	6/ 28 ( 21.4)		1/ 29 ( 3.4)		6.21 ( 0.80, 48.38)	0.0810	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 4 ( 0.0)		NE		NE
no	12/ 66 ( 18.2)		9/ 73 ( 12.3)		1.47 ( 0.66, 3.27)	0.3397	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)		3/ 31 ( 9.7)		1.11 ( 0.24, 5.04)	0.8953	0.6650
no	9/ 42 ( 21.4)		6/ 46 ( 13.0)		1.64 ( 0.64, 4.22)	0.3029	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 9 ( 33.3)		3/ 14 ( 21.4)		1.56 ( 0.40, 6.08)	0.5254	0.9961
no	9/ 61 ( 14.8)		6/ 63 ( 9.5)		1.55 ( 0.59, 4.09)	0.3770	
Race Group 2							
white	10/ 60 ( 16.7)		7/ 71 ( 9.9)		1.69 ( 0.69, 4.17)	0.2543	NE
TLS risk category							
low	3/ 15 ( 20.0)		1/ 12 ( 8.3)		2.40 ( 0.28, 20.24)	0.4209	0.8733
medium	8/ 50 ( 16.0)		7/ 57 ( 12.3)		1.30 ( 0.51, 3.34)	0.5814	
high	1/ 5 ( 20.0)		1/ 8 ( 12.5)		1.60 ( 0.13, 20.22)	0.7165	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)		0/ 16 ( 0.0)		4.25 ( 0.19, 95.68)	0.3625	0.4572
> 6	11/ 59 ( 18.6)		9/ 61 ( 14.8)		1.26 ( 0.56, 2.83)	0.5688	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	7/ 43 ( 16.3)		3/ 43 ( 7.0)		2.33 ( 0.65, 8.43)	0.1961	0.3701
>= 70 mL/min	5/ 26 ( 19.2)		6/ 34 ( 17.6)		1.09 ( 0.37, 3.18)	0.8751	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.7177
Trisomy 12	2/ 8 ( 25.0)		1/ 12 ( 8.3)		3.00 ( 0.32, 27.83)	0.3337	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)		1/ 18 ( 5.6)		1.50 ( 0.10, 21.74)	0.7663	
Del (13q)	9/ 46 ( 19.6)		7/ 40 ( 17.5)		1.12 ( 0.46, 2.73)	0.8064	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.12.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	6/ 41 ( 14.6)		3/ 33 ( 9.1)		1.61 ( 0.44, 5.95)	0.4756	0.9147
> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)		5/ 41 ( 12.2)		1.46 ( 0.47, 4.59)	0.5130	
ECOG Performance Status							
0	6/ 26 ( 23.1)		3/ 40 ( 7.5)		3.08 ( 0.84, 11.23)	0.0889	0.2210
1	6/ 36 ( 16.7)		3/ 24 ( 12.5)		1.33 ( 0.37, 4.82)	0.6611	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		3/ 13 ( 23.1)		0.22 ( 0.01, 3.81)	0.2997	
Binet Stage							
Stage A	2/ 14 ( 14.3)		0/ 20 ( 0.0)		7.00 ( 0.36, 135.5)	0.1981	0.3846
Stage B	4/ 23 ( 17.4)		2/ 21 ( 9.5)		1.83 ( 0.37, 8.96)	0.4582	
Stage C	6/ 33 ( 18.2)		7/ 36 ( 19.4)		0.94 ( 0.35, 2.50)	0.8935	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		1/ 9 ( 11.1)		0.48 ( 0.02, 10.07)	0.6337	0.6754
Central and Eastern Europe	2/ 20 ( 10.0)		3/ 27 ( 11.1)		0.90 ( 0.17, 4.89)	0.9029	
Latin America	2/ 4 ( 50.0)		0/ 3 ( 0.0)		4.00 ( 0.26, 61.76)	0.3208	
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)		0/ 9 ( 0.0)		6.00 ( 0.29, 122.4)	0.2441	
Western Europe	7/ 36 ( 19.4)		5/ 29 ( 17.2)		1.13 ( 0.40, 3.19)	0.8204	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	5/ 30 ( 16.7)		3/ 36 ( 8.3)		2.00 ( 0.52, 7.69)	0.3131	0.8670
>=3 and <6 years	3/ 17 ( 17.6)		3/ 20 ( 15.0)		1.18 ( 0.27, 5.09)	0.8277	
>= 6 years	4/ 23 ( 17.4)		2/ 20 ( 10.0)		1.74 ( 0.36, 8.51)	0.4946	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.13  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	1.608	
95% CI	0.607, 4.262	
P-value	0.3395	
Relative Risk	1.513	
95% CI	0.646, 3.543	
P-value	0.3408	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.056, 0.162	
P-value	0.3390	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	14.3 (14.2, 28.5)	13.8 (13.8, 46.0)
Median (95% CI)	22.9 (14.3, 30.9)	23.5 (13.8, 46.0)
75%-ile (95% CI)	30.9 (17.9, 34.6)	46.0 (23.5, 46.0)
Hazard Ratio	1.137	
95% CI	0.428, 3.017	
p-value	0.7965	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.13.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	5/ 48 ( 10.4)		6/ 50 ( 12.0)		0.87 ( 0.28, 2.66)	0.8042	0.1290
>= 75 years	6/ 22 ( 27.3)		2/ 27 ( 7.4)		3.68 ( 0.82, 16.47)	0.0881	
Gender							
male	5/ 42 ( 11.9)		7/ 48 ( 14.6)		0.82 ( 0.28, 2.38)	0.7102	0.0780
female	6/ 28 ( 21.4)		1/ 29 ( 3.4)		6.21 ( 0.80, 48.38)	0.0810	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 4 ( 0.0)		3.00 ( 0.16, 57.36)	0.4656	0.6199
no	10/ 66 ( 15.2)		8/ 73 ( 11.0)		1.38 ( 0.58, 3.29)	0.4645	
B-Symptom Night Sweat							
yes	5/ 28 ( 17.9)		3/ 31 ( 9.7)		1.85 ( 0.48, 7.03)	0.3692	0.7020
no	6/ 42 ( 14.3)		5/ 46 ( 10.9)		1.31 ( 0.43, 3.99)	0.6296	
B-Symptom Weight Loss							
yes	4/ 9 ( 44.4)		3/ 14 ( 21.4)		2.07 ( 0.60, 7.17)	0.2492	0.6655
no	7/ 61 ( 11.5)		5/ 63 ( 7.9)		1.45 ( 0.49, 4.31)	0.5082	
Race Group 2							
white	10/ 60 ( 16.7)		7/ 71 ( 9.9)		1.69 ( 0.69, 4.17)	0.2543	NE
TLS risk category							
low	3/ 15 ( 20.0)		0/ 12 ( 0.0)		5.69 ( 0.32, 100.5)	0.2354	0.5633
medium	7/ 50 ( 14.0)		7/ 57 ( 12.3)		1.14 ( 0.43, 3.03)	0.7925	
high	1/ 5 ( 20.0)		1/ 8 ( 12.5)		1.60 ( 0.13, 20.22)	0.7165	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 11 ( 9.1)		1/ 16 ( 6.3)		1.45 ( 0.10, 20.87)	0.7828	0.9915
> 6	10/ 59 ( 16.9)		7/ 61 ( 11.5)		1.48 ( 0.60, 3.62)	0.3942	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	7/ 43 ( 16.3)		4/ 43 ( 9.3)		1.75 ( 0.55, 5.55)	0.3417	0.7411
>= 70 mL/min	4/ 26 ( 15.4)		4/ 34 ( 11.8)		1.31 ( 0.36, 4.74)	0.6832	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.2644
Trisomy 12	3/ 8 ( 37.5)		1/ 12 ( 8.3)		4.50 ( 0.56, 35.98)	0.1562	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/ 12 ( 8.3)		0/ 18 ( 0.0)		4.38 ( 0.19, 99.48)	0.3534	
Del (13q)	7/ 46 ( 15.2)		7/ 40 ( 17.5)		0.87 ( 0.33, 2.27)	0.7750	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.13.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	5/ 41 ( 12.2)		2/ 33 ( 6.1)		2.01 ( 0.42, 9.72)	0.3841	0.7477
> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)		5/ 41 ( 12.2)		1.46 ( 0.47, 4.59)	0.5130	
ECOG Performance Status							
0	5/ 26 ( 19.2)		2/ 40 ( 5.0)		3.85 ( 0.81, 18.37)	0.0913	0.2857
1	5/ 36 ( 13.9)		3/ 24 ( 12.5)		1.11 ( 0.29, 4.22)	0.8771	
>=2	1/ 8 ( 12.5)		3/ 13 ( 23.1)		0.54 ( 0.07, 4.36)	0.5643	
Binet Stage							
Stage A	1/ 14 ( 7.1)		0/ 20 ( 0.0)		4.20 ( 0.18, 96.19)	0.3690	0.7725
Stage B	3/ 23 ( 13.0)		2/ 21 ( 9.5)		1.37 ( 0.25, 7.41)	0.7151	
Stage C	7/ 33 ( 21.2)		6/ 36 ( 16.7)		1.27 ( 0.48, 3.40)	0.6306	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		1/ 9 ( 11.1)		0.48 ( 0.02, 10.07)	0.6337	0.6670
Central and Eastern Europe	2/ 20 ( 10.0)		2/ 27 ( 7.4)		1.35 ( 0.21, 8.78)	0.7535	
Latin America	2/ 4 ( 50.0)		0/ 3 ( 0.0)		4.00 ( 0.26, 61.76)	0.3208	
US/Canada/Central America	1/ 4 ( 25.0)		0/ 9 ( 0.0)		6.00 ( 0.29, 122.4)	0.2441	
Western Europe	6/ 36 ( 16.7)		5/ 29 ( 17.2)		0.97 ( 0.33, 2.85)	0.9510	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	3/ 30 ( 10.0)		3/ 36 ( 8.3)		1.20 ( 0.26, 5.52)	0.8148	0.9455
>=3 and <6 years	3/ 17 ( 17.6)		2/ 20 ( 10.0)		1.76 ( 0.33, 9.36)	0.5046	
>= 6 years	5/ 23 ( 21.7)		3/ 20 ( 15.0)		1.45 ( 0.40, 5.32)	0.5758	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.14  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	0 ( 0.0)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	70 (100.0)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	0.151	
95% CI	0.008, 2.975	
P-value	0.2138	
Relative Risk	0.157	
95% CI	0.008, 2.986	
P-value	0.2179	
Risk Difference	-0.039	
95% CI	-0.082, 0.004	
P-value	0.0773	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio		
95% CI	-	
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.14.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	0/ 48 ( 0.0)		2/ 50 ( 4.0)		0.21 ( 0.01, 4.23)	0.3070	0.7635
>= 75 years	0/ 22 ( 0.0)		1/ 27 ( 3.7)		0.41 ( 0.02, 9.50)	0.5750	
Gender							
male	0/ 42 ( 0.0)		2/ 48 ( 4.2)		0.23 ( 0.01, 4.62)	0.3354	0.8521
female	0/ 28 ( 0.0)		1/ 29 ( 3.4)		0.34 ( 0.01, 8.12)	0.5090	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 4 ( 0.0)		NE		NE
no	0/ 66 ( 0.0)		3/ 73 ( 4.1)		0.16 ( 0.01, 3.00)	0.2191	
B-Symptom Night Sweat							
yes	0/ 28 ( 0.0)		0/ 31 ( 0.0)		NE		NE
no	0/ 42 ( 0.0)		3/ 46 ( 6.5)		0.16 ( 0.01, 2.94)	0.2148	
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/ 9 ( 0.0)		0/ 14 ( 0.0)		NE		NE
no	0/ 61 ( 0.0)		3/ 63 ( 4.8)		0.15 ( 0.01, 2.80)	0.2023	
Race Group 2							
white	0/ 60 ( 0.0)		2/ 71 ( 2.8)		0.24 ( 0.01, 4.82)	0.3483	NE
TLS risk category							
low	0/ 15 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		NE
medium	0/ 50 ( 0.0)		3/ 57 ( 5.3)		0.16 ( 0.01, 3.07)	0.2256	
high	0/ 5 ( 0.0)		0/ 8 ( 0.0)		NE		
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)		1/ 16 ( 6.3)		0.47 ( 0.02, 10.63)	0.6368	0.7080
> 6	0/ 59 ( 0.0)		2/ 61 ( 3.3)		0.21 ( 0.01, 4.22)	0.3055	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	0/ 43 ( 0.0)		1/ 43 ( 2.3)		0.33 ( 0.01, 7.96)	0.4974	0.9099
>= 70 mL/min	0/ 26 ( 0.0)		2/ 34 ( 5.9)		0.26 ( 0.01, 5.18)	0.3769	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.9981
Trisomy 12	0/ 8 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/ 12 ( 0.0)		2/ 18 ( 11.1)		0.29 ( 0.02, 5.60)	0.4143	
Del (13q)	0/ 46 ( 0.0)		1/ 40 ( 2.5)		0.29 ( 0.01, 6.94)	0.4455	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.14.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							NE
<= 3.5 mg/L	0/ 41 ( 0.0)		0/ 33 ( 0.0)		NE		
> 3.5 mg/L	0/ 28 ( 0.0)		3/ 41 ( 7.3)		0.21 ( 0.01, 3.86)	0.2911	
ECOG Performance Status							0.8927
0	0/ 26 ( 0.0)		2/ 40 ( 5.0)		0.30 ( 0.02, 6.08)	0.4358	
1	0/ 36 ( 0.0)		1/ 24 ( 4.2)		0.23 ( 0.01, 5.31)	0.3552	
>=2	0/ 8 ( 0.0)		0/ 13 ( 0.0)		NE		
Binet Stage							0.9825
Stage A	0/ 14 ( 0.0)		1/ 20 ( 5.0)		0.47 ( 0.02, 10.69)	0.6333	
Stage B	0/ 23 ( 0.0)		1/ 21 ( 4.8)		0.31 ( 0.01, 7.12)	0.4604	
Stage C	0/ 33 ( 0.0)		1/ 36 ( 2.8)		0.36 ( 0.02, 8.61)	0.5302	
Region							0.9669
Australia/New Zealand/Asia	0/ 6 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		
Central and Eastern Europe	0/ 20 ( 0.0)		1/ 27 ( 3.7)		0.44 ( 0.02, 10.37)	0.6139	
Latin America	0/ 4 ( 0.0)		1/ 3 ( 33.3)		0.27 ( 0.01, 4.93)	0.3747	
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		
Western Europe	0/ 36 ( 0.0)		1/ 29 ( 3.4)		0.27 ( 0.01, 6.40)	0.4177	
Time from first diagnosis to randomisation							0.8091
< 3 years	0/ 30 ( 0.0)		1/ 36 ( 2.8)		0.40 ( 0.02, 9.42)	0.5681	
>=3 and <6 years	0/ 17 ( 0.0)		2/ 20 ( 10.0)		0.23 ( 0.01, 4.55)	0.3369	
>= 6 years	0/ 23 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.15  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.290	
95% CI	0.442, 3.763	
P-value	0.6407	
Relative Risk	1.257	
95% CI	0.481, 3.288	
P-value	0.6408	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.075, 0.122	
P-value	0.6414	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.274	
95% CI	0.462, 3.514	
p-value	0.6404	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.15.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	7/ 48 ( 14.6)		3/ 50 ( 6.0)		2.43 ( 0.67, 8.86)	0.1783	0.1004
>= 75 years	1/ 22 ( 4.5)		4/ 27 ( 14.8)		0.31 ( 0.04, 2.55)	0.2742	
Gender							
male	5/ 42 ( 11.9)		3/ 48 ( 6.3)		1.90 ( 0.48, 7.50)	0.3567	0.3700
female	3/ 28 ( 10.7)		4/ 29 ( 13.8)		0.78 ( 0.19, 3.16)	0.7244	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)		1/ 4 ( 25.0)		1.00 ( 0.09, 11.03)	1.0000	0.8482
no	7/ 66 ( 10.6)		6/ 73 ( 8.2)		1.29 ( 0.46, 3.64)	0.6303	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 28 ( 10.7)		3/ 31 ( 9.7)		1.11 ( 0.24, 5.04)	0.8953	0.8321
no	5/ 42 ( 11.9)		4/ 46 ( 8.7)		1.37 ( 0.39, 4.76)	0.6214	
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 9 ( 22.2)		3/ 14 ( 21.4)		1.04 ( 0.21, 5.04)	0.9640	0.6921
no	6/ 61 ( 9.8)		4/ 63 ( 6.3)		1.55 ( 0.46, 5.22)	0.4802	
Race Group 2							
white	7/ 60 ( 11.7)		7/ 71 ( 9.9)		1.18 ( 0.44, 3.18)	0.7388	NE
TLS risk category							
low	2/ 15 ( 13.3)		1/ 12 ( 8.3)		1.60 ( 0.16, 15.60)	0.6858	0.7915
medium	6/ 50 ( 12.0)		6/ 57 ( 10.5)		1.14 ( 0.39, 3.31)	0.8096	
high	0/ 5 ( 0.0)		0/ 8 ( 0.0)		NE		
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)		2/ 16 ( 12.5)		0.28 ( 0.01, 5.39)	0.4013	0.2619
> 6	8/ 59 ( 13.6)		5/ 61 ( 8.2)		1.65 ( 0.57, 4.77)	0.3513	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	3/ 43 ( 7.0)		5/ 43 ( 11.6)		0.60 ( 0.15, 2.36)	0.4641	0.1088
>= 70 mL/min	5/ 26 ( 19.2)		2/ 34 ( 5.9)		3.27 ( 0.69, 15.53)	0.1363	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (11q)	0/ 4 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		0.3670
Trisomy 12	2/ 8 ( 25.0)		1/ 12 ( 8.3)		3.00 ( 0.32, 27.83)	0.3337	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 12 ( 16.7)		1/ 18 ( 5.6)		3.00 ( 0.30, 29.52)	0.3464	
Del (13q)	4/ 46 ( 8.7)		5/ 40 ( 12.5)		0.70 ( 0.20, 2.42)	0.5677	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.2.15.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GC1b (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/ 41 ( 7.3)		3/ 33 ( 9.1)		0.80 ( 0.17, 3.73)	0.7814	0.4115
> 3.5 mg/L	5/ 28 ( 17.9)		4/ 41 ( 9.8)		1.83 ( 0.54, 6.22)	0.3330	
ECOG Performance Status							
0	5/ 26 ( 19.2)		4/ 40 ( 10.0)		1.92 ( 0.57, 6.50)	0.2929	0.7955
1	2/ 36 ( 5.6)		1/ 24 ( 4.2)		1.33 ( 0.13, 13.90)	0.8099	
>=2	1/ 8 ( 12.5)		2/ 13 ( 15.4)		0.81 ( 0.09, 7.58)	0.8554	
Binet Stage							
Stage A	2/ 14 ( 14.3)		4/ 20 ( 20.0)		0.71 ( 0.15, 3.38)	0.6713	0.4729
Stage B	1/ 23 ( 4.3)		1/ 21 ( 4.8)		0.91 ( 0.06, 13.69)	0.9475	
Stage C	5/ 33 ( 15.2)		2/ 36 ( 5.6)		2.73 ( 0.57, 13.11)	0.2105	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 6 ( 33.3)		0/ 9 ( 0.0)		7.14 ( 0.40, 127.1)	0.1807	0.3343
Central and Eastern Europe	1/ 20 ( 5.0)		1/ 27 ( 3.7)		1.35 ( 0.09, 20.31)	0.8282	
Latin America	1/ 4 ( 25.0)		0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565	
US/Canada/Central America	0/ 4 ( 0.0)		0/ 9 ( 0.0)		NE		
Western Europe	4/ 36 ( 11.1)		6/ 29 ( 20.7)		0.54 ( 0.17, 1.72)	0.2964	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	2/ 30 ( 6.7)		3/ 36 ( 8.3)		0.80 ( 0.14, 4.48)	0.7996	0.5895
>=3 and <6 years	0/ 17 ( 0.0)		1/ 20 ( 5.0)		0.39 ( 0.02, 8.97)	0.5553	
>= 6 years	6/ 23 ( 26.1)		3/ 20 ( 15.0)		1.74 ( 0.50, 6.07)	0.3854	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	49 ( 70.0)	53 ( 68.8)
Number of censored subjects, n (%)	21 ( 30.0)	24 ( 31.2)
Odds Ratio	1.057	
95% CI	0.523, 2.134	
P-value	0.8780	
Relative Risk	1.017	
95% CI	0.820, 1.261	
P-value	0.8779	
Risk Difference	0.012	
95% CI	-0.137, 0.161	
P-value	0.8779	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.7)	0.2 ( 0.1, 0.3)
Median (95% CI)	2.3 ( 1.0, 5.1)	4.6 ( 0.9, 6.8)
75%-ile (95% CI)	14.9 ( 5.1, 14.9)	NE ( 7.1, NE )
Hazard Ratio	1.110	
95% CI	0.750, 1.642	
p-value	0.5977	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: ANAEMIA		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	65 ( 84.4)
Odds Ratio	1.010	
95% CI	0.414, 2.461	
P-value	0.9827	
Relative Risk	1.008	
95% CI	0.476, 2.138	
P-value	0.9827	
Risk Difference	0.001	
95% CI	-0.116, 0.119	
P-value	0.9827	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.008	
95% CI	0.445, 2.285	
p-value	0.9843	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: NEUTROPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	40 ( 57.1)	45 ( 58.4)
Number of censored subjects, n (%)	30 ( 42.9)	32 ( 41.6)
Odds Ratio	0.948	
95% CI	0.492, 1.826	
P-value	0.8735	
Relative Risk	0.978	
95% CI	0.741, 1.290	
P-value	0.8736	
Risk Difference	-0.013	
95% CI	-0.173, 0.147	
P-value	0.8735	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.9 ( 0.3, 3.1)	0.5 ( 0.3, 4.5)
Median (95% CI)	5.6 ( 3.3, NE )	6.3 ( 4.6, 9.9)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.022	
95% CI	0.667, 1.565	
p-value	0.9193	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: THROMBOCYTOPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	20 ( 28.6)	14 ( 18.2)
Number of censored subjects, n (%)	50 ( 71.4)	63 ( 81.8)
Odds Ratio	1.800	
95% CI	0.827, 3.916	
P-value	0.1383	
Relative Risk	1.571	
95% CI	0.861, 2.867	
P-value	0.1408	
Risk Difference	0.104	
95% CI	-0.033, 0.240	
P-value	0.1356	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	2.1 ( 0.1, NE )	NE ( 3.0, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.711	
95% CI	0.864, 3.388	
p-value	0.1208	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	35 ( 45.5)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	42 ( 54.5)
Odds Ratio	1.697	
95% CI	0.882, 3.262	
P-value	0.1130	
Relative Risk	1.289	
95% CI	0.941, 1.764	
P-value	0.1137	
Risk Difference	0.131	
95% CI	-0.029, 0.291	
P-value	0.1087	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.8 ( 0.1, 1.8)	0.9 ( 0.1, 2.8)
Median (95% CI)	5.3 ( 1.9, NE )	NE ( 3.6, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.346	
95% CI	0.857, 2.114	
p-value	0.1842	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: CONSTIPATION		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	6 ( 7.8)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	71 ( 92.2)
Odds Ratio	1.972	
95% CI	0.677, 5.743	
P-value	0.2130	
Relative Risk	1.833	
95% CI	0.703, 4.783	
P-value	0.2154	
Risk Difference	0.065	
95% CI	-0.037, 0.166	
P-value	0.2099	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.883	
95% CI	0.684, 5.184	
p-value	0.2123	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: DIARRHOEA		
Number of subjects with events, n (%)	19 ( 27.1)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	51 ( 72.9)	67 ( 87.0)
Odds Ratio	2.496	
95% CI	1.069, 5.828	
P-value	0.0345	
Relative Risk	2.090	
95% CI	1.044, 4.183	
P-value	0.0373	
Risk Difference	0.142	
95% CI	0.013, 0.270	
P-value	0.0307	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.3 ( 2.0, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.219	
95% CI	1.032, 4.775	
p-value	0.0361	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: NAUSEA		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	17 ( 22.1)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	60 ( 77.9)
Odds Ratio	0.730	
95% CI	0.321, 1.662	
P-value	0.4537	
Relative Risk	0.776	
95% CI	0.400, 1.509	
P-value	0.4554	
Risk Difference	-0.049	
95% CI	-0.177, 0.079	
P-value	0.4498	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 8.5, NE )	NE ( 0.8, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.728	
95% CI	0.348, 1.525	
p-value	0.4192	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: VOMITING		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 14.3)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 85.7)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	2.400	
95% CI	0.778, 7.406	
P-value	0.1278	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.790, 6.123	
P-value	0.1311	
Risk Difference	0.078	
95% CI	-0.021, 0.177	
P-value	0.1219	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.317	
95% CI	0.792, 6.781	
p-value	0.1149	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 48.6)	35 ( 45.5)
Number of censored subjects, n (%)	36 ( 51.4)	42 ( 54.5)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.592, 2.168	
P-value	0.7053	
Relative Risk	1.069	
95% CI	0.758, 1.507	
P-value	0.7051	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.130, 0.193	
P-value	0.7052	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.1, 3.1)	1.0 ( 0.2, 5.9)
Median (95% CI)	26.5 ( 3.5, 26.5)	17.1 ( 8.6, 17.1)
75%-ile (95% CI)	26.5 ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.076	
95% CI	0.668, 1.732	
p-value	0.7749	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: FATIGUE		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	0.774	
95% CI	0.292, 2.051	
P-value	0.6067	
Relative Risk	0.800	
95% CI	0.342, 1.874	
P-value	0.6074	
Risk Difference	-0.029	
95% CI	-0.137, 0.079	
P-value	0.6041	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.851	
95% CI	0.336, 2.157	
p-value	0.7358	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: PYREXIA		
Number of subjects with events, n (%)	15 ( 21.4)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	55 ( 78.6)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	2.727	
95% CI	1.040, 7.152	
P-value	0.0414	
Relative Risk	2.357	
95% CI	1.021, 5.442	
P-value	0.0446	
Risk Difference	0.123	
95% CI	0.008, 0.239	
P-value	0.0365	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	26.5 ( 3.1, 26.5)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	26.5 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	26.5 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.332	
95% CI	0.941, 5.779	
p-value	0.0601	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	35 ( 45.5)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	42 ( 54.5)
Odds Ratio	1.697	
95% CI	0.882, 3.262	
P-value	0.1130	
Relative Risk	1.289	
95% CI	0.941, 1.764	
P-value	0.1137	
Risk Difference	0.131	
95% CI	-0.029, 0.291	
P-value	0.1087	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.4 ( 1.0, 4.4)	4.2 ( 2.1, 7.4)
Median (95% CI)	7.4 ( 4.7, 17.9)	13.8 ( 8.1, 46.0)
75%-ile (95% CI)	17.9 (13.6, 17.9)	23.5 (13.8, 46.0)
Hazard Ratio	1.572	
95% CI	0.993, 2.488	
p-value	0.0515	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: NASOPHARYNGITIS		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 10.0)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 90.0)	77 (100.0)
Odds Ratio	18.307	
95% CI	1.026, 326.74	
P-value	0.0480	
Relative Risk	16.479	
95% CI	0.958, 283.35	
P-value	0.0535	
Risk Difference	0.100	
95% CI	0.030, 0.170	
P-value	0.0053	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	
95% CI		
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	0.523	
95% CI	0.150, 1.819	
P-value	0.3078	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.173, 1.747	
P-value	0.3107	
Risk Difference	-0.047	
95% CI	-0.134, 0.040	
P-value	0.2932	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.542	
95% CI	0.163, 1.801	
p-value	0.3110	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	33 ( 47.1)	46 ( 59.7)
Number of censored subjects, n (%)	37 ( 52.9)	31 ( 40.3)
Odds Ratio	0.601	
95% CI	0.313, 1.156	
P-value	0.1271	
Relative Risk	0.789	
95% CI	0.580, 1.074	
P-value	0.1324	
Risk Difference	-0.126	
95% CI	-0.286, 0.034	
P-value	0.1233	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( 0.0, NE )	0.0 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.702	
95% CI	0.446, 1.106	
p-value	0.1252	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: INFUSION RELATED REACTION		
Number of subjects with events, n (%)	31 ( 44.3)	43 ( 55.8)
Number of censored subjects, n (%)	39 ( 55.7)	34 ( 44.2)
Odds Ratio	0.629	
95% CI	0.328, 1.206	
P-value	0.1625	
Relative Risk	0.793	
95% CI	0.570, 1.102	
P-value	0.1676	
Risk Difference	-0.116	
95% CI	-0.276, 0.045	
P-value	0.1588	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( 0.0, NE )	0.0 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.720	
95% CI	0.450, 1.151	
p-value	0.1626	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INVESTIGATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	21 ( 30.0)	29 ( 37.7)
Number of censored subjects, n (%)	49 ( 70.0)	48 ( 62.3)
Odds Ratio	0.709	
95% CI	0.356, 1.412	
P-value	0.3282	
Relative Risk	0.797	
95% CI	0.503, 1.260	
P-value	0.3313	
Risk Difference	-0.077	
95% CI	-0.229, 0.076	
P-value	0.3245	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	3.5 ( 1.0, 16.6)	0.2 ( 0.1, 8.5)
Median (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.676	
95% CI	0.382, 1.195	
p-value	0.1820	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INVESTIGATIONS - PT: ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED		
Number of subjects with events, n (%)	3 ( 4.3)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	67 ( 95.7)	67 ( 87.0)
Odds Ratio	0.300	
95% CI	0.079, 1.139	
P-value	0.0769	
Relative Risk	0.330	
95% CI	0.095, 1.151	
P-value	0.0819	
Risk Difference	-0.087	
95% CI	-0.176, 0.002	
P-value	0.0548	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.313	
95% CI	0.086, 1.137	
p-value	0.0633	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	18 ( 23.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	59 ( 76.6)
Odds Ratio	0.611	
95% CI	0.266, 1.405	
P-value	0.2462	
Relative Risk	0.672	
95% CI	0.342, 1.322	
P-value	0.2500	
Risk Difference	-0.077	
95% CI	-0.204, 0.051	
P-value	0.2381	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE (10.4, NE)	10.7 ( 8.1, NE)
Median (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE, NE)	NE ( NE, NE)
Hazard Ratio	0.642	
95% CI	0.303, 1.359	
p-value	0.2449	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	23 ( 32.9)	28 ( 36.4)
Number of censored subjects, n (%)	47 ( 67.1)	49 ( 63.6)
Odds Ratio	0.856	
95% CI	0.433, 1.693	
P-value	0.6556	
Relative Risk	0.904	
95% CI	0.578, 1.412	
P-value	0.6563	
Risk Difference	-0.035	
95% CI	-0.189, 0.119	
P-value	0.6550	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.0 ( 2.4, NE )	5.3 ( 2.6, 10.0)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.0 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.942	
95% CI	0.540, 1.642	
p-value	0.8293	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: ARTHRALGIA		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	0.523	
95% CI	0.150, 1.819	
P-value	0.3078	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.173, 1.747	
P-value	0.3107	
Risk Difference	-0.047	
95% CI	-0.134, 0.040	
P-value	0.2932	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.543	
95% CI	0.163, 1.803	
p-value	0.3110	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: BACK PAIN		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	1.290	
95% CI	0.442, 3.763	
P-value	0.6407	
Relative Risk	1.257	
95% CI	0.481, 3.288	
P-value	0.6408	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.075, 0.122	
P-value	0.6414	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.284	
95% CI	0.465, 3.541	
p-value	0.6271	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Number of subjects with events, n (%)	14 ( 20.0)	12 ( 15.6)
Number of censored subjects, n (%)	56 ( 80.0)	65 ( 84.4)
Odds Ratio	1.354	
95% CI	0.579, 3.168	
P-value	0.4844	
Relative Risk	1.283	
95% CI	0.637, 2.584	
P-value	0.4848	
Risk Difference	0.044	
95% CI	-0.080, 0.168	
P-value	0.4848	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 (15.9, 27.4)	17.5 (17.5, 34.8)
Median (95% CI)	24.6 (16.2, 31.2)	20.2 (17.5, 34.8)
75%-ile (95% CI)	31.2 (24.6, 42.8)	34.8 (17.5, 34.8)
Hazard Ratio	0.698	
95% CI	0.307, 1.588	
p-value	0.3888	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	24 ( 34.3)	27 ( 35.1)
Number of censored subjects, n (%)	46 ( 65.7)	50 ( 64.9)
Odds Ratio	0.966	
95% CI	0.489, 1.908	
P-value	0.9210	
Relative Risk	0.978	
95% CI	0.627, 1.525	
P-value	0.9211	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.162, 0.146	
P-value	0.9210	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	6.5 ( 2.6, 29.2)	2.8 ( 0.5, 25.5)
Median (95% CI)	28.5 (28.5, 29.2)	25.5 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	29.2 (28.5, 29.2)	25.5 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.807	
95% CI	0.459, 1.418	
p-value	0.4627	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: HEADACHE		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	0.708	
95% CI	0.239, 2.102	
P-value	0.5344	
Relative Risk	0.733	
95% CI	0.275, 1.956	
P-value	0.5355	
Risk Difference	-0.031	
95% CI	-0.128, 0.066	
P-value	0.5297	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.711	
95% CI	0.253, 1.998	
p-value	0.5213	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 12.9)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 87.1)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	2.693	
95% CI	0.790, 9.174	
P-value	0.1133	
Relative Risk	2.475	
95% CI	0.798, 7.680	
P-value	0.1168	
Risk Difference	0.077	
95% CI	-0.016, 0.169	
P-value	0.1055	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.581	
95% CI	0.795, 8.381	
p-value	0.1017	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	0.254	
95% CI	0.052, 1.238	
P-value	0.0899	
Relative Risk	0.275	
95% CI	0.060, 1.251	
P-value	0.0950	
Risk Difference	-0.075	
95% CI	-0.154, 0.003	
P-value	0.0601	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.257	
95% CI	0.055, 1.212	
p-value	0.0641	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	26 ( 37.1)	18 ( 23.4)
Number of censored subjects, n (%)	44 ( 62.9)	59 ( 76.6)
Odds Ratio	1.937	
95% CI	0.946, 3.966	
P-value	0.0706	
Relative Risk	1.589	
95% CI	0.958, 2.636	
P-value	0.0731	
Risk Difference	0.138	
95% CI	-0.010, 0.285	
P-value	0.0673	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.5 ( 1.9, 19.3)	37.7 ( 6.5, 37.7)
Median (95% CI)	17.9 (17.9, 19.3)	37.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	19.3 (17.9, 19.3)	37.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.813	
95% CI	0.982, 3.346	
p-value	0.0535	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: COUGH		
Number of subjects with events, n (%)	15 ( 21.4)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	55 ( 78.6)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	2.061	
95% CI	0.838, 5.066	
P-value	0.1152	
Relative Risk	1.833	
95% CI	0.857, 3.922	
P-value	0.1182	
Risk Difference	0.097	
95% CI	-0.023, 0.217	
P-value	0.1115	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 4.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.989	
95% CI	0.870, 4.546	
p-value	0.0967	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	27 ( 38.6)	17 ( 22.1)
Number of censored subjects, n (%)	43 ( 61.4)	60 ( 77.9)
Odds Ratio	2.216	
95% CI	1.076, 4.563	
P-value	0.0308	
Relative Risk	1.747	
95% CI	1.046, 2.919	
P-value	0.0331	
Risk Difference	0.165	
95% CI	0.018, 0.312	
P-value	0.0278	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.7 ( 1.4, 9.0)	NE ( 3.7, NE )
Median (95% CI)	NE ( 9.3, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.947	
95% CI	1.060, 3.576	
p-value	0.0285	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - PT: PRURITUS		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 10.0)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 90.0)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	2.741	
95% CI	0.680, 11.043	
P-value	0.1562	
Relative Risk	2.567	
95% CI	0.690, 9.543	
P-value	0.1595	
Risk Difference	0.061	
95% CI	-0.021, 0.144	
P-value	0.1471	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.637	
95% CI	0.682, 10.198	
p-value	0.1440	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: VASCULAR DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 18.6)	14 ( 18.2)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 81.4)	63 ( 81.8)
Odds Ratio	1.026	
95% CI	0.445, 2.367	
P-value	0.9514	
Relative Risk	1.021	
95% CI	0.516, 2.020	
P-value	0.9514	
Risk Difference	0.004	
95% CI	-0.121, 0.129	
P-value	0.9514	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 9.4, NE )	NE ( 7.9, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.039	
95% CI	0.488, 2.213	
p-value	0.9421	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: DIARRHOEA	Age							0.3351
	< 75 years	15/ 48 ( 31.3)		6/ 50 ( 12.0)		2.60 ( 1.10, 6.15)	0.0291	
	>= 75 years	4/ 22 ( 18.2)		4/ 27 ( 14.8)		1.23 ( 0.35, 4.35)	0.7513	
	Gender							0.1969
	male	15/ 42 ( 35.7)		6/ 48 ( 12.5)		2.86 ( 1.22, 6.69)	0.0157	
	female	4/ 28 ( 14.3)		4/ 29 ( 13.8)		1.04 ( 0.29, 3.74)	0.9573	
	B-Symptom Fever							0.7902
	yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 4 ( 0.0)		3.00 ( 0.16, 57.36)	0.4656	
	no	18/ 66 ( 27.3)		10/ 73 ( 13.7)		1.99 ( 0.99, 4.00)	0.0531	
	B-Symptom Night Sweat							0.9131
	yes	6/ 28 ( 21.4)		3/ 31 ( 9.7)		2.21 ( 0.61, 8.03)	0.2265	
	no	13/ 42 ( 31.0)		7/ 46 ( 15.2)		2.03 ( 0.90, 4.61)	0.0889	
	B-Symptom Weight Loss							0.3659
	yes	1/ 9 ( 11.1)		2/ 14 ( 14.3)		0.78 ( 0.08, 7.38)	0.8267	
	no	18/ 61 ( 29.5)		8/ 63 ( 12.7)		2.32 ( 1.09, 4.94)	0.0286	
	Race Group 2							NE
	white	15/ 60 ( 25.0)		9/ 71 ( 12.7)		1.97 ( 0.93, 4.18)	0.0765	
	TLS risk category							0.5024
	low	2/ 15 ( 13.3)		2/ 12 ( 16.7)		0.80 ( 0.13, 4.87)	0.8088	
	medium	16/ 50 ( 32.0)		8/ 57 ( 14.0)		2.28 ( 1.07, 4.87)	0.0333	
	high	1/ 5 ( 20.0)		0/ 8 ( 0.0)		4.50 ( 0.22, 93.07)	0.3305	
	CIRS-Score							0.3013
	<= 6	2/ 11 ( 18.2)		3/ 16 ( 18.8)		0.97 ( 0.19, 4.88)	0.9702	
	> 6	17/ 59 ( 28.8)		7/ 61 ( 11.5)		2.51 ( 1.12, 5.61)	0.0248	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.3522
	< 70 mL/min	9/ 43 ( 20.9)		6/ 43 ( 14.0)		1.50 ( 0.58, 3.85)	0.3992	
	>= 70 mL/min	9/ 26 ( 34.6)		4/ 34 ( 11.8)		2.94 ( 1.02, 8.50)	0.0463	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOC/ PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: DIARRHOEA								
	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3010
	Del (11q)	1/	4 (25.0)	0/	7 ( 0.0)	4.80 ( 0.24, 96.34)	0.3053	
	Trisomy 12	0/	8 ( 0.0)	1/	12 ( 8.3)	0.48 ( 0.02, 10.54)	0.6425	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	3/	12 (25.0)	5/	18 (27.8)	0.90 ( 0.26, 3.08)	0.8668	
	Del (13q)	15/	46 (32.6)	4/	40 (10.0)	3.26 ( 1.18, 9.03)	0.0229	
	Serum beta2-microglobulin							0.3643
	<= 3.5 mg/L	10/	41 (24.4)	2/	33 ( 6.1)	4.02 ( 0.95, 17.11)	0.0594	
	> 3.5 mg/L	9/	28 (32.1)	7/	41 (17.1)	1.88 ( 0.79, 4.46)	0.1507	
	ECOG Performance Status							0.3784
	0	6/	26 (23.1)	7/	40 (17.5)	1.32 ( 0.50, 3.49)	0.5771	
	1	10/	36 (27.8)	2/	24 ( 8.3)	3.33 ( 0.80, 13.90)	0.0983	
	>=2	3/	8 (37.5)	1/	13 ( 7.7)	4.88 ( 0.61, 39.21)	0.1364	
	Binet Stage							0.8892
	Stage A	2/	14 (14.3)	2/	20 (10.0)	1.43 ( 0.23, 8.97)	0.7036	
	Stage B	8/	23 (34.8)	3/	21 (14.3)	2.43 ( 0.74, 7.99)	0.1420	
	Stage C	9/	33 (27.3)	5/	36 (13.9)	1.96 ( 0.73, 5.26)	0.1798	
	Region							0.5782
	Australia/New Zealand/Asia	3/	6 (50.0)	1/	9 (11.1)	4.50 ( 0.60, 33.71)	0.1432	
	Central and Eastern Europe	3/	20 (15.0)	3/	27 (11.1)	1.35 ( 0.30, 6.00)	0.6934	
	Latin America	0/	4 ( 0.0)	1/	3 (33.3)	0.27 ( 0.01, 4.93)	0.3747	
	US/Canada/Central America	1/	4 (25.0)	1/	9 (11.1)	2.25 ( 0.18, 27.66)	0.5264	
	Western Europe	12/	36 (33.3)	4/	29 (13.8)	2.42 ( 0.87, 6.70)	0.0901	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.9007
	< 3 years	7/	30 (23.3)	5/	36 (13.9)	1.68 ( 0.59, 4.75)	0.3284	
	>=3 and <6 years	4/	17 (23.5)	2/	20 (10.0)	2.35 ( 0.49, 11.30)	0.2852	
	>= 6 years	8/	23 (34.8)	3/	20 (15.0)	2.32 ( 0.71, 7.58)	0.1638	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: PYREXIA	Age							0.0286
	< 75 years	12/ 48 ( 25.0)		2/ 50 ( 4.0)		6.25 ( 1.48, 26.47)	0.0128	
	>= 75 years	3/ 22 ( 13.6)		5/ 27 ( 18.5)		0.74 ( 0.20, 2.75)	0.6485	
	Gender							0.0271
	male	13/ 42 ( 31.0)		3/ 48 ( 6.3)		4.95 ( 1.51, 16.20)	0.0081	
	female	2/ 28 ( 7.1)		4/ 29 ( 13.8)		0.52 ( 0.10, 2.61)	0.4248	
	B-Symptom Fever							0.8453
	yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 4 ( 0.0)		3.00 ( 0.16, 57.36)	0.4656	
	no	14/ 66 ( 21.2)		7/ 73 ( 9.6)		2.21 ( 0.95, 5.14)	0.0652	
	B-Symptom Night Sweat							0.5737
	yes	6/ 28 ( 21.4)		2/ 31 ( 6.5)		3.32 ( 0.73, 15.13)	0.1208	
	no	9/ 42 ( 21.4)		5/ 46 ( 10.9)		1.97 ( 0.72, 5.41)	0.1878	
	B-Symptom Weight Loss							0.7583
	yes	1/ 9 ( 11.1)		1/ 14 ( 7.1)		1.56 ( 0.11, 21.85)	0.7431	
	no	14/ 61 ( 23.0)		6/ 63 ( 9.5)		2.41 ( 0.99, 5.86)	0.0525	
	Race Group 2							NE
	white	12/ 60 ( 20.0)		7/ 71 ( 9.9)		2.03 ( 0.85, 4.82)	0.1096	
	TLS risk category							0.6623
low	3/ 15 ( 20.0)		2/ 12 ( 16.7)		1.20 ( 0.24, 6.06)	0.8254		
medium	11/ 50 ( 22.0)		5/ 57 ( 8.8)		2.51 ( 0.94, 6.73)	0.0677		
high	1/ 5 ( 20.0)		0/ 8 ( 0.0)		4.50 ( 0.22, 93.07)	0.3305		
CIRS-Score							0.2725	
<= 6	1/ 11 ( 9.1)		2/ 16 ( 12.5)		0.73 ( 0.07, 7.07)	0.7838		
> 6	14/ 59 ( 23.7)		5/ 61 ( 8.2)		2.89 ( 1.11, 7.53)	0.0294		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.1507	
< 70 mL/min	7/ 43 ( 16.3)		5/ 43 ( 11.6)		1.40 ( 0.48, 4.07)	0.5365		
>= 70 mL/min	8/ 26 ( 30.8)		2/ 34 ( 5.9)		5.23 ( 1.21, 22.59)	0.0266		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOC/ PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION								
SITE CONDITIONS - PT: FYREXIA								
	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.5736
	Del (11q)	0/	4 ( 0.0)	1/	7 ( 14.3)	0.53 ( 0.03, 10.70)	0.6812	
	Trisomy 12	0/	8 ( 0.0)	1/	12 ( 8.3)	0.48 ( 0.02, 10.54)	0.6425	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	1/	12 ( 8.3)	0/	18 ( 0.0)	4.38 ( 0.19, 99.48)	0.3534	
	Del (13q)	14/	46 ( 30.4)	5/	40 ( 12.5)	2.43 ( 0.96, 6.17)	0.0605	
	Serum beta2-microglobulin							0.0209
	<= 3.5 mg/L	7/	41 ( 17.1)	6/	33 ( 18.2)	0.94 ( 0.35, 2.53)	0.9008	
	> 3.5 mg/L	8/	28 ( 28.6)	1/	41 ( 2.4)	11.71 ( 1.55, 88.53)	0.0171	
	ECOG Performance Status							0.5479
	0	5/	26 ( 19.2)	5/	40 ( 12.5)	1.54 ( 0.49, 4.80)	0.4577	
	1	8/	36 ( 22.2)	2/	24 ( 8.3)	2.67 ( 0.62, 11.49)	0.1882	
	>=2	2/	8 ( 25.0)	0/	13 ( 0.0)	7.78 ( 0.42, 144.0)	0.1684	
	Binet Stage							0.4342
	Stage A	3/	14 ( 21.4)	2/	20 ( 10.0)	2.14 ( 0.41, 11.20)	0.3664	
	Stage B	5/	23 ( 21.7)	0/	21 ( 0.0)	10.08 ( 0.59, 172.0)	0.1103	
	Stage C	7/	33 ( 21.2)	5/	36 ( 13.9)	1.53 ( 0.54, 4.35)	0.4274	
	Region							0.8773
	Australia/New Zealand/Asia	1/	6 ( 16.7)	0/	9 ( 0.0)	4.29 ( 0.20, 90.62)	0.3499	
	Central and Eastern Europe	4/	20 ( 20.0)	3/	27 ( 11.1)	1.80 ( 0.45, 7.16)	0.4041	
	Latin America	0/	4 ( 0.0)	0/	3 ( 0.0)	NE		
	US/Canada/Central America	0/	4 ( 0.0)	0/	9 ( 0.0)	NE		
	Western Europe	10/	36 ( 27.8)	4/	29 ( 13.8)	2.01 ( 0.70, 5.76)	0.1919	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.2285
	< 3 years	3/	30 ( 10.0)	3/	36 ( 8.3)	1.20 ( 0.26, 5.52)	0.8148	
	>=3 and <6 years	3/	17 ( 17.6)	3/	20 ( 15.0)	1.18 ( 0.27, 5.09)	0.8277	
	>= 6 years	9/	23 ( 39.1)	1/	20 ( 5.0)	7.83 ( 1.08, 56.52)	0.0414	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	Age							
	< 75 years	19/ 48 ( 39.6)		7/ 50 ( 14.0)		2.83 ( 1.31, 6.11)	0.0082	0.0492
	>= 75 years	8/ 22 ( 36.4)		10/ 27 ( 37.0)		0.98 ( 0.47, 2.06)	0.9612	
	Gender							
	male	18/ 42 ( 42.9)		8/ 48 ( 16.7)		2.57 ( 1.25, 5.30)	0.0104	0.0890
	female	9/ 28 ( 32.1)		9/ 29 ( 31.0)		1.04 ( 0.48, 2.22)	0.9283	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)		0/ 4 ( 0.0)		5.00 ( 0.31, 79.94)	0.2551	0.4288
	no	25/ 66 ( 37.9)		17/ 73 ( 23.3)		1.63 ( 0.97, 2.73)	0.0659	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	11/ 28 ( 39.3)		6/ 31 ( 19.4)		2.03 ( 0.86, 4.77)	0.1040	0.6567
	no	16/ 42 ( 38.1)		11/ 46 ( 23.9)		1.59 ( 0.84, 3.03)	0.1562	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 9 ( 44.4)		2/ 14 ( 14.3)		3.11 ( 0.71, 13.62)	0.1319	0.4003
	no	23/ 61 ( 37.7)		15/ 63 ( 23.8)		1.58 ( 0.92, 2.74)	0.0995	
	Race Group 2							
white	22/ 60 ( 36.7)		17/ 71 ( 23.9)		1.53 ( 0.90, 2.61)	0.1160	NE	
TLS risk category								
low	5/ 15 ( 33.3)		3/ 12 ( 25.0)		1.33 ( 0.40, 4.49)	0.6422	0.5571	
medium	19/ 50 ( 38.0)		10/ 57 ( 17.5)		2.17 ( 1.11, 4.21)	0.0227		
high	3/ 5 ( 60.0)		4/ 8 ( 50.0)		1.20 ( 0.44, 3.25)	0.7198		
CIRS-Score								
<= 6	4/ 11 ( 36.4)		5/ 16 ( 31.3)		1.16 ( 0.40, 3.38)	0.7808	0.3929	
> 6	23/ 59 ( 39.0)		12/ 61 ( 19.7)		1.98 ( 1.09, 3.61)	0.0253		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	17/ 43 ( 39.5)		13/ 43 ( 30.2)		1.31 ( 0.73, 2.35)	0.3692	0.1290	
>= 70 mL/min	10/ 26 ( 38.5)		4/ 34 ( 11.8)		3.27 ( 1.15, 9.26)	0.0257		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=70)		GClb (N=77)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.2590
	Del (11q)	0/	4 ( 0.0)	4/	7 ( 57.1)	0.18 ( 0.01, 2.64)	0.2099	
	Trisomy 12	4/	8 ( 50.0)	3/	12 ( 25.0)	2.00 ( 0.60, 6.64)	0.2577	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/	12 ( 50.0)	5/	18 ( 27.8)	1.80 ( 0.71, 4.59)	0.2181	
	Del (13q)	17/	46 ( 37.0)	5/	40 ( 12.5)	2.96 ( 1.20, 7.29)	0.0186	
	Serum beta2-microglobulin							0.3539
	<= 3.5 mg/L	12/	41 ( 29.3)	7/	33 ( 21.2)	1.38 ( 0.61, 3.11)	0.4369	
	> 3.5 mg/L	14/	28 ( 50.0)	9/	41 ( 22.0)	2.28 ( 1.15, 4.52)	0.0186	
	ECOG Performance Status							0.4919
	0	11/	26 ( 42.3)	10/	40 ( 25.0)	1.69 ( 0.84, 3.41)	0.1406	
	1	14/	36 ( 38.9)	7/	24 ( 29.2)	1.33 ( 0.63, 2.81)	0.4497	
	>=2	2/	8 ( 25.0)	0/	13 ( 0.0)	7.78 ( 0.42, 144.0)	0.1684	
	Binet Stage							0.6203
	Stage A	4/	14 ( 28.6)	5/	20 ( 25.0)	1.14 ( 0.37, 3.51)	0.8158	
	Stage B	7/	23 ( 30.4)	4/	21 ( 19.0)	1.60 ( 0.54, 4.69)	0.3936	
	Stage C	16/	33 ( 48.5)	8/	36 ( 22.2)	2.18 ( 1.08, 4.42)	0.0301	
	Region							0.2153
	Australia/New Zealand/Asia	3/	6 ( 50.0)	1/	9 ( 11.1)	4.50 ( 0.60, 33.71)	0.1432	
	Central and Eastern Europe	5/	20 ( 25.0)	3/	27 ( 11.1)	2.25 ( 0.61, 8.33)	0.2248	
	Latin America	1/	4 ( 25.0)	2/	3 ( 66.7)	0.38 ( 0.06, 2.45)	0.3056	
	US/Canada/Central America	3/	4 ( 75.0)	6/	9 ( 66.7)	1.13 ( 0.54, 2.34)	0.7520	
	Western Europe	15/	36 ( 41.7)	5/	29 ( 17.2)	2.42 ( 1.00, 5.86)	0.0510	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.7346
	< 3 years	10/	30 ( 33.3)	9/	36 ( 25.0)	1.33 ( 0.62, 2.85)	0.4576	
	>=3 and <6 years	4/	17 ( 23.5)	2/	20 ( 10.0)	2.35 ( 0.49, 11.30)	0.2852	
	>= 6 years	13/	23 ( 56.5)	6/	20 ( 30.0)	1.88 ( 0.88, 4.03)	0.1021	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	2 ( 2.6)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	75 ( 97.4)
Odds Ratio	3.516	
95% CI	0.686, 18.028	
P-value	0.1317	
Relative Risk	3.300	
95% CI	0.688, 15.818	
P-value	0.1354	
Risk Difference	0.060	
95% CI	-0.015, 0.134	
P-value	0.1164	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.9 (13.1, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	14.9 (14.9, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE (14.9, NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.521	
95% CI	0.483, 13.149	
p-value	0.2561	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 15.7)	8 ( 10.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 84.3)	69 ( 89.6)
Odds Ratio	1.608	
95% CI	0.607, 4.262	
P-value	0.3395	
Relative Risk	1.513	
95% CI	0.646, 3.543	
P-value	0.3408	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.056, 0.162	
P-value	0.3390	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.3 (14.2, 28.5)	13.8 (13.8, 46.0)
Median (95% CI)	22.9 (14.3, 30.9)	23.5 (13.8, 46.0)
75%-ile (95% CI)	30.9 (17.9, 34.6)	46.0 (23.5, 46.0)
Hazard Ratio	1.137	
95% CI	0.428, 3.017	
p-value	0.7965	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	10 ( 13.0)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	67 ( 87.0)
Odds Ratio	0.406	
95% CI	0.121, 1.359	
P-value	0.1438	
Relative Risk	0.440	
95% CI	0.145, 1.340	
P-value	0.1484	
Risk Difference	-0.073	
95% CI	-0.165, 0.020	
P-value	0.1242	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	13.8 (13.8, 23.4)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.0 (13.8, 46.9)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	23.4 (14.0, 46.9)
Hazard Ratio	0.624	
95% CI	0.186, 2.098	
p-value	0.4388	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: INFUSION RELATED REACTION		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	1.106	
95% CI	0.266, 4.600	
P-value	0.8898	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.286, 4.233	
P-value	0.8897	
Risk Difference	0.005	
95% CI	-0.068, 0.079	
P-value	0.8899	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.105	
95% CI	0.276, 4.420	
p-value	0.8896	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	0.424	
95% CI	0.079, 2.257	
P-value	0.3142	
Relative Risk	0.440	
95% CI	0.088, 2.196	
P-value	0.3168	
Risk Difference	-0.036	
95% CI	-0.104, 0.031	
P-value	0.2908	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	46.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	46.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	46.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.530	
95% CI	0.097, 2.894	
p-value	0.4571	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	1.858	
95% CI	0.578, 5.974	
P-value	0.2984	
Relative Risk	1.760	
95% CI	0.604, 5.128	
P-value	0.3002	
Risk Difference	0.049	
95% CI	-0.043, 0.142	
P-value	0.2965	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 (15.9, 24.6)	17.5 (17.5, 20.2)
Median (95% CI)	17.1 (15.9, 27.4)	17.5 (17.5, 20.2)
75%-ile (95% CI)	27.4 (17.1, 27.8)	20.2 (17.5, 20.2)
Hazard Ratio	0.622	
95% CI	0.173, 2.235	
p-value	0.4637	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	1.106	
95% CI	0.266, 4.600	
P-value	0.8898	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.286, 4.233	
P-value	0.8897	
Risk Difference	0.005	
95% CI	-0.068, 0.079	
P-value	0.8899	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	28.5 (28.5, 29.2)	25.5 (25.5, 41.2)
Median (95% CI)	28.5 (28.5, 29.2)	25.5 (25.5, 41.2)
75%-ile (95% CI)	29.2 (28.5, 29.2)	41.2 (25.5, 41.2)
Hazard Ratio	1.124	
95% CI	0.248, 5.093	
p-value	0.8797	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 10.0)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 90.0)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	8.444	
95% CI	1.012, 70.474	
P-value	0.0487	
Relative Risk	7.700	
95% CI	0.971, 61.030	
P-value	0.0533	
Risk Difference	0.087	
95% CI	0.012, 0.162	
P-value	0.0224	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	17.9 (17.9, 19.3)	37.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.9 (17.9, 19.3)	37.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	19.3 (17.9, 19.3)	37.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	8.36E7	
95% CI	0.000,	
p-value	0.0078	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	41 ( 58.6)	41 ( 53.2)
Number of censored subjects, n (%)	29 ( 41.4)	36 ( 46.8)
Odds Ratio	1.241	
95% CI	0.646, 2.385	
P-value	0.5164	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.825, 1.466	
P-value	0.5158	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.107, 0.214	
P-value	0.5153	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.1, 1.6)	0.3 ( 0.2, 3.5)
Median (95% CI)	5.1 ( 1.9, 14.9)	8.5 ( 4.6, NE )
75%-ile (95% CI)	14.6 (14.6, 14.9)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.153	
95% CI	0.743, 1.789	
p-value	0.5204	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: ANAEMIA		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	0.873	
95% CI	0.225, 3.389	
P-value	0.8441	
Relative Risk	0.880	
95% CI	0.246, 3.147	
P-value	0.8441	
Risk Difference	-0.008	
95% CI	-0.085, 0.070	
P-value	0.8435	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.878	
95% CI	0.236, 3.271	
p-value	0.8474	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: LEUKOPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	5 ( 6.5)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	72 ( 93.5)
Odds Ratio	0.424	
95% CI	0.079, 2.257	
P-value	0.3142	
Relative Risk	0.440	
95% CI	0.088, 2.196	
P-value	0.3168	
Risk Difference	-0.036	
95% CI	-0.104, 0.031	
P-value	0.2908	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.431	
95% CI	0.084, 2.222	
p-value	0.3003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: NEUTROPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	37 ( 52.9)	33 ( 42.9)
Number of censored subjects, n (%)	33 ( 47.1)	44 ( 57.1)
Odds Ratio	1.495	
95% CI	0.780, 2.867	
P-value	0.2261	
Relative Risk	1.233	
95% CI	0.878, 1.732	
P-value	0.2264	
Risk Difference	0.100	
95% CI	-0.061, 0.261	
P-value	0.2232	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 0.3, 3.5)	4.2 ( 0.3, 6.3)
Median (95% CI)	7.1 ( 4.2, 14.6)	NE ( 9.1, NE )
75%-ile (95% CI)	14.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.360	
95% CI	0.847, 2.182	
p-value	0.1998	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: THROMBOCYTOPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 18.6)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	57 ( 81.4)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	1.368	
95% CI	0.569, 3.291	
P-value	0.4837	
Relative Risk	1.300	
95% CI	0.623, 2.711	
P-value	0.4841	
Risk Difference	0.043	
95% CI	-0.077, 0.163	
P-value	0.4841	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 1.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.348	
95% CI	0.604, 3.009	
p-value	0.4628	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: CARDIAC DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	1.495	
95% CI	0.323, 6.927	
P-value	0.6073	
Relative Risk	1.467	
95% CI	0.340, 6.325	
P-value	0.6075	
Risk Difference	0.018	
95% CI	-0.051, 0.088	
P-value	0.6079	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	17.5 (17.5, 18.4)	35.3 ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.5 (17.5, 18.4)	35.3 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	18.4 (17.5, 18.4)	35.3 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.781	
95% CI	0.321, 9.873	
p-value	0.5011	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	4.606	
95% CI	0.502, 42.239	
P-value	0.1767	
Relative Risk	4.400	
95% CI	0.504, 38.431	
P-value	0.1803	
Risk Difference	0.044	
95% CI	-0.016, 0.104	
P-value	0.1490	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	4.077	
95% CI	0.453, 36.691	
p-value	0.1746	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 5.7)	2 ( 2.6)
Number of censored subjects, n (%)	66 ( 94.3)	75 ( 97.4)
Odds Ratio	2.273	
95% CI	0.403, 12.811	
P-value	0.3521	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.416, 11.643	
P-value	0.3537	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.034, 0.096	
P-value	0.3469	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	17.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	4.567	
95% CI	0.510, 40.867	
p-value	0.1355	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	9 ( 11.7)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	68 ( 88.3)
Odds Ratio	1.563	
95% CI	0.615, 3.972	
P-value	0.3478	
Relative Risk	1.467	
95% CI	0.658, 3.269	
P-value	0.3489	
Risk Difference	0.055	
95% CI	-0.059, 0.168	
P-value	0.3474	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.2 (13.6, 22.9)	13.8 (13.8, 46.0)
Median (95% CI)	17.9 (14.2, 30.9)	46.0 (13.8, 46.0)
75%-ile (95% CI)	30.9 (17.9, 34.6)	46.0 (13.8, 46.0)
Hazard Ratio	1.094	
95% CI	0.430, 2.783	
p-value	0.8501	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	0.563	
95% CI	0.196, 1.611	
P-value	0.2840	
Relative Risk	0.600	
95% CI	0.234, 1.537	
P-value	0.2871	
Risk Difference	-0.057	
95% CI	-0.159, 0.045	
P-value	0.2723	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	13.8 (13.8, 23.4)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.0 (13.8, 23.4)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	23.4 (14.0, 23.4)
Hazard Ratio	0.779	
95% CI	0.275, 2.208	
p-value	0.6373	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: INFUSION RELATED REACTION		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	6 ( 7.8)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	71 ( 92.2)
Odds Ratio	1.109	
95% CI	0.341, 3.614	
P-value	0.8632	
Relative Risk	1.100	
95% CI	0.372, 3.253	
P-value	0.8632	
Risk Difference	0.008	
95% CI	-0.081, 0.097	
P-value	0.8634	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.096	
95% CI	0.354, 3.401	
p-value	0.8654	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INVESTIGATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 17.1)	11 ( 14.3)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 82.9)	66 ( 85.7)
Odds Ratio	1.241	
95% CI	0.509, 3.026	
P-value	0.6343	
Relative Risk	1.200	
95% CI	0.566, 2.544	
P-value	0.6344	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.089, 0.146	
P-value	0.6348	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.6 (10.2, 16.6)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.6 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.091	
95% CI	0.473, 2.516	
p-value	0.8291	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: INVESTIGATIONS - PT: NEUTROPHIL COUNT DECREASED		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	3 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	74 ( 96.1)
Odds Ratio	1.897	
95% CI	0.436, 8.249	
P-value	0.3930	
Relative Risk	1.833	
95% CI	0.455, 7.392	
P-value	0.3942	
Risk Difference	0.032	
95% CI	-0.042, 0.107	
P-value	0.3912	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.846	
95% CI	0.441, 7.727	
p-value	0.3921	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	7 ( 9.1)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	70 ( 90.9)
Odds Ratio	0.769	
95% CI	0.233, 2.544	
P-value	0.6673	
Relative Risk	0.786	
95% CI	0.261, 2.363	
P-value	0.6677	
Risk Difference	-0.019	
95% CI	-0.108, 0.069	
P-value	0.6648	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	46.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	46.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	46.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.885	
95% CI	0.270, 2.901	
p-value	0.8430	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 11.4)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	62 ( 88.6)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	2.355	
95% CI	0.677, 8.195	
P-value	0.1783	
Relative Risk	2.200	
95% CI	0.693, 6.988	
P-value	0.1812	
Risk Difference	0.062	
95% CI	-0.027, 0.152	
P-value	0.1723	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	24.6 (16.2, 27.8)	17.5 (17.5, 20.2)
Median (95% CI)	27.4 (16.2, 32.0)	17.5 (17.5, 20.2)
75%-ile (95% CI)	32.0 (27.4, 42.8)	20.2 (17.5, 20.2)
Hazard Ratio	0.398	
95% CI	0.083, 1.916	
p-value	0.2381	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 2.9)	4 ( 5.2)
Number of censored subjects, n (%)	68 ( 97.1)	73 ( 94.8)
Odds Ratio	0.537	
95% CI	0.095, 3.025	
P-value	0.4807	
Relative Risk	0.550	
95% CI	0.104, 2.911	
P-value	0.4819	
Risk Difference	-0.023	
95% CI	-0.086, 0.040	
P-value	0.4677	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
Median (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	29.2 ( NE , NE )	25.5 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.247	
95% CI	0.028, 2.221	
p-value	0.1770	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GC1b (N=77)
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	5 ( 7.1)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	65 ( 92.9)	77 (100.0)
Odds Ratio	13.015	
95% CI	0.706, 239.80	
P-value	0.0843	
Relative Risk	12.085	
95% CI	0.680, 214.66	
P-value	0.0896	
Risk Difference	0.071	
95% CI	0.011, 0.132	
P-value	0.0203	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (13.9, 17.9)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	17.9 (13.9, 17.9)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	17.9 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	
95% CI		
p-value		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P2.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for FCR  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=70)	GClb (N=77)
SOC: VASCULAR DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 8.6)	1 ( 1.3)
Number of censored subjects, n (%)	64 ( 91.4)	76 ( 98.7)
Odds Ratio	7.125	
95% CI	0.836, 60.738	
P-value	0.0725	
Relative Risk	6.600	
95% CI	0.815, 53.473	
P-value	0.0771	
Risk Difference	0.073	
95% CI	0.002, 0.143	
P-value	0.0426	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	6.327	
95% CI	0.759, 52.753	
p-value	0.0509	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

**Anhang 4-G3.2: Non-CIT Population**



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study  
 Intent-to-Treat Population

Status	VEN+G (N=130)	GClb (N=128)	All Patients (N=258)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients in follow-up	104 (80.00)	101 (78.91)	205 (79.46)
Discontinued study	26 (20.00)	27 (21.09)	53 (20.54)
Death	18 (69.23)	21 (77.78)	39 (73.58)
Withdrawal By Subject	8 (30.77)	6 (22.22)	14 (26.42)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.1.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Combination Treatment)  
 Intent-to-Treat Population

Status	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)	All Patients (N=258)
	n (%)	n (%)	n (%)
Completed both treatments	99 (85.34)	90 (84.91)	189 (85.14)
Discontinued both treatments	17 (14.66)	16 (15.09)	33 (14.86)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.1.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Subject Final Status and Primary Reasons for Discontinuation of Study Drugs (Single Treatments)  
 Intent-to-Treat Population

Treatment Reason for Discontinuation	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)	All Patients (N=258)
	n (%)	n (%)	n (%)
Venetoclax treatment discontinuation	17 (100.0)		17 (51.52)
Adverse Event	5 (29.41)		5 (29.41)
Death	4 (23.53)		4 (23.53)
Non-Compliance	1 ( 5.88)		1 ( 5.88)
Other	2 (11.76)		2 (11.76)
Withdrawal By Subject	5 (29.41)		5 (29.41)
Obinutuzumab treatment discontinuation	17 (100.0)	16 (100.0)	33 (100.0)
Adverse Event	8 (47.06)	12 (75.00)	20 (60.61)
Death	3 (17.65)	2 (12.50)	5 (15.15)
Non-Compliance	1 ( 5.88)	0	1 ( 3.03)
Withdrawal By Subject	5 (29.41)	2 (12.50)	7 (21.21)
Chlorambucil treatment discontinuation		16 (100.0)	16 (48.48)
Adverse Event		12 (75.00)	12 (75.00)
Death		2 (12.50)	2 (12.50)
Lack Of Efficacy		1 ( 6.25)	1 ( 6.25)
Withdrawal By Subject		1 ( 6.25)	1 ( 6.25)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.1.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Observation time for B-Symptoms  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)	All Patients (N=258)
Observation time (months)	n (missing)	130 (0)	128 (0)	258 (0)
	Mean (SD)	32.04 (12.72)	24.90 (13.16)	28.50 (13.41)
	Median	35.27	24.56	34.73
	Q1, Q3	29.54, 40.97	14.32, 35.48	18.50, 39.92
	Min, Max	0.00, 46.65	0.00, 46.78	0.00, 46.78

Observation time is calculated from date of randomization to date of last assessment.  
 n=Number of Patients with non-missing values; SD=Standard Deviation; Q1=25%-Quartile; Q3=75%-Quartile; Min=Minimum; Max=Maximum.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Overall Survival  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 13.8)	21 ( 16.4)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.2)	107 ( 83.6)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (42.0, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	96.00 (92.56, 99.44)	98.41 (96.22, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	95.19 (91.44, 98.95)	95.99 (92.55, 99.43)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	92.77 (88.22, 97.32)	94.37 (90.32, 98.42)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	91.96 (87.18, 96.74)	91.12 (86.11, 96.13)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	91.96 (87.18, 96.74)	88.68 (83.09, 94.26)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	88.70 (83.12, 94.27)	83.74 (77.21, 90.26)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	84.29 (77.49, 91.08)	81.47 (73.76, 89.19)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.903	
95% CI	0.480, 1.700	
p-value	0.7515	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.848	
95% CI	0.452, 1.592	
p-value	0.6071	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	11/ 89 ( 12.4)	NE ( NE , NE )	9/ 79 ( 11.4)	NE ( NE , NE )	1.14 ( 0.47, 2.75)	0.7730	0.4007
>= 75 years	7/ 41 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.67 ( 0.26, 1.70)	0.3927	
Gender							
male	13/ 91 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	15/ 88 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.39, 1.73)	0.6043	0.9150
female	5/ 39 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	6/ 40 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.87 ( 0.27, 2.87)	0.8228	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 39.8, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.48 ( 0.13, 16.4)	0.7473	0.7015
no	17/126 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	19/118 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	0.84 ( 0.44, 1.63)	0.6131	
B-Symptom Night Sweat							
yes	7/ 61 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	10/ 58 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	0.65 ( 0.25, 1.72)	0.3860	0.4769
no	11/ 69 ( 15.9)	NE ( NE , NE )	11/ 70 ( 15.7)	NE ( NE , NE )	1.04 ( 0.45, 2.39)	0.9345	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	0.76 ( 0.18, 3.21)	0.7122	0.8868
no	15/109 ( 13.8)	NE ( NE , NE )	16/100 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	0.88 ( 0.43, 1.77)	0.7111	
Race Group 2							
white	16/117 ( 13.7)	NE ( NE , NE )	19/115 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	0.83 ( 0.43, 1.62)	0.5901	0.9880
non-white	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 30.8, NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	2/ 10 ( 20.0)	NE ( 37.1, NE )	1/ 13 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	3.47 ( 0.31, 38.6)	0.2808	0.3931
medium	8/ 80 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	14/ 82 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	0.60 ( 0.25, 1.43)	0.2414	
high	8/ 40 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	6/ 33 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	1.00 ( 0.35, 2.88)	0.9960	
CIRS-Score							
<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 34.3, NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	2.75 ( 0.50, 15.0)	0.2237	0.1301
> 6	14/114 ( 12.3)	NE ( NE , NE )	19/109 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	0.69 ( 0.35, 1.37)	0.2876	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	12/ 74 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	10/ 68 ( 14.7)	NE ( NE , NE )	1.07 ( 0.46, 2.48)	0.8739	0.3484
>= 70 mL/min	6/ 56 ( 10.7)	NE ( NE , NE )	11/ 57 ( 19.3)	NE ( NE , NE )	0.58 ( 0.21, 1.57)	0.2800	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 27.5, NE )	NE	NE	0.9856
unmutated	17/121 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	20/123 ( 16.3)	NE ( NE , NE )	0.86 ( 0.45, 1.65)	0.6584	
TP53 mutation status							
mutated	6/ 23 ( 26.1)	NE ( 38.5, NE )	6/ 19 ( 31.6)	NE ( 42.0, NE )	0.84 ( 0.27, 2.61)	0.7590	0.9420
unmutated	11/106 ( 10.4)	NE ( NE , NE )	15/109 ( 13.8)	NE ( NE , NE )	0.76 ( 0.35, 1.65)	0.4823	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	5/ 17 ( 29.4)	NE ( 38.5, NE )	7/ 14 ( 50.0)	42.0 ( 12.3, NE )	0.54 ( 0.17, 1.72)	0.2919	0.5816
Del (11q)	2/ 28 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	4/ 30 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	0.52 ( 0.10, 2.87)	0.4488	
Trisomy 12	2/ 27 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	4/ 27 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	0.51 ( 0.09, 2.77)	0.4245	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	2.18 ( 0.44, 10.8)	0.3278	
Del (13q)	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	4/ 33 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.25, 5.00)	0.8834	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/ 35 ( 8.6)	NE ( NE , NE )	3/ 43 ( 7.0)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.26, 6.30)	0.7691	0.4938
> 3.5 mg/L	13/ 85 ( 15.3)	NE ( NE , NE )	17/ 81 ( 21.0)	NE ( NE , NE )	0.70 (0.34, 1.45)	0.3401	
ECOG Performance Status							
0	7/ 54 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	5/ 58 ( 8.6)	NE ( NE , NE )	1.56 (0.49, 4.91)	0.4454	0.4159
1	8/ 57 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	13/ 58 ( 22.4)	NE ( NE , NE )	0.62 (0.26, 1.50)	0.2866	
>=2	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.58 (0.12, 2.87)	0.4951	
Binet Stage							
Stage A	1/ 27 ( 3.7)	NE ( NE , NE )	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	0.28 (0.03, 2.67)	0.2358	0.4980
Stage B	7/ 52 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	9/ 53 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.30, 2.15)	0.6571	
Stage C	10/ 51 ( 19.6)	NE ( NE , NE )	9/ 52 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	1.15 (0.47, 2.84)	0.7575	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	2/ 22 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	2.20 (0.40, 12.0)	0.3508	0.7510
Central and Eastern Europe	7/ 41 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	7/ 39 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.33, 2.71)	0.9218	
Latin America	2/ 8 ( 25.0)	NE (30.9, NE)	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.65 (0.15, 18.2)	0.6788	
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Western Europe	5/ 46 ( 10.9)	NE ( NE , NE )	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	0.56 (0.19, 1.68)	0.2944	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	13/ 77 ( 16.9)	NE ( NE , NE )	14/ 82 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	0.93 (0.44, 1.98)	0.8505	0.8382
>=3 and <6 years	3/ 38 ( 7.9)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	1.15 (0.19, 6.87)	0.8799	
>= 6 years	2/ 15 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.56 (0.11, 2.89)	0.4821	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with events, n (%)	30 ( 23.1)	81 ( 63.3)
Number of censored subjects, n (%)	100 ( 76.9)	47 ( 36.7)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	39.8 (34.3, NE )	15.1 (14.1, 18.0)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	26.3 (21.8, 34.3)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	42.0 (36.2, NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.94 (92.46, 99.43)	95.02 (91.14, 98.90)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	95.12 (91.31, 98.93)	89.12 (83.54, 94.71)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	90.99 (85.91, 96.07)	66.21 (57.68, 74.73)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	88.49 (82.81, 94.16)	51.78 (42.76, 60.79)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	85.10 (78.74, 91.46)	45.84 (36.84, 54.83)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	79.70 (72.41, 86.99)	34.43 (25.60, 43.27)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	69.33 (59.22, 79.44)	22.58 (11.26, 33.90)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.247	
95% CI	0.160, 0.381	
p-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.245	
95% CI	0.160, 0.373	
p-value	<.0001	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	21/ 89 ( 23.6)	NE ( NE , NE )	52/ 79 ( 65.8)	24.5 (20.8, 34.5)	0.24 (0.14, 0.40)	<.0001	0.9812
>= 75 years	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	29/ 49 ( 59.2)	29.3 (18.6, 42.0)	0.26 (0.12, 0.55)	0.0002	
Gender							
male	22/ 91 ( 24.2)	NE ( NE , NE )	51/ 88 ( 58.0)	26.9 (21.8, 35.5)	0.29 (0.17, 0.48)	<.0001	0.3332
female	8/ 39 ( 20.5)	NE ( NE , NE )	30/ 40 ( 75.0)	24.4 (18.0, 35.2)	0.17 (0.08, 0.37)	<.0001	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	39.8 ( NE , NE )	8/ 10 ( 80.0)	29.5 (16.6, 40.8)	0.45 (0.05, 3.79)	0.4543	0.8598
no	29/126 ( 23.0)	NE ( NE , NE )	73/118 ( 61.9)	26.3 (21.8, 34.3)	0.25 (0.16, 0.38)	<.0001	
B-Symptom Night Sweat							
yes	13/ 61 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	37/ 58 ( 63.8)	26.3 (19.8, 35.6)	0.21 (0.11, 0.40)	<.0001	0.5898
no	17/ 69 ( 24.6)	NE ( NE , NE )	44/ 70 ( 62.9)	26.2 (21.2, 34.3)	0.27 (0.16, 0.48)	<.0001	
B-Symptom Weight Loss							
yes	5/ 21 ( 23.8)	NE (39.8, NE )	21/ 28 ( 75.0)	26.9 (16.9, 35.2)	0.16 (0.05, 0.48)	0.0002	0.6830
no	25/109 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	60/100 ( 60.0)	26.3 (22.6, 35.3)	0.27 (0.17, 0.42)	<.0001	
Race Group 2							
white	28/117 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	74/115 ( 64.3)	26.9 (22.6, 34.5)	0.25 (0.16, 0.39)	<.0001	0.9816
non-white	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE (13.6, NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	2/ 10 ( 20.0)	NE (37.1, NE )	5/ 13 ( 38.5)	40.8 (29.3, NE )	0.37 (0.07, 1.95)	0.2259	0.1405
medium	12/ 80 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	56/ 82 ( 68.3)	25.6 (20.8, 34.1)	0.15 (0.08, 0.29)	<.0001	
high	16/ 40 ( 40.0)	40.9 (39.5, NE )	20/ 33 ( 60.6)	21.9 (15.0, 35.6)	0.37 (0.19, 0.73)	0.0027	
CIRS-Score							
<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE (34.3, NE )	11/ 19 ( 57.9)	35.2 (18.0, NE )	0.40 (0.13, 1.25)	0.1011	0.4923
> 6	26/114 ( 22.8)	NE ( NE , NE )	70/109 ( 64.2)	24.5 (21.8, 34.1)	0.23 (0.14, 0.36)	<.0001	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	19/ 74 ( 25.7)	NE ( NE , NE )	39/ 68 ( 57.4)	31.9 (19.8, 42.0)	0.33 (0.19, 0.57)	<.0001	0.1820
>= 70 mL/min	11/ 56 ( 19.6)	NE ( NE , NE )	39/ 57 ( 68.4)	23.4 (17.1, 33.7)	0.17 (0.09, 0.34)	<.0001	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	3/ 5 ( 60.0)	24.5 (15.1, NE )	NE	NE	0.9809
unmutated	27/121 ( 22.3)	NE ( NE , NE )	78/123 ( 63.4)	26.3 (21.8, 34.3)	0.23 (0.15, 0.35)	<.0001	
TP53 mutation status							
mutated	9/ 23 ( 39.1)	NE (29.0, NE )	13/ 19 ( 68.4)	19.8 (15.1, NE )	0.43 (0.18, 1.02)	0.0491	0.1534
unmutated	20/106 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	68/109 ( 62.4)	28.3 (22.6, 34.5)	0.19 (0.12, 0.32)	<.0001	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	8/ 17 ( 47.1)	35.0 (20.9, NE )	10/ 14 ( 71.4)	15.1 ( 5.8, 16.6)	0.36 (0.14, 0.94)	0.0304	0.0466
Del (11q)	5/ 28 ( 17.9)	NE (40.9, NE )	21/ 30 ( 70.0)	16.9 (14.7, 23.2)	0.11 (0.04, 0.30)	<.0001	
Trisomy 12	2/ 27 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	19/ 27 ( 70.4)	22.6 (18.3, 33.7)	0.06 (0.01, 0.26)	<.0001	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	9/ 34 ( 26.5)	NE (39.8, NE )	11/ 24 ( 45.8)	40.8 (31.9, NE )	0.55 (0.23, 1.33)	0.1761	
Del (13q)	6/ 23 ( 26.1)	NE (40.9, NE )	20/ 33 ( 60.6)	35.3 (26.9, NE )	0.30 (0.12, 0.75)	0.0069	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	6/ 35 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	25/ 43 ( 58.1)	24.9 (20.8, 40.8)	0.18 (0.07, 0.43)	<.0001	0.3916
> 3.5 mg/L	22/ 85 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	53/ 81 ( 65.4)	25.6 (19.8, 34.5)	0.28 (0.17, 0.46)	<.0001	
ECOG Performance Status							
0	12/ 54 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	32/ 58 ( 55.2)	31.9 (23.1, 36.2)	0.27 (0.14, 0.52)	<.0001	0.9458
1	14/ 57 ( 24.6)	NE (40.9, NE )	42/ 58 ( 72.4)	21.9 (16.8, 33.7)	0.24 (0.13, 0.44)	<.0001	
>=2	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	7/ 12 ( 58.3)	23.2 (15.0, NE )	0.22 (0.06, 0.79)	0.0114	
Binet Stage							
Stage A	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	19/ 23 ( 82.6)	19.8 (16.6, 28.3)	0.06 (0.02, 0.22)	<.0001	0.0614
Stage B	13/ 52 ( 25.0)	NE (40.9, NE )	30/ 53 ( 56.6)	34.1 (15.8, 40.6)	0.30 (0.16, 0.59)	0.0002	
Stage C	14/ 51 ( 27.5)	NE ( NE , NE )	32/ 52 ( 61.5)	31.5 (23.3, 35.6)	0.36 (0.19, 0.67)	0.0008	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	6/ 23 ( 26.1)	NE (39.5, NE )	12/ 22 ( 54.5)	25.6 (21.2, NE )	0.35 (0.13, 0.96)	0.0335	0.7739
Central and Eastern Europe	10/ 41 ( 24.4)	NE ( NE , NE )	26/ 39 ( 66.7)	23.3 (16.6, 39.9)	0.28 (0.13, 0.58)	0.0003	
Latin America	2/ 8 ( 25.0)	NE (30.9, NE )	7/ 7 (100.0)	17.1 (14.0, 26.9)	0.11 (0.02, 0.57)	0.0018	
US/Canada/Central America	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	6/ 12 ( 50.0)	33.9 (13.6, NE )	0.10 (0.01, 0.87)	0.0106	
Western Europe	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	30/ 48 ( 62.5)	29.3 (20.3, 36.2)	0.24 (0.12, 0.49)	<.0001	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	21/ 77 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	52/ 82 ( 63.4)	28.3 (17.1, 34.5)	0.27 (0.16, 0.44)	<.0001	0.7197
>=3 and <6 years	5/ 38 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	15/ 26 ( 57.7)	27.1 (19.8, NE )	0.19 (0.07, 0.52)	0.0003	
>= 6 years	4/ 15 ( 26.7)	NE (40.9, NE )	14/ 20 ( 70.0)	24.5 (18.6, 35.6)	0.28 (0.09, 0.86)	0.0174	

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.3  
Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
Patients not eligible for CIT  
Summary of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment  
Intent-to-Treat Population

-----  
!!! There are no Observations for this Report !!!  
-----

Subjects without event censored at date of last disease assessment.  
Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
Stratification factors: Binet and Geographic region.  
NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 16.9)	52 ( 40.6)
Number of censored subjects, n (%)	108 ( 83.1)	76 ( 59.4)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE (39.8, NE)	22.7 (18.6, 29.5)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	44.9 (40.6, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	95.20 (91.45, 98.95)	96.81 (93.73, 99.89)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.39 (90.36, 98.43)	91.17 (86.18, 96.15)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	91.17 (86.18, 96.15)	83.03 (76.42, 89.65)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	89.54 (84.16, 94.92)	74.08 (66.34, 81.81)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	88.73 (83.17, 94.29)	65.94 (57.57, 74.31)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	84.65 (78.30, 91.00)	61.87 (53.29, 70.45)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	81.43 (74.34, 88.53)	57.52 (48.16, 66.87)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.373	
95% CI	0.226, 0.617	
p-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.359	
95% CI	0.218, 0.592	
p-value	<.0001	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	14/ 89 ( 15.7)	NE ( NE , NE )	30/ 79 ( 38.0)	NE (40.6, NE )	0.37 (0.20, 0.70)	0.0014	0.9018
>= 75 years	8/ 41 ( 19.5)	NE ( NE , NE )	22/ 49 ( 44.9)	44.9 (24.2, NE )	0.37 (0.16, 0.84)	0.0127	
Gender							
male	17/ 91 ( 18.7)	NE ( NE , NE )	37/ 88 ( 42.0)	44.9 (37.9, NE )	0.38 (0.22, 0.68)	0.0007	0.6510
female	5/ 39 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	15/ 40 ( 37.5)	NE (34.6, NE )	0.31 (0.11, 0.84)	0.0156	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)	NE (39.8, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (22.3, NE )	0.93 (0.10, 8.92)	0.9472	0.4269
no	21/126 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	49/118 ( 41.5)	44.9 (38.5, NE )	0.34 (0.21, 0.57)	<.0001	
B-Symptom Night Sweat							
yes	9/ 61 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	22/ 58 ( 37.9)	44.9 (40.6, NE )	0.32 (0.15, 0.70)	0.0028	0.7686
no	13/ 69 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	30/ 70 ( 42.9)	NE (34.5, NE )	0.39 (0.20, 0.74)	0.0031	
B-Symptom Weight Loss							
yes	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	11/ 28 ( 39.3)	NE (29.5, NE )	0.40 (0.13, 1.27)	0.1100	0.7606
no	18/109 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	41/100 ( 41.0)	44.9 (37.9, NE )	0.35 (0.20, 0.61)	0.0001	
Race Group 2							
white	20/117 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	46/115 ( 40.0)	44.9 (40.6, NE )	0.37 (0.22, 0.63)	0.0001	0.9847
non-white	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 3 ( 66.7)	15.3 (12.9, NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	2/ 10 ( 20.0)	NE (37.1, NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.47 (0.21, 10.5)	0.6983	0.3229
medium	10/ 80 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	33/ 82 ( 40.2)	44.9 (40.6, NE )	0.27 (0.14, 0.56)	0.0001	
high	10/ 40 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	17/ 33 ( 51.5)	31.8 (24.0, NE )	0.35 (0.16, 0.78)	0.0071	
CIRS-Score							
<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE (34.3, NE )	8/ 19 ( 42.1)	NE (28.6, NE )	0.59 (0.18, 1.95)	0.3780	0.3987
> 6	18/114 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	44/109 ( 40.4)	44.9 (40.6, NE )	0.33 (0.19, 0.57)	<.0001	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	14/ 74 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	26/ 68 ( 38.2)	44.9 (38.5, NE )	0.42 (0.22, 0.81)	0.0079	0.3796
>= 70 mL/min	8/ 56 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	26/ 57 ( 45.6)	43.3 (31.9, NE )	0.27 (0.12, 0.59)	0.0005	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE (17.5, NE )	NE	NE	0.9831
unmutated	20/121 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	51/123 ( 41.5)	44.9 (38.5, NE )	0.34 (0.20, 0.57)	<.0001	
TP53 mutation status							
mutated	8/ 23 ( 34.8)	NE (37.1, NE )	9/ 19 ( 47.4)	NE (17.5, NE )	0.62 (0.24, 1.61)	0.3202	0.1534
unmutated	13/106 ( 12.3)	NE ( NE , NE )	43/109 ( 39.4)	44.9 (40.6, NE )	0.26 (0.14, 0.49)	<.0001	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	7/ 17 ( 41.2)	NE (21.6, NE )	9/ 14 ( 64.3)	16.9 ( 7.3, NE )	0.46 (0.17, 1.24)	0.1146	0.1963
Del (11q)	2/ 28 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	14/ 30 ( 46.7)	NE (22.3, NE )	0.12 (0.03, 0.51)	0.0006	
Trisomy 12	2/ 27 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	13/ 27 ( 48.1)	38.5 (29.0, NE )	0.10 (0.02, 0.46)	0.0003	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	8/ 34 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	8/ 24 ( 33.3)	44.9 (43.3, NE )	0.64 (0.24, 1.71)	0.3706	
Del (13q)	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	8/ 33 ( 24.2)	NE ( NE , NE )	0.52 (0.14, 1.96)	0.3246	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to New Anti-Leukemic Treatment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	5/ 35 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	15/ 43 ( 34.9)	NE (40.6, NE )	0.38 (0.14, 1.04)	0.0498	0.8578
> 3.5 mg/L	15/ 85 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	36/ 81 ( 44.4)	44.9 (31.8, NE )	0.33 (0.18, 0.61)	0.0002	
ECOG Performance Status							
0	8/ 54 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	22/ 58 ( 37.9)	44.9 (38.5, NE )	0.34 (0.15, 0.77)	0.0066	0.9734
1	10/ 57 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	25/ 58 ( 43.1)	NE (28.6, NE )	0.37 (0.18, 0.77)	0.0058	
>=2	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE (29.4, NE )	0.42 (0.11, 1.57)	0.1837	
Binet Stage							
Stage A	1/ 27 ( 3.7)	NE ( NE , NE )	9/ 23 ( 39.1)	NE (24.0, NE )	0.08 (0.01, 0.62)	0.0019	0.2675
Stage B	10/ 52 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	22/ 53 ( 41.5)	44.9 (31.8, NE )	0.40 (0.19, 0.86)	0.0143	
Stage C	11/ 51 ( 21.6)	NE ( NE , NE )	21/ 52 ( 40.4)	NE (34.6, NE )	0.48 (0.23, 1.00)	0.0444	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	11/ 22 ( 50.0)	NE (28.6, NE )	0.31 (0.10, 0.99)	0.0366	0.5176
Central and Eastern Europe	9/ 41 ( 22.0)	NE ( NE , NE )	13/ 39 ( 33.3)	NE (40.6, NE )	0.60 (0.26, 1.40)	0.2319	
Latin America	2/ 8 ( 25.0)	NE (30.9, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE (29.5, NE )	0.80 (0.11, 5.66)	0.8195	
US/Canada/Central America	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	6/ 12 ( 50.0)	34.1 (14.6, NE )	0.13 (0.02, 1.09)	0.0270	
Western Europe	6/ 46 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	20/ 48 ( 41.7)	44.9 (37.9, NE )	0.27 (0.11, 0.66)	0.0024	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	16/ 77 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	32/ 82 ( 39.0)	44.9 (38.5, NE )	0.43 (0.23, 0.78)	0.0046	0.7054
>=3 and <6 years	4/ 38 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	10/ 26 ( 38.5)	NE (37.9, NE )	0.29 (0.09, 0.91)	0.0241	
>= 6 years	2/ 15 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE (26.3, NE )	0.23 (0.05, 1.05)	0.0385	

Subjects without event censored at last day known to be alive.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRi) at End of Treatment Based on Investigator Assessment  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with Response, n (%)	65 ( 50.0)	18 ( 14.1)
Response, n (%)		
Complete Response (CR)	61 ( 46.9)	17 ( 13.3)
Complete Response with Incomplete Bone Marrow Recovery (CRi)	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)
Partial Response (PR)	47 ( 36.2)	64 ( 50.0)
Stable Disease (SD)	4 ( 3.1)	6 ( 4.7)
Progressive Disease (PD)	0	19 ( 14.8)
Missing or unevaluable	14 ( 10.8)	21 ( 16.4)
Number of imputations, n (%)	14 ( 10.8)	21 ( 16.4)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	5.816	
95% CI	3.174, 10.657	
P-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	6.111	
95% CI	3.336, 11.196	
P-value	<.0001	
Relative Risk	3.556	
95% CI	2.241, 5.641	
P-value	<.0001	
Risk Difference	35.938	
95% CI	25.011, 46.864	
P-value	<.0001	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRi. Responses other than CR or CRi are treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRI) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	43/ 89 ( 48.3)	11/ 79 ( 13.9)		3.47 ( 1.93, 6.25)	<.0001		0.8696
>= 75 years	22/ 41 ( 53.7)	7/ 49 ( 14.3)		3.76 ( 1.79, 7.89)	0.0005		
Gender							
male	46/ 91 ( 50.5)	14/ 88 ( 15.9)		3.18 ( 1.89, 5.35)	<.0001		0.4501
female	19/ 39 ( 48.7)	4/ 40 ( 10.0)		4.87 ( 1.82, 13.03)	0.0016		
B-Symptom Fever							
yes	2/ 4 ( 50.0)	2/ 10 ( 20.0)		2.50 ( 0.51, 12.14)	0.2557		0.6428
no	63/126 ( 50.0)	16/118 ( 13.6)		3.69 ( 2.26, 6.01)	<.0001		
B-Symptom Night Sweat							
yes	29/ 61 ( 47.5)	9/ 58 ( 15.5)		3.06 ( 1.59, 5.90)	0.0008		0.5505
no	36/ 69 ( 52.2)	9/ 70 ( 12.9)		4.06 ( 2.12, 7.78)	<.0001		
B-Symptom Weight Loss							
yes	10/ 21 ( 47.6)	4/ 28 ( 14.3)		3.33 ( 1.21, 9.17)	0.0197		0.8928
no	55/109 ( 50.5)	14/100 ( 14.0)		3.60 ( 2.14, 6.06)	<.0001		
Race Group 2							
white	56/117 ( 47.9)	18/115 ( 15.7)		3.06 ( 1.92, 4.87)	<.0001		0.6582
non-white	3/ 4 ( 75.0)	0/ 3 ( 0.0)		5.60 ( 0.39, 79.70)	0.2035		
TLS risk category							
low	6/ 10 ( 60.0)	4/ 13 ( 30.8)		1.95 ( 0.75, 5.09)	0.1726		0.1664
medium	37/ 80 ( 46.3)	12/ 82 ( 14.6)		3.16 ( 1.78, 5.61)	<.0001		
high	22/ 40 ( 55.0)	2/ 33 ( 6.1)		9.08 ( 2.30, 35.79)	0.0016		
CIRS-Score							
<= 6	10/ 16 ( 62.5)	4/ 19 ( 21.1)		2.97 ( 1.15, 7.68)	0.0247		0.6688
> 6	55/114 ( 48.2)	14/109 ( 12.8)		3.76 ( 2.22, 6.35)	<.0001		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	35/ 74 ( 47.3)	13/ 68 ( 19.1)		2.47 ( 1.43, 4.27)	0.0011		0.0794
>= 70 mL/min	30/ 56 ( 53.6)	5/ 57 ( 8.8)		6.11 ( 2.55, 14.61)	<.0001		
IGHV mutational status							
mutated	1/ 5 ( 20.0)	0/ 5 ( 0.0)		3.00 ( 0.15, 59.89)	0.4720		0.9203
unmutated	62/121 ( 51.2)	18/123 ( 14.6)		3.50 ( 2.21, 5.55)	<.0001		
TP53 mutation status							
mutated	12/ 23 ( 52.2)	1/ 19 ( 5.3)		9.91 ( 1.41, 69.49)	0.0210		0.2586
unmutated	53/106 ( 50.0)	17/109 ( 15.6)		3.21 ( 1.99, 5.16)	<.0001		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRI.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Complete Response Rate (CR + CRI) at End of Treatment Based on Investigator Assessment - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)</b>							
Del (17p)	9/ 17 ( 52.9)		1/ 14 ( 7.1)		7.41 ( 1.06, 51.63)	0.0431	0.8665
Del (11q)	12/ 28 ( 42.9)		3/ 30 ( 10.0)		4.29 ( 1.35, 13.61)	0.0136	
Trisomy 12	16/ 27 ( 59.3)		5/ 27 ( 18.5)		3.20 ( 1.37, 7.49)	0.0074	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 34 ( 52.9)		5/ 24 ( 20.8)		2.54 ( 1.10, 5.90)	0.0299	
Del (13q)	9/ 23 ( 39.1)		4/ 33 ( 12.1)		3.23 ( 1.13, 9.23)	0.0288	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	20/ 35 ( 57.1)		5/ 43 ( 11.6)		4.91 ( 2.05, 11.76)	0.0003	0.3719
> 3.5 mg/L	42/ 85 ( 49.4)		13/ 81 ( 16.0)		3.08 ( 1.79, 5.30)	<.0001	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	36/ 54 ( 66.7)		10/ 58 ( 17.2)		3.87 ( 2.13, 7.01)	<.0001	0.9080
1	20/ 57 ( 35.1)		6/ 58 ( 10.3)		3.39 ( 1.47, 7.82)	0.0042	
>=2	9/ 19 ( 47.4)		2/ 12 ( 16.7)		2.84 ( 0.74, 10.97)	0.1297	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	19/ 27 ( 70.4)		4/ 23 ( 17.4)		4.05 ( 1.61, 10.19)	0.0030	0.6515
Stage B	21/ 52 ( 40.4)		8/ 53 ( 15.1)		2.68 ( 1.30, 5.49)	0.0073	
Stage C	25/ 51 ( 49.0)		6/ 52 ( 11.5)		4.25 ( 1.90, 9.48)	0.0004	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)		3/ 22 ( 13.6)		4.46 ( 1.48, 13.43)	0.0078	0.9109
Central and Eastern Europe	19/ 41 ( 46.3)		6/ 39 ( 15.4)		3.01 ( 1.34, 6.75)	0.0074	
Latin America	5/ 8 ( 62.5)		1/ 7 ( 14.3)		4.38 ( 0.66, 29.03)	0.1263	
US/Canada/Central America	4/ 12 ( 33.3)		0/ 12 ( 0.0)		9.00 ( 0.54, 150.8)	0.1266	
Western Europe	23/ 46 ( 50.0)		8/ 48 ( 16.7)		3.00 ( 1.50, 6.01)	0.0020	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	40/ 77 ( 51.9)		9/ 82 ( 11.0)		4.73 ( 2.46, 9.09)	<.0001	0.1091
>=3 and <6 years	18/ 38 ( 47.4)		7/ 26 ( 26.9)		1.76 ( 0.86, 3.60)	0.1222	
>= 6 years	7/ 15 ( 46.7)		2/ 20 ( 10.0)		4.67 ( 1.13, 19.34)	0.0337	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as clinical response of CR or CRI.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with Response, n (%)	102 ( 78.5)	35 ( 27.3)
Response, n (%)		
MRD Negative	102 ( 78.5)	35 ( 27.3)
MRD Positive	11 ( 8.5)	72 ( 56.3)
MRD Not Evaluable	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
MRD Sample Missing	16 ( 12.3)	20 ( 15.6)
Number of imputations, n (%)	17 ( 13.1)	21 ( 16.4)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	8.516	
95% CI	4.881, 14.859	
P-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	9.680	
95% CI	5.469, 17.131	
P-value	<.0001	
Relative Risk	2.869	
95% CI	2.133, 3.859	
P-value	<.0001	
Risk Difference	51.118	
95% CI	40.219, 62.016	
P-value	<.0001	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>. MRD Assay Positive is treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 MRD=Minimal Residual Disease; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	69/ 89 ( 77.5)	18/ 79 ( 22.8)		3.40 ( 2.23, 5.18)	<.0001		0.1926
>= 75 years	33/ 41 ( 80.5)	17/ 49 ( 34.7)		2.32 ( 1.54, 3.51)	<.0001		
Gender							
male	73/ 91 ( 80.2)	25/ 88 ( 28.4)		2.82 ( 2.00, 4.00)	<.0001		0.8783
female	29/ 39 ( 74.4)	10/ 40 ( 25.0)		2.97 ( 1.69, 5.25)	0.0002		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	2/ 10 ( 20.0)		3.75 ( 0.96, 14.65)	0.0573		0.6849
no	99/126 ( 78.6)	33/118 ( 28.0)		2.81 ( 2.07, 3.81)	<.0001		
B-Symptom Night Sweat							
yes	47/ 61 ( 77.0)	12/ 58 ( 20.7)		3.72 ( 2.21, 6.28)	<.0001		0.1766
no	55/ 69 ( 79.7)	23/ 70 ( 32.9)		2.43 ( 1.70, 3.46)	<.0001		
B-Symptom Weight Loss							
yes	16/ 21 ( 76.2)	7/ 28 ( 25.0)		3.05 ( 1.54, 6.04)	0.0014		0.8396
no	86/109 ( 78.9)	28/100 ( 28.0)		2.82 ( 2.03, 3.92)	<.0001		
Race Group 2							
white	92/117 ( 78.6)	33/115 ( 28.7)		2.74 ( 2.02, 3.71)	<.0001		0.8227
non-white	3/ 4 ( 75.0)	1/ 3 ( 33.3)		2.25 ( 0.41, 12.28)	0.3491		
TLS risk category							
low	7/ 10 ( 70.0)	2/ 13 ( 15.4)		4.55 ( 1.19, 17.34)	0.0264		0.7093
medium	65/ 80 ( 81.3)	25/ 82 ( 30.5)		2.67 ( 1.89, 3.76)	<.0001		
high	30/ 40 ( 75.0)	8/ 33 ( 24.2)		3.09 ( 1.65, 5.80)	0.0004		
CIRS-Score							
<= 6	13/ 16 ( 81.3)	9/ 19 ( 47.4)		1.72 ( 1.01, 2.91)	0.0457		0.0391
> 6	89/114 ( 78.1)	26/109 ( 23.9)		3.27 ( 2.31, 4.64)	<.0001		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	56/ 74 ( 75.7)	25/ 68 ( 36.8)		2.06 ( 1.47, 2.88)	<.0001		0.0128
>= 70 mL/min	46/ 56 ( 82.1)	10/ 57 ( 17.5)		4.68 ( 2.63, 8.33)	<.0001		
IGHV mutational status							
mutated	4/ 5 ( 80.0)	1/ 5 ( 20.0)		4.00 ( 0.66, 24.37)	0.1327		0.7222
unmutated	96/121 ( 79.3)	34/123 ( 27.6)		2.87 ( 2.13, 3.87)	<.0001		
TP53 mutation status							
mutated	15/ 23 ( 65.2)	4/ 19 ( 21.1)		3.10 ( 1.23, 7.78)	0.0161		0.8674
unmutated	86/106 ( 81.1)	31/109 ( 28.4)		2.85 ( 2.09, 3.90)	<.0001		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Peripheral Blood at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)</b>							
Del (17p)	12/ 17 ( 70.6)		1/ 14 ( 7.1)		9.88 ( 1.46, 66.97)	0.0190	0.0595
Del (11q)	22/ 28 ( 78.6)		4/ 30 ( 13.3)		5.89 ( 2.32, 14.97)	0.0002	
Trisomy 12	22/ 27 ( 81.5)		7/ 27 ( 25.9)		3.14 ( 1.62, 6.10)	0.0007	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	27/ 34 ( 79.4)		9/ 24 ( 37.5)		2.12 ( 1.23, 3.65)	0.0069	
Del (13q)	18/ 23 ( 78.3)		14/ 33 ( 42.4)		1.84 ( 1.17, 2.90)	0.0079	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	28/ 35 ( 80.0)		10/ 43 ( 23.3)		3.44 ( 1.95, 6.07)	<.0001	0.4023
> 3.5 mg/L	68/ 85 ( 80.0)		25/ 81 ( 30.9)		2.59 ( 1.84, 3.65)	<.0001	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	48/ 54 ( 88.9)		17/ 58 ( 29.3)		3.03 ( 2.01, 4.57)	<.0001	0.8967
1	39/ 57 ( 68.4)		15/ 58 ( 25.9)		2.65 ( 1.65, 4.23)	<.0001	
>=2	15/ 19 ( 78.9)		3/ 12 ( 25.0)		3.16 ( 1.15, 8.65)	0.0252	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	24/ 27 ( 88.9)		4/ 23 ( 17.4)		5.11 ( 2.08, 12.58)	0.0004	0.2774
Stage B	42/ 52 ( 80.8)		15/ 53 ( 28.3)		2.85 ( 1.82, 4.47)	<.0001	
Stage C	36/ 51 ( 70.6)		16/ 52 ( 30.8)		2.29 ( 1.47, 3.58)	0.0003	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	19/ 23 ( 82.6)		7/ 22 ( 31.8)		2.60 ( 1.37, 4.92)	0.0035	0.5570
Central and Eastern Europe	31/ 41 ( 75.6)		11/ 39 ( 28.2)		2.68 ( 1.58, 4.55)	0.0003	
Latin America	7/ 8 ( 87.5)		0/ 7 ( 0.0)		13.33 ( 0.90, 198.3)	0.0600	
US/Canada/Central America	9/ 12 ( 75.0)		5/ 12 ( 41.7)		1.80 ( 0.85, 3.79)	0.1220	
Western Europe	36/ 46 ( 78.3)		12/ 48 ( 25.0)		3.13 ( 1.87, 5.23)	<.0001	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	61/ 77 ( 79.2)		20/ 82 ( 24.4)		3.25 ( 2.18, 4.84)	<.0001	0.5489
>=3 and <6 years	30/ 38 ( 78.9)		9/ 26 ( 34.6)		2.28 ( 1.31, 3.97)	0.0035	
>= 6 years	11/ 15 ( 73.3)		6/ 20 ( 30.0)		2.44 ( 1.17, 5.10)	0.0173	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=130)	GC1b (N=128)
Number of subjects with Response, n (%)	79 ( 60.8)	15 ( 11.7)
Response, n (%)		
MRD Negative	79 ( 60.8)	15 ( 11.7)
MRD Positive	15 ( 11.5)	70 ( 54.7)
MRD Not Evaluable	0	1 ( 0.8)
MRD Sample Missing	36 ( 27.7)	42 ( 32.8)
Number of imputations, n (%)	36 ( 27.7)	43 ( 33.6)
Stratified Analysis		
Odds Ratio	11.728	
95% CI	6.016, 22.866	
P-value	<.0001	
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	11.669	
95% CI	6.132, 22.207	
P-value	<.0001	
Relative Risk	5.186	
95% CI	3.161, 8.508	
P-value	<.0001	
Risk Difference	49.050	
95% CI	38.546, 59.555	
P-value	<.0001	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>. MRD Assay Positive is treated as non-response.  
 Missing or unavailable responses are imputed to non-response.  
 Stratified odds ratio estimated by logistic regression model with treatment as covariate.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 95% CI for odds ratio (stratified and unstratified) and relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 95% CI for risk difference were constructed using Anderson-Hauck method.  
 MRD=Minimal Residual Disease; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	57/ 89 ( 64.0)	9/ 79 ( 11.4)		5.62 ( 2.98, 10.60)	<.0001		0.6313
>= 75 years	22/ 41 ( 53.7)	6/ 49 ( 12.2)		4.38 ( 1.97, 9.77)	0.0003		
Gender							
male	55/ 91 ( 60.4)	11/ 88 ( 12.5)		4.84 ( 2.71, 8.61)	<.0001		0.6733
female	24/ 39 ( 61.5)	4/ 40 ( 10.0)		6.15 ( 2.35, 16.11)	0.0002		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	1/ 10 ( 10.0)		7.50 ( 1.07, 52.38)	0.0422		0.7037
no	76/126 ( 60.3)	14/118 ( 11.9)		5.08 ( 3.05, 8.48)	<.0001		
B-Symptom Night Sweat							
yes	35/ 61 ( 57.4)	6/ 58 ( 10.3)		5.55 ( 2.52, 12.20)	<.0001		0.8283
no	44/ 69 ( 63.8)	9/ 70 ( 12.9)		4.96 ( 2.63, 9.36)	<.0001		
B-Symptom Weight Loss							
yes	13/ 21 ( 61.9)	2/ 28 ( 7.1)		8.67 ( 2.19, 34.35)	0.0021		0.4085
no	66/109 ( 60.6)	13/100 ( 13.0)		4.66 ( 2.74, 7.91)	<.0001		
Race Group 2							
white	72/117 ( 61.5)	15/115 ( 13.0)		4.72 ( 2.88, 7.73)	<.0001		0.9008
non-white	3/ 4 ( 75.0)	0/ 3 ( 0.0)		5.60 ( 0.39, 79.70)	0.2035		
TLS risk category							
low	5/ 10 ( 50.0)	2/ 13 ( 15.4)		3.25 ( 0.79, 13.41)	0.1032		0.7914
medium	49/ 80 ( 61.3)	9/ 82 ( 11.0)		5.58 ( 2.94, 10.59)	<.0001		
high	25/ 40 ( 62.5)	4/ 33 ( 12.1)		5.16 ( 2.00, 13.33)	0.0007		
CIRS-Score							
<= 6	11/ 16 ( 68.8)	2/ 19 ( 10.5)		6.53 ( 1.69, 25.24)	0.0065		0.7188
> 6	68/114 ( 59.6)	13/109 ( 11.9)		5.00 ( 2.94, 8.51)	<.0001		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	43/ 74 ( 58.1)	12/ 68 ( 17.6)		3.29 ( 1.90, 5.70)	<.0001		0.0305
>= 70 mL/min	36/ 56 ( 64.3)	3/ 57 ( 5.3)		12.21 ( 3.99, 37.38)	<.0001		
IGHV mutational status							
mutated	2/ 5 ( 40.0)	0/ 5 ( 0.0)		5.00 ( 0.30, 83.69)	0.2629		0.9910
unmutated	75/121 ( 62.0)	15/123 ( 12.2)		5.08 ( 3.10, 8.33)	<.0001		
TP53 mutation status							
mutated	12/ 23 ( 52.2)	2/ 19 ( 10.5)		4.96 ( 1.26, 19.47)	0.0218		0.9287
unmutated	67/106 ( 63.2)	13/109 ( 11.9)		5.30 ( 3.12, 9.01)	<.0001		

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 MRD-Negativity Rate Bone Marrow at End of Treatment Based on ASO-PCR - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
<b>Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)</b>							
Del (17p)	9/ 17 ( 52.9)		0/ 14 ( 0.0)		15.83 ( 1.00, 250.2)	0.0498	0.2033
Del (11q)	22/ 28 ( 78.6)		2/ 30 ( 6.7)		11.79 ( 3.05, 45.59)	0.0004	
Trisomy 12	19/ 27 ( 70.4)		4/ 27 ( 14.8)		4.75 ( 1.86, 12.12)	0.0011	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	16/ 34 ( 47.1)		2/ 24 ( 8.3)		5.65 ( 1.43, 22.31)	0.0135	
Del (13q)	12/ 23 ( 52.2)		7/ 33 ( 21.2)		2.46 ( 1.14, 5.29)	0.0211	
<b>Serum beta2-microglobulin</b>							
<= 3.5 mg/L	25/ 35 ( 71.4)		4/ 43 ( 9.3)		7.68 ( 2.95, 19.98)	<.0001	0.2974
> 3.5 mg/L	49/ 85 ( 57.6)		11/ 81 ( 13.6)		4.24 ( 2.38, 7.57)	<.0001	
<b>ECOG Performance Status</b>							
0	39/ 54 ( 72.2)		9/ 58 ( 15.5)		4.65 ( 2.50, 8.68)	<.0001	0.6932
1	28/ 57 ( 49.1)		4/ 58 ( 6.9)		7.12 ( 2.67, 19.01)	<.0001	
>=2	12/ 19 ( 63.2)		2/ 12 ( 16.7)		3.79 ( 1.02, 14.06)	0.0464	
<b>Binet Stage</b>							
Stage A	20/ 27 ( 74.1)		2/ 23 ( 8.7)		8.52 ( 2.22, 32.63)	0.0018	0.3392
Stage B	32/ 52 ( 61.5)		5/ 53 ( 9.4)		6.52 ( 2.76, 15.44)	<.0001	
Stage C	27/ 51 ( 52.9)		8/ 52 ( 15.4)		3.44 ( 1.73, 6.85)	0.0004	
<b>Region</b>							
Australia/New Zealand/Asia	17/ 23 ( 73.9)		5/ 22 ( 22.7)		3.25 ( 1.45, 7.29)	0.0042	0.3651
Central and Eastern Europe	24/ 41 ( 58.5)		7/ 39 ( 17.9)		3.26 ( 1.59, 6.69)	0.0013	
Latin America	7/ 8 ( 87.5)		0/ 7 ( 0.0)		13.33 ( 0.90, 198.3)	0.0600	
US/Canada/Central America	9/ 12 ( 75.0)		0/ 12 ( 0.0)		19.00 ( 1.23, 293.6)	0.0350	
Western Europe	22/ 46 ( 47.8)		3/ 48 ( 6.3)		7.65 ( 2.46, 23.84)	0.0004	
<b>Time from first diagnosis to randomisation</b>							
< 3 years	42/ 77 ( 54.5)		9/ 82 ( 11.0)		4.97 ( 2.60, 9.51)	<.0001	0.4739
>=3 and <6 years	27/ 38 ( 71.1)		5/ 26 ( 19.2)		3.69 ( 1.64, 8.33)	0.0016	
>= 6 years	10/ 15 ( 66.7)		1/ 20 ( 5.0)		13.33 ( 1.91, 93.11)	0.0090	

Derived as first response on or after end of treatment. Response is defined as MRD Negative < 10<sup>-4</sup>.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 MRD=Minimal Residual Disease; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=130)	GClb (N=128)
		n (%)	n (%)
BASELINE	Number of patients with assessment	130	128
	Any B-Symptom	69 ( 53.1)	71 ( 55.5)
	Weight Loss	21 ( 16.2)	28 ( 21.9)
	Night Sweats	61 ( 46.9)	58 ( 45.3)
	Fever	4 ( 3.1)	10 ( 7.8)
CYCLE 2 DAY 1	Number of patients with assessment	122	120
	Any B-Symptom	26 ( 21.3)	20 ( 16.7)
	Weight Loss	3 ( 2.5)	7 ( 5.8)
	Night Sweats	23 ( 18.9)	17 ( 14.2)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 0.8)
CYCLE 3 DAY 1	Number of patients with assessment	119	117
	Any B-Symptom	15 ( 12.6)	14 ( 12.0)
	Weight Loss	1 ( 0.8)	2 ( 1.7)
	Night Sweats	14 ( 11.8)	12 ( 10.3)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 4 DAY 1	Number of patients with assessment	118	115
	Any B-Symptom	10 ( 8.5)	12 ( 10.4)
	Weight Loss	2 ( 1.7)	2 ( 1.7)
	Night Sweats	9 ( 7.6)	10 ( 8.7)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 5 DAY 1	Number of patients with assessment	115	114
	Any B-Symptom	10 ( 8.7)	10 ( 8.8)
	Weight Loss	3 ( 2.6)	2 ( 1.8)
	Night Sweats	8 ( 7.0)	8 ( 7.0)
	Fever	1 ( 0.9)	0 ( 0.0)
CYCLE 6 DAY 1	Number of patients with assessment	112	111
	Any B-Symptom	7 ( 6.3)	7 ( 6.3)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	7 ( 6.3)	7 ( 6.3)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 7 DAY 1	Number of patients with assessment	111	109
	Any B-Symptom	6 ( 5.4)	4 ( 3.7)
	Weight Loss	1 ( 0.9)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	5 ( 4.5)	4 ( 3.7)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 8 DAY 1	Number of patients with assessment	107	102
	Any B-Symptom	5 ( 4.7)	2 ( 2.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
	Night Sweats	5 ( 4.7)	1 ( 1.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 9 DAY 1	Number of patients with assessment	105	100
	Any B-Symptom	4 ( 3.8)	1 ( 1.0)
	Weight Loss	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	4 ( 3.8)	1 ( 1.0)
	Fever	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
CYCLE 10 DAY 1	Number of patients with assessment	104	96
	Any B-Symptom	2 ( 1.9)	1 ( 1.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 1.9)	1 ( 1.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=130)	GClb (N=128)
		n (%)	n (%)
CYCLE 11 DAY 1	Number of patients with assessment	103	93
	Any B-Symptom	1 ( 1.0)	4 ( 4.3)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
	Night Sweats	1 ( 1.0)	4 ( 4.3)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
CYCLE 12 DAY 1	Number of patients with assessment	104	91
	Any B-Symptom	1 ( 1.0)	3 ( 3.3)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.0)	3 ( 3.3)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 3	Number of patients with assessment	117	108
	Any B-Symptom	3 ( 2.6)	3 ( 2.8)
	Weight Loss	2 ( 1.7)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	3 ( 2.6)	3 ( 2.8)
	Fever	1 ( 0.9)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 6	Number of patients with assessment	112	92
	Any B-Symptom	3 ( 2.7)	3 ( 3.3)
	Weight Loss	1 ( 0.9)	2 ( 2.2)
	Night Sweats	3 ( 2.7)	3 ( 3.3)
	Fever	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
FOLLOW-UP MONTH 9	Number of patients with assessment	109	84
	Any B-Symptom	3 ( 2.8)	1 ( 1.2)
	Weight Loss	2 ( 1.8)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 1.8)	1 ( 1.2)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 12	Number of patients with assessment	106	76
	Any B-Symptom	4 ( 3.8)	2 ( 2.6)
	Weight Loss	1 ( 0.9)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	3 ( 2.8)	2 ( 2.6)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 15	Number of patients with assessment	102	64
	Any B-Symptom	1 ( 1.0)	1 ( 1.6)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 1.0)	1 ( 1.6)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 18	Number of patients with assessment	101	58
	Any B-Symptom	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 24	Number of patients with assessment	96	53
	Any B-Symptom	3 ( 3.1)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	3 ( 3.1)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
FOLLOW-UP MONTH 30	Number of patients with assessment	50	27
	Any B-Symptom	1 ( 2.0)	2 ( 7.4)
	Weight Loss	1 ( 2.0)	1 ( 3.7)
	Night Sweats	0 ( 0.0)	2 ( 7.4)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Occurrence of B-Symptoms over time  
 Intent-to-Treat Population

		VEN+G (N=130)	GClb (N=128)
		n (%)	n (%)
FOLLOW-UP MONTH 36	Number of patients with assessment	12	7
	Any B-Symptom	1 ( 8.3)	0 ( 0.0)
	Weight Loss	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	Night Sweats	1 ( 8.3)	0 ( 0.0)
	Fever	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=69)	GC1b (N=71)
Number of subjects with events, n (%)	65 ( 94.2)	63 ( 88.7)
Number of censored subjects, n (%)	4 ( 5.8)	8 ( 11.3)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.0 ( NE , NE )	1.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.9)	1.0 ( 1.0, 1.4)
75%-ile (95% CI)	2.4 ( 1.9, 3.3)	1.9 ( 1.4, 3.9)
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	6.154 (0.312, 12.00)	7.273 (0.874, 13.67)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	2.727 (0.000, 7.463)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	NE ( NE , NE )
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	NE ( NE , NE )
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	NE ( NE , NE )
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	NE ( NE , NE )
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	0.000 (0.000, 0.000)	NE ( NE , NE )
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.973	
95% CI	0.658, 1.440	
p-value	0.8561	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.923	
95% CI	0.651, 1.309	
p-value	0.7574	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=69)		GC1b (N=71)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	49/ 51 ( 96.1)	1.1 ( 1.0, 1.9)	47/ 52 ( 90.4)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.97 (0.65, 1.45)	0.9583	0.6408
>= 75 years	16/ 18 ( 88.9)	1.2 ( 1.0, 2.4)	16/ 19 ( 84.2)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.79 (0.39, 1.60)	0.5697	
Gender							
male	47/ 48 ( 97.9)	1.1 ( 1.0, 1.9)	44/ 49 ( 89.8)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.89 (0.59, 1.34)	0.7037	0.7027
female	18/ 21 ( 85.7)	1.2 ( 1.0, 2.8)	19/ 22 ( 86.4)	1.0 ( 1.0, 1.9)	1.01 (0.52, 1.97)	0.9663	
B-Symptom Fever							
yes	4/ 4 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.4)	8/ 10 ( 80.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	2.16 (0.56, 8.33)	0.2026	0.3821
no	61/ 65 ( 93.8)	1.2 ( 1.0, 1.9)	55/ 61 ( 90.2)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.91 (0.63, 1.31)	0.7326	
B-Symptom Night Sweat							
yes	57/ 61 ( 93.4)	1.1 ( 1.0, 1.9)	52/ 58 ( 89.7)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.91 (0.62, 1.33)	0.6811	0.7903
no	8/ 8 (100.0)	1.2 ( 1.1, 1.9)	11/ 13 ( 84.6)	1.1 ( 1.0, 1.9)	0.96 (0.38, 2.41)	0.9184	
B-Symptom Weight Loss							
yes	19/ 21 ( 90.5)	1.0 ( 1.0, 1.1)	23/ 28 ( 82.1)	1.0 ( 1.0, 1.9)	1.44 (0.77, 2.71)	0.2206	0.0888
no	46/ 48 ( 95.8)	1.6 ( 1.0, 2.1)	40/ 43 ( 93.0)	1.1 ( 1.0, 1.4)	0.81 (0.52, 1.24)	0.3810	
Race Group 2							
white	61/ 64 ( 95.3)	1.2 ( 1.0, 1.9)	59/ 66 ( 89.4)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.93 (0.64, 1.33)	0.7733	0.7097
non-white	1/ 2 ( 50.0)	2.4 ( NE , NE )	1/ 2 ( 50.0)	1.2 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.3173	
TLS risk category							
low	5/ 5 (100.0)	1.1 ( 1.0, 3.0)	5/ 5 (100.0)	1.0 ( 1.0, 3.9)	0.85 (0.21, 3.38)	0.9423	0.5664
medium	40/ 43 ( 93.0)	1.1 ( 1.0, 1.9)	44/ 48 ( 91.7)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.84 (0.55, 1.30)	0.4661	
high	20/ 21 ( 95.2)	1.3 ( 1.0, 1.9)	14/ 18 ( 77.8)	1.1 ( 1.0, 1.9)	1.21 (0.60, 2.47)	0.4983	
CIRS-Score							
<= 6	5/ 5 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	7/ 8 ( 87.5)	1.1 ( 1.0, 1.4)	2.96 (0.71, 12.4)	0.1596	0.1150
> 6	60/ 64 ( 93.8)	1.2 ( 1.0, 1.9)	56/ 63 ( 88.9)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.88 (0.61, 1.27)	0.6163	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	31/ 34 ( 91.2)	1.2 ( 1.0, 1.9)	30/ 32 ( 93.8)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.77 (0.46, 1.29)	0.3228	0.4291
>= 70 mL/min	34/ 35 ( 97.1)	1.1 ( 1.0, 1.9)	31/ 37 ( 83.8)	1.0 ( 1.0, 1.4)	1.07 (0.65, 1.75)	0.6338	
IGHV mutational status							
mutated	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.2, 7.0)	1/ 1 (100.0)	1.1 ( NE , NE )	0.00 (0.00, Inf)	0.0833	0.4301
unmutated	61/ 64 ( 95.3)	1.1 ( 1.0, 1.9)	62/ 70 ( 88.6)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.95 (0.66, 1.36)	0.8985	
TP53 mutation status							
mutated	12/ 14 ( 85.7)	1.1 ( 1.0, 1.4)	9/ 12 ( 75.0)	1.0 ( 1.0, 4.4)	0.97 (0.39, 2.38)	0.9655	0.6952
unmutated	53/ 55 ( 96.4)	1.1 ( 1.0, 1.9)	54/ 59 ( 91.5)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.89 (0.61, 1.30)	0.6067	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	8/ 10 ( 80.0)	1.1 ( 1.0, 5.4)	7/ 11 ( 63.6)	1.0 ( 1.0, 4.4)	0.86 (0.30, 2.51)	0.8344	0.9570
Del (11q)	18/ 19 ( 94.7)	1.0 ( 1.0, 2.1)	15/ 18 ( 83.3)	1.0 ( 1.0, 1.9)	1.03 (0.51, 2.07)	0.8849	
Trisomy 12	8/ 9 ( 88.9)	1.3 ( 1.0, 3.0)	9/ 9 (100.0)	1.4 ( 1.0, 1.4)	0.63 (0.22, 1.81)	0.3811	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 18 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	15/ 16 ( 93.8)	1.0 ( 1.0, 1.2)	0.81 (0.40, 1.64)	0.6298	
Del (13q)	12/ 12 (100.0)	1.7 ( 1.0, 3.1)	17/ 17 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.9)	0.92 (0.43, 1.99)	0.9066	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Absence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=69)		GC1b (N=71)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	22/ 23 ( 95.7)	1.0 ( 1.0, 1.1)	18/ 22 ( 81.8)	1.0 ( 1.0, 2.0)	1.22 (0.64, 2.31)	0.5812	0.1703
> 3.5 mg/L	40/ 42 ( 95.2)	1.6 ( 1.2, 2.0)	43/ 47 ( 91.5)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.75 (0.48, 1.17)	0.2582	
ECOG Performance Status							
0	18/ 18 (100.0)	1.1 ( 1.0, 1.9)	22/ 24 ( 91.7)	1.0 ( 1.0, 1.1)	0.87 (0.46, 1.64)	0.9173	0.9377
1	32/ 35 ( 91.4)	1.3 ( 1.0, 2.0)	33/ 37 ( 89.2)	1.2 ( 1.0, 1.9)	0.89 (0.54, 1.45)	0.6640	
>=2	15/ 16 ( 93.8)	1.0 ( 1.0, 1.9)	8/ 10 ( 80.0)	1.1 ( 1.0, 3.9)	1.13 (0.45, 2.85)	0.8298	
Binet Stage							
Stage A	15/ 16 ( 93.8)	1.4 ( 1.0, 1.9)	17/ 17 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.1)	0.50 (0.24, 1.06)	0.0465	0.1557
Stage B	29/ 29 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	29/ 34 ( 85.3)	1.0 ( 1.0, 1.4)	1.04 (0.61, 1.76)	0.7860	
Stage C	21/ 24 ( 87.5)	1.4 ( 1.1, 2.8)	17/ 20 ( 85.0)	1.6 ( 1.2, 3.7)	1.26 (0.65, 2.43)	0.4469	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	9/ 9 (100.0)	1.4 ( 1.2, 2.0)	7/ 7 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	0.82 (0.29, 2.35)	0.8186	0.7500
Central and Eastern Europe	27/ 28 ( 96.4)	1.4 ( 1.0, 3.0)	28/ 31 ( 90.3)	1.0 ( 1.0, 1.4)	0.85 (0.50, 1.45)	0.6466	
Latin America	2/ 2 (100.0)	3.2 ( 1.0, 5.4)	4/ 5 ( 80.0)	1.1 ( 1.0, 5.2)	0.41 (0.04, 3.86)	0.3722	
US/Canada/Central America	4/ 5 ( 80.0)	1.4 ( 0.8, 3.0)	3/ 6 ( 50.0)	1.7 ( 1.0, NE )	1.64 (0.36, 7.50)	0.4663	
Western Europe	23/ 25 ( 92.0)	1.0 ( 1.0, 1.1)	21/ 22 ( 95.5)	1.2 ( 1.0, 1.7)	1.10 (0.60, 2.02)	0.8811	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	42/ 45 ( 93.3)	1.2 ( 1.0, 1.9)	43/ 51 ( 84.3)	1.0 ( 1.0, 1.7)	0.91 (0.60, 1.40)	0.7872	0.3664
>=3 and <6 years	18/ 18 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.1)	10/ 10 (100.0)	1.0 ( 1.0, 1.9)	1.35 (0.57, 3.18)	0.4088	
>= 6 years	5/ 6 ( 83.3)	1.9 ( 1.4, 4.1)	10/ 10 (100.0)	1.1 ( 1.0, 1.2)	0.27 (0.08, 0.91)	0.0304	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=61)	GC1b (N=57)
Number of subjects with events, n (%)	6 ( 9.8)	5 ( 8.8)
Number of censored subjects, n (%)	55 ( 90.2)	52 ( 91.2)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	96.43 (91.57, 100.0)	96.15 (90.93, 100.0)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	94.61 (88.67, 100.0)	92.23 (84.91, 99.54)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	90.75 (83.01, 98.49)	92.23 (84.91, 99.54)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	88.82 (80.37, 97.26)	89.80 (81.27, 98.33)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	88.82 (80.37, 97.26)	89.80 (81.27, 98.33)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	88.82 (80.37, 97.26)	89.80 (81.27, 98.33)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	88.82 (80.37, 97.26)	89.80 (81.27, 98.33)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.042	
95% CI	0.291, 3.730	
p-value	0.9490	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.037	
95% CI	0.316, 3.402	
p-value	0.9519	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=61)		GC1b (N=57)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	4/ 38 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	2/ 27 ( 7.4)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.24, 7.16)	0.7573	0.7131
>= 75 years	2/ 23 ( 8.7)	NE ( NE , NE )	3/ 30 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.14, 4.99)	0.8423	
Gender							
male	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	3/ 39 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	1.33 (0.32, 5.57)	0.6958	0.4786
female	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.54 (0.05, 6.01)	0.6148	
B-Symptom Fever							
no	6/ 61 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	5/ 57 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.32, 3.40)	0.9519	NE
B-Symptom Night Sweat							
no	6/ 61 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	5/ 57 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.32, 3.40)	0.9519	NE
B-Symptom Weight Loss							
no	6/ 61 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	5/ 57 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.32, 3.40)	0.9519	NE
Race Group 2							
white	6/ 53 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	4/ 49 ( 8.2)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.39, 4.89)	0.6170	0.9999
non-white	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9800
medium	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	3/ 34 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.18, 4.52)	0.9091	
high	3/ 19 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	2/ 15 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	1.10 (0.18, 6.62)	0.9141	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
> 6	6/ 50 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	5/ 46 ( 10.9)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.30, 3.22)	0.9749	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	5/ 40 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1/ 36 ( 2.8)	NE ( NE , NE )	4.41 (0.51, 37.8)	0.1384	0.0483
>= 70 mL/min	1/ 21 ( 4.8)	NE ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.20 (0.02, 1.79)	0.1101	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE (18.1, NE )	NE	NE	0.9944
unmutated	6/ 57 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	4/ 53 ( 7.5)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.36, 4.49)	0.7140	
TP53 mutation status							
mutated	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.07, 17.3)	0.9566	0.9467
unmutated	5/ 51 ( 9.8)	NE ( NE , NE )	4/ 50 ( 8.0)	NE ( NE , NE )	1.10 (0.30, 4.12)	0.8827	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1/ 3 ( 33.3)	NE (18.1, NE )	0.55 (0.03, 8.78)	0.6660	0.9347
Del (11q)	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.09, 22.6)	0.8055	
Trisomy 12	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.46 (0.04, 5.07)	0.5156	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Del (13q)	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	1.66 (0.10, 26.6)	0.7164	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to First Occurrence of B-Symptoms (Patients without B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=61)		GC1b (N=57)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							0.9928
<= 3.5 mg/L	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
> 3.5 mg/L	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	3/ 34 ( 8.8)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.30, 5.33)	0.7401	
ECOG Performance Status							0.4959
0	4/ 36 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1/ 34 ( 2.9)	NE ( NE , NE )	3.44 (0.38, 30.8)	0.2397	
1	2/ 22 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.59 (0.10, 3.56)	0.5633	
>=2	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE (18.1, NE )	NE	NE	
Binet Stage							0.6412
Stage A	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Stage B	1/ 23 ( 4.3)	NE ( NE , NE )	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	0.30 (0.03, 3.35)	0.2990	
Stage C	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 32 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	1.25 (0.25, 6.18)	0.7863	
Region							1.0000
Australia/New Zealand/Asia	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	0/ 15 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Central and Eastern Europe	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE (18.1, NE )	1.44 (0.13, 15.9)	0.7636	
Latin America	0/ 6 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 6 ( 33.3)	NE (10.4, NE )	NE	NE	
Western Europe	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2/ 26 ( 7.7)	NE ( NE , NE )	1.62 (0.27, 9.74)	0.5916	
Time from first diagnosis to randomisation							0.9339
< 3 years	5/ 32 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	3/ 31 ( 9.7)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.33, 5.77)	0.6601	
>=3 and <6 years	1/ 20 ( 5.0)	NE ( NE , NE )	1/ 16 ( 6.3)	NE ( NE , NE )	0.86 (0.05, 13.7)	0.9134	
>= 6 years	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	

Subjects without event censored at date of last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline)  
 Intent-to-Treat Population

	VEN+G (N=69)	GC1b (N=71)
Number of subjects with events, n (%)	15 ( 21.7)	15 ( 21.1)
Number of censored subjects, n (%)	54 ( 78.3)	56 ( 78.9)
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	37.5 (13.2, NE )	37.9 (13.9, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	41.1 (41.1, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (41.1, NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	85.75 (77.12, 94.38)	91.79 (84.89, 98.69)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	84.13 (75.10, 93.16)	86.39 (77.60, 95.18)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	82.51 (73.12, 91.91)	80.38 (69.88, 90.88)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	80.79 (71.01, 90.58)	75.27 (63.29, 87.26)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	79.00 (68.82, 89.18)	75.27 (63.29, 87.26)
Event Free Rate at Month 36 (95% CI)	75.71 (64.08, 87.33)	75.27 (63.29, 87.26)
Event Free Rate at Month 42 (95% CI)	71.50 (57.91, 85.09)	45.62 (7.437, 83.80)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.816	
95% CI	0.379, 1.758	
p-value	0.6029	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.887	
95% CI	0.432, 1.821	
p-value	0.7408	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0. Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. 95%-CI for event free rates were computed using the product-limit method. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. Stratification factors: Binet and Geographic region. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=69)		GClb (N=71)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	10/ 51 ( 19.6)	NE ( NE , NE )	10/ 52 ( 19.2)	NE (37.9, NE )	0.89 (0.37, 2.15)	0.8010	0.8905
>= 75 years	5/ 18 ( 27.8)	NE (34.6, NE )	5/ 19 ( 26.3)	41.1 (17.7, 41.1)	1.02 (0.27, 3.88)	0.9747	
Gender							
male	7/ 48 ( 14.6)	NE ( NE , NE )	9/ 49 ( 18.4)	41.1 (41.1, NE )	0.75 (0.27, 2.07)	0.5739	0.4367
female	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 6.4, NE )	6/ 22 ( 27.3)	NE (17.7, NE )	1.18 (0.41, 3.44)	0.7568	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE (37.9, NE )	NE	NE	0.9916
no	15/ 65 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	14/ 61 ( 23.0)	41.1 (41.1, NE )	0.84 (0.41, 1.76)	0.6454	
B-Symptom Night Sweat							
yes	13/ 61 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	13/ 58 ( 22.4)	41.1 (37.9, NE )	0.80 (0.37, 1.74)	0.5780	0.5885
no	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2/ 13 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.56 (0.22, 11.1)	0.6538	
B-Symptom Weight Loss							
yes	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	5/ 28 ( 17.9)	NE (37.9, NE )	0.90 (0.24, 3.38)	0.8762	0.8842
no	11/ 48 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	10/ 43 ( 23.3)	41.1 (41.1, NE )	0.84 (0.36, 1.99)	0.6973	
Race Group 2							
white	15/ 64 ( 23.4)	NE ( NE , NE )	15/ 66 ( 22.7)	41.1 (37.9, NE )	0.85 (0.41, 1.75)	0.6548	0.9999
non-white	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TLS risk category							
low	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.0, NE )	NE	NE	0.5962
medium	11/ 43 ( 25.6)	NE (37.5, NE )	10/ 48 ( 20.8)	41.1 (37.9, NE )	1.23 (0.52, 2.90)	0.6466	
high	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE (17.7, NE )	0.60 (0.15, 2.41)	0.4665	
CIRS-Score							
<= 6	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 8 ( 12.5)	NE (17.7, NE )	NE	NE	0.9894
> 6	15/ 64 ( 23.4)	NE ( NE , NE )	14/ 63 ( 22.2)	41.1 (37.9, NE )	0.92 (0.44, 1.91)	0.8178	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	10/ 34 ( 29.4)	NE (34.6, NE )	8/ 32 ( 25.0)	41.1 ( NE , NE )	1.15 (0.43, 3.06)	0.7880	0.4673
>= 70 mL/min	5/ 35 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	7/ 37 ( 18.9)	NE (37.9, NE )	0.61 (0.19, 1.92)	0.3897	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 1 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	1.0000
unmutated	15/ 64 ( 23.4)	NE ( NE , NE )	15/ 70 ( 21.4)	41.1 (41.1, NE )	0.94 (0.46, 1.92)	0.8548	
TP53 mutation status							
mutated	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	0.24 (0.04, 1.38)	0.0854	0.0864
unmutated	13/ 55 ( 23.6)	NE ( NE , NE )	11/ 59 ( 18.6)	41.1 (41.1, NE )	1.18 (0.53, 2.64)	0.6911	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	2/ 10 ( 20.0)	NE (28.1, NE )	3/ 11 ( 27.3)	13.9 (13.2, NE )	0.27 (0.04, 1.76)	0.1482	0.3338
Del (11q)	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	37.9 ( NE , NE )	0.35 (0.04, 2.89)	0.3084	
Trisomy 12	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE (11.3, NE )	0.38 (0.04, 3.68)	0.3876	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2/ 16 ( 12.5)	NE (41.1, NE )	2.41 (0.42, 13.7)	0.3076	
Del (13q)	6/ 12 ( 50.0)	34.6 ( 5.8, NE )	5/ 17 ( 29.4)	NE (22.6, NE )	1.63 (0.49, 5.47)	0.4229	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to Re-Occurrence of B-Symptoms (Patients with B-Symptoms at Baseline) - Subgroup analysis  
 Intent-to-Treat Population

Subgroup Level	VEN+G (N=69)		GC1b (N=71)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	5/ 23 ( 21.7)	NE (37.5, NE )	2/ 22 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	1.80 (0.34, 9.42)	0.4805	0.3680
> 3.5 mg/L	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	13/ 47 ( 27.7)	41.1 (37.9, NE )	0.82 (0.35, 1.90)	0.6368	
ECOG Performance Status							
0	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	41.1 ( NE , NE )	0.56 (0.10, 3.07)	0.4961	0.4716
1	9/ 35 ( 25.7)	NE (37.5, NE )	9/ 37 ( 24.3)	NE (37.9, NE )	0.83 (0.33, 2.11)	0.6982	
>=2	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 6.4, NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	2.60 (0.29, 23.3)	0.3759	
Binet Stage							
Stage A	4/ 16 ( 25.0)	NE (37.5, NE )	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.21, 3.60)	0.8475	0.6056
Stage B	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	6/ 34 ( 17.6)	41.1 (41.1, NE )	0.54 (0.13, 2.15)	0.3715	
Stage C	8/ 24 ( 33.3)	NE (21.7, NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE (22.6, NE )	1.23 (0.40, 3.78)	0.7180	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	3/ 9 ( 33.3)	34.6 ( NE , NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 8.3, NE )	0.51 (0.09, 3.07)	0.4547	0.8701
Central and Eastern Europe	5/ 28 ( 17.9)	NE (37.5, NE )	6/ 31 ( 19.4)	NE (37.9, NE )	0.74 (0.22, 2.45)	0.6193	
Latin America	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
US/Canada/Central America	3/ 5 ( 60.0)	12.2 ( 1.9, NE )	1/ 6 ( 16.7)	NE (11.3, NE )	2.40 (0.25, 23.4)	0.4385	
Western Europe	3/ 25 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	5/ 22 ( 22.7)	41.1 (41.1, NE )	0.59 (0.13, 2.65)	0.4780	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	10/ 45 ( 22.2)	NE (37.5, NE )	11/ 51 ( 21.6)	41.1 (37.9, NE )	0.79 (0.33, 1.88)	0.5912	0.6185
>=3 and <6 years	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.14, 5.05)	0.8563	
>= 6 years	2/ 6 ( 33.3)	NE ( 4.6, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE (22.4, NE )	2.27 (0.32, 16.2)	0.3998	

Subjects with loss but no re-occurrence of B-Symptoms are censored at date of last assessment. Subjects without loss of B-Symptoms are censored at day 0.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Compliance by Visit - EORTC-QLQ-C30  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	130	125 ( 96.2)	128	121 ( 94.5)
CYCLE 2 DAY 1	122	118 ( 96.7)	120	114 ( 95.0)
CYCLE 3 DAY 1	120	114 ( 95.0)	118	115 ( 97.5)
CYCLE 4 DAY 1	118	115 ( 97.5)	115	113 ( 98.3)
CYCLE 5 DAY 1	115	110 ( 95.7)	114	109 ( 95.6)
CYCLE 6 DAY 1	112	107 ( 95.5)	111	108 ( 97.3)
CYCLE 7 DAY 1	111	108 ( 97.3)	109	106 ( 97.2)
CYCLE 8 DAY 1	107	104 ( 97.2)	102	98 ( 96.1)
CYCLE 9 DAY 1	105	103 ( 98.1)	101	95 ( 94.1)
CYCLE 10 DAY 1	104	100 ( 96.2)	96	92 ( 95.8)
CYCLE 11 DAY 1	103	100 ( 97.1)	93	83 ( 89.2)
CYCLE 12 DAY 1	105	100 ( 95.2)	91	86 ( 94.5)
FOLLOW UP DAY 28	116	106 ( 91.4)	120	106 ( 88.3)
FOLLOW-UP MONTH 3	117	108 ( 92.3)	109	105 ( 96.3)
FOLLOW-UP MONTH 6	114	103 ( 90.4)	93	88 ( 94.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	109	106 ( 97.2)	85	82 ( 96.5)
FOLLOW-UP MONTH 12	106	99 ( 93.4)	77	74 ( 96.1)
FOLLOW-UP MONTH 15	102	97 ( 95.1)	64	62 ( 96.9)
FOLLOW-UP MONTH 18	101	96 ( 95.0)	58	56 ( 96.6)
FOLLOW-UP MONTH 24	96	89 ( 92.7)	54	51 ( 94.4)
FOLLOW-UP MONTH 30	52	45 ( 86.5)	27	23 ( 85.2)
FOLLOW-UP MONTH 36	12	10 ( 83.3)	8	6 ( 75.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Global Health Status/QoL	BASELINE	118	59.25 (20.02)			115	61.09 (21.17)		
	CYCLE 2 DAY 1	116	65.52 (21.48)	115	6.45 (20.38)	108	67.28 (18.54)	108	6.40 (19.88)
	CYCLE 3 DAY 1	111	70.72 (19.33)	110	12.27 (18.05)	109	67.58 (18.26)	109	6.96 (16.02)
	CYCLE 4 DAY 1	113	70.65 (19.83)	112	11.31 (20.80)	107	69.70 (20.20)	107	8.96 (21.77)
	CYCLE 5 DAY 1	109	72.25 (18.29)	108	12.35 (21.60)	102	69.12 (19.78)	102	8.58 (19.99)
	CYCLE 6 DAY 1	105	73.81 (19.14)	104	13.70 (20.90)	102	69.44 (19.10)	102	7.92 (23.67)
	CYCLE 7 DAY 1	105	71.83 (20.56)	104	11.86 (22.81)	100	70.83 (17.43)	100	9.33 (19.33)
	CYCLE 8 DAY 1	102	72.14 (20.29)	101	11.96 (21.16)	92	69.11 (18.22)	92	7.52 (20.82)
	CYCLE 9 DAY 1	99	73.91 (17.80)	98	12.93 (19.56)	90	73.24 (17.99)	90	10.65 (19.59)
	CYCLE 10 DAY 1	100	75.42 (17.46)	99	15.32 (20.47)	87	71.07 (18.10)	87	9.58 (24.00)
	CYCLE 11 DAY 1	99	74.58 (19.90)	98	14.63 (20.27)	78	70.73 (18.93)	78	9.94 (22.35)
	CYCLE 12 DAY 1	98	72.19 (20.06)	97	11.77 (21.00)	82	70.63 (17.87)	82	8.64 (19.44)
	FOLLOW UP DAY 28	103	73.38 (19.77)	102	14.54 (24.42)	99	71.38 (19.28)	99	8.50 (21.89)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	72.78 (20.39)	104	14.02 (23.32)	99	70.20 (21.46)	99	7.74 (21.93)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	74.42 (20.22)	100	15.00 (24.93)	85	71.18 (19.69)	85	8.33 (21.01)
	FOLLOW-UP MONTH 9	100	72.67 (20.17)	99	13.80 (22.50)	79	69.83 (20.38)	79	7.38 (22.92)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	71.58 (21.90)	94	12.41 (22.22)	70	76.07 (16.66)	70	12.26 (21.78)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	70.88 (20.59)	95	11.49 (23.64)	60	73.61 (16.61)	60	11.39 (21.42)
	FOLLOW-UP MONTH 18	93	71.77 (21.14)	93	11.47 (21.87)	56	75.15 (16.40)	56	12.20 (20.96)
	FOLLOW-UP MONTH 24	86	73.06 (20.16)	86	12.69 (21.94)	49	71.09 (20.21)	49	8.16 (20.38)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	70.16 (20.51)	43	10.47 (24.74)	22	69.70 (20.34)	22	1.14 (18.95)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	62.04 (13.89)	9	11.11 (23.57)	6	66.67 (15.81)	6	8.33 (23.57)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Physical Functioning	BASELINE	118	75.95 (17.92)			115	75.66 (18.83)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	77.26 (17.94)	116	1.42 (15.09)	108	77.35 (17.65)	108	1.40 (15.22)
	CYCLE 3 DAY 1	112	81.95 (14.71)	111	6.46 (14.15)	109	78.09 (19.57)	109	2.30 (17.69)
	CYCLE 4 DAY 1	114	82.63 (16.89)	113	6.06 (15.37)	107	80.00 (17.25)	107	3.86 (15.25)
	CYCLE 5 DAY 1	108	82.28 (16.51)	107	5.93 (14.76)	103	80.55 (17.83)	103	4.69 (14.61)
	CYCLE 6 DAY 1	105	83.98 (14.71)	104	7.79 (14.22)	102	81.83 (17.10)	102	5.09 (15.29)
	CYCLE 7 DAY 1	105	83.87 (16.01)	104	7.61 (17.38)	100	83.12 (16.18)	100	6.58 (15.93)
	CYCLE 8 DAY 1	102	83.66 (15.55)	101	6.85 (14.96)	93	82.72 (19.69)	93	6.14 (17.90)
	CYCLE 9 DAY 1	100	84.27 (16.34)	100	7.82 (15.67)	90	82.85 (18.04)	90	5.71 (16.33)
	CYCLE 10 DAY 1	100	84.13 (17.13)	100	7.12 (16.74)	87	82.93 (18.20)	87	5.20 (16.33)
	CYCLE 11 DAY 1	99	84.26 (16.23)	99	8.08 (16.49)	78	83.48 (18.76)	78	6.45 (18.17)
	CYCLE 12 DAY 1	99	83.60 (15.87)	99	6.65 (15.14)	82	84.35 (18.27)	82	6.76 (15.46)
	FOLLOW UP DAY 28	104	82.95 (18.48)	103	7.36 (18.67)	100	80.90 (21.46)	100	4.56 (18.86)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	83.16 (18.32)	104	7.34 (19.92)	100	82.20 (18.15)	100	4.59 (15.70)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	82.77 (16.39)	100	6.12 (18.42)	85	81.02 (19.34)	85	3.92 (16.95)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	81.55 (19.91)	101	6.04 (19.82)	78	81.71 (20.90)	78	4.44 (17.12)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	82.37 (18.22)	94	7.06 (18.71)	70	82.95 (19.61)	70	4.79 (16.67)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	80.00 (19.88)	95	5.23 (20.67)	59	80.56 (20.65)	59	2.94 (20.01)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	82.39 (17.67)	92	7.14 (17.10)	56	79.32 (22.37)	56	0.62 (18.97)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	81.40 (16.63)	86	6.41 (17.39)	50	77.33 (23.64)	50	-0.93 (21.38)
	FOLLOW-UP MONTH 30	44	79.73 (20.17)	43	5.08 (19.05)	22	75.45 (28.24)	22	-2.73 (20.74)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	74.07 (13.92)	8	9.58 (22.21)	6	62.22 (17.72)	6	-11.11 (20.07)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Role Functioning	BASELINE	118	71.89 (26.75)			115	72.03 (27.71)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	75.50 (26.04)	116	3.45 (26.51)	108	75.93 (26.31)	108	3.40 (26.84)
	CYCLE 3 DAY 1	112	80.36 (21.37)	111	9.16 (22.44)	109	77.22 (25.83)	109	5.05 (29.35)
	CYCLE 4 DAY 1	114	82.75 (23.98)	113	10.47 (25.51)	107	77.88 (24.84)	107	6.07 (27.32)
	CYCLE 5 DAY 1	108	81.17 (21.26)	107	8.57 (23.94)	103	78.64 (26.34)	103	7.12 (29.11)
	CYCLE 6 DAY 1	105	83.97 (19.33)	104	10.90 (24.22)	102	80.72 (24.23)	102	8.82 (28.12)
	CYCLE 7 DAY 1	105	81.59 (20.92)	104	9.94 (24.96)	100	83.67 (21.05)	100	11.17 (28.03)
	CYCLE 8 DAY 1	102	82.84 (19.69)	101	10.73 (23.76)	93	80.11 (23.86)	93	6.63 (32.05)
	CYCLE 9 DAY 1	100	82.83 (19.60)	100	10.17 (23.44)	90	84.26 (22.67)	90	11.11 (30.39)
	CYCLE 10 DAY 1	100	83.00 (20.65)	100	9.50 (24.53)	87	83.14 (21.79)	87	7.28 (31.10)
	CYCLE 11 DAY 1	99	83.50 (20.55)	99	10.77 (23.97)	78	81.20 (24.96)	78	6.84 (32.62)
	CYCLE 12 DAY 1	99	83.67 (21.16)	99	10.44 (25.82)	82	84.76 (21.31)	82	9.55 (28.69)
	FOLLOW UP DAY 28	104	79.33 (24.74)	103	8.25 (27.90)	100	79.50 (25.50)	100	8.17 (28.87)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	81.90 (24.36)	104	9.78 (32.40)	100	81.50 (25.39)	100	7.00 (29.32)
	FOLLOW-UP MONTH 6	100	81.17 (23.41)	99	9.26 (28.99)	85	81.96 (23.18)	85	10.20 (29.45)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	82.03 (23.88)	101	10.40 (31.70)	78	82.69 (23.18)	78	10.26 (27.55)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	81.21 (24.35)	93	10.04 (27.71)	70	83.33 (23.91)	70	10.00 (31.14)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	79.82 (25.60)	95	8.77 (30.64)	59	80.79 (27.65)	59	8.76 (31.46)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	84.24 (22.96)	92	12.14 (25.21)	56	81.25 (27.35)	56	7.14 (29.28)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	82.76 (21.33)	86	10.47 (27.18)	50	77.00 (26.27)	50	2.00 (28.89)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	82.95 (20.73)	42	7.54 (29.03)	22	69.70 (34.36)	22	-7.58 (34.78)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	74.07 (12.11)	8	6.25 (32.04)	6	63.89 (26.70)	6	-8.33 (25.28)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Emotional Functioning	BASELINE	119	75.54 (23.32)			115	78.65 (19.41)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	83.19 (18.44)	117	7.93 (17.56)	108	84.49 (20.90)	108	5.53 (17.67)
	CYCLE 3 DAY 1	112	85.57 (19.28)	112	10.37 (20.20)	109	82.11 (19.73)	109	2.57 (16.23)
	CYCLE 4 DAY 1	114	83.53 (19.61)	114	8.04 (21.39)	107	83.72 (19.61)	107	4.65 (18.54)
	CYCLE 5 DAY 1	109	85.04 (17.91)	109	9.30 (20.45)	102	84.80 (18.59)	102	5.12 (18.52)
	CYCLE 6 DAY 1	105	83.23 (19.58)	105	6.90 (19.12)	102	85.29 (19.06)	102	6.18 (15.99)
	CYCLE 7 DAY 1	105	82.54 (22.03)	105	6.38 (22.16)	100	85.25 (17.28)	100	6.14 (14.34)
	CYCLE 8 DAY 1	102	83.74 (19.71)	102	8.28 (20.98)	92	85.96 (17.20)	92	5.86 (18.71)
	CYCLE 9 DAY 1	100	85.00 (19.61)	100	9.86 (21.49)	90	88.43 (15.49)	90	8.49 (15.43)
	CYCLE 10 DAY 1	100	85.78 (17.32)	100	10.56 (19.12)	87	86.97 (16.80)	87	6.77 (17.89)
	CYCLE 11 DAY 1	99	84.34 (19.02)	99	9.12 (20.01)	78	87.82 (16.65)	78	7.87 (19.22)
	CYCLE 12 DAY 1	98	85.97 (18.13)	98	10.57 (19.53)	82	87.97 (16.30)	82	7.86 (18.83)
	FOLLOW UP DAY 28	103	84.71 (20.35)	103	9.30 (19.57)	100	86.67 (19.10)	100	6.89 (20.09)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	84.37 (19.26)	105	8.97 (20.37)	99	86.95 (17.54)	99	5.95 (18.84)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	84.65 (20.03)	101	8.20 (23.45)	85	86.99 (18.20)	85	5.98 (19.68)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	82.67 (22.01)	101	8.11 (23.11)	79	86.18 (18.87)	79	5.98 (19.98)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	82.33 (20.65)	94	7.80 (22.55)	70	87.26 (18.81)	70	7.70 (19.45)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	83.51 (19.33)	95	8.45 (22.78)	60	84.44 (18.69)	60	5.51 (19.05)
	FOLLOW-UP MONTH 18	93	84.56 (18.42)	93	8.69 (18.89)	56	86.01 (18.81)	56	6.20 (19.34)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	82.95 (21.53)	87	5.59 (22.66)	49	82.71 (23.63)	49	2.72 (23.43)
	FOLLOW-UP MONTH 30	42	86.31 (18.84)	42	7.94 (25.03)	22	84.47 (19.47)	22	1.14 (17.31)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	83.33 (17.18)	9	12.96 (26.06)	6	74.07 (19.38)	6	1.85 (27.76)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Cognitive Functioning	BASELINE	119	83.75 (19.22)			115	83.33 (19.12)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	85.75 (18.34)	117	1.99 (17.12)	108	83.64 (19.33)	108	-0.15 (15.03)
	CYCLE 3 DAY 1	112	85.42 (19.65)	112	1.79 (17.81)	109	83.49 (21.69)	109	-0.15 (17.05)
	CYCLE 4 DAY 1	114	83.63 (20.80)	114	0.00 (19.33)	107	82.55 (20.27)	107	-0.93 (18.29)
	CYCLE 5 DAY 1	109	85.78 (18.12)	109	2.14 (16.05)	102	82.52 (21.67)	102	-0.49 (16.66)
	CYCLE 6 DAY 1	105	86.03 (19.65)	105	2.06 (16.78)	102	85.46 (17.81)	102	1.31 (16.53)
	CYCLE 7 DAY 1	105	83.97 (21.17)	105	0.16 (17.98)	100	85.67 (18.81)	100	1.33 (16.53)
	CYCLE 8 DAY 1	102	84.15 (19.11)	102	0.49 (17.62)	92	85.33 (17.27)	92	1.27 (15.48)
	CYCLE 9 DAY 1	100	83.50 (20.45)	100	-0.17 (18.12)	90	84.81 (19.77)	90	0.00 (18.19)
	CYCLE 10 DAY 1	100	85.50 (18.75)	100	1.83 (16.73)	87	84.87 (19.46)	87	0.57 (17.51)
	CYCLE 11 DAY 1	99	83.33 (19.92)	99	-0.34 (19.34)	78	86.11 (19.26)	78	1.92 (16.33)
	CYCLE 12 DAY 1	98	84.01 (18.83)	98	0.51 (17.66)	82	84.96 (19.00)	82	0.00 (17.57)
	FOLLOW UP DAY 28	103	84.63 (19.48)	103	0.49 (18.44)	100	84.33 (20.76)	100	0.00 (17.41)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	83.81 (21.11)	105	0.16 (20.74)	99	86.36 (18.19)	99	0.51 (16.23)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	83.00 (20.14)	101	-0.99 (19.98)	85	85.29 (17.89)	85	-0.00 (18.00)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	81.35 (22.64)	101	-2.48 (21.52)	79	84.60 (19.02)	79	-0.00 (19.06)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	82.27 (19.98)	94	-1.06 (18.74)	70	85.71 (17.09)	70	0.71 (16.16)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	80.70 (21.10)	95	-2.81 (19.24)	60	84.44 (17.05)	60	0.00 (15.94)
	FOLLOW-UP MONTH 18	93	82.62 (18.70)	93	-1.08 (21.40)	56	83.33 (20.10)	56	-1.19 (18.76)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	81.61 (20.96)	87	-3.64 (18.23)	49	81.97 (21.47)	49	-1.70 (18.08)
	FOLLOW-UP MONTH 30	42	82.14 (20.62)	42	-2.38 (21.01)	22	82.58 (23.84)	22	-1.52 (12.50)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	85.19 (13.03)	9	9.26 (18.84)	6	69.44 (30.58)	6	-11.11 (13.61)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Social Functioning	BASELINE	119	79.27 (24.55)			115	83.33 (22.51)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	80.91 (23.50)	117	1.57 (22.95)	108	83.33 (21.74)	108	-0.31 (21.61)
	CYCLE 3 DAY 1	112	83.63 (21.69)	112	5.06 (24.18)	109	80.89 (23.44)	109	-2.45 (25.34)
	CYCLE 4 DAY 1	114	86.26 (21.18)	114	6.73 (23.23)	107	83.80 (23.84)	107	0.78 (24.91)
	CYCLE 5 DAY 1	109	86.39 (20.31)	109	6.73 (25.27)	102	84.64 (23.53)	102	1.63 (20.24)
	CYCLE 6 DAY 1	105	87.30 (19.55)	105	7.46 (22.76)	101	87.29 (21.49)	101	2.97 (21.78)
	CYCLE 7 DAY 1	105	84.13 (22.21)	105	4.44 (26.98)	100	87.00 (20.04)	100	2.33 (22.97)
	CYCLE 8 DAY 1	102	85.78 (19.25)	102	6.70 (22.40)	92	88.95 (18.54)	92	3.44 (21.19)
	CYCLE 9 DAY 1	100	87.67 (19.19)	100	8.83 (21.25)	90	86.67 (19.70)	90	1.30 (24.25)
	CYCLE 10 DAY 1	100	86.33 (18.71)	100	7.33 (23.84)	87	87.16 (22.55)	87	0.96 (27.06)
	CYCLE 11 DAY 1	99	87.04 (18.06)	99	7.74 (22.12)	78	87.61 (20.36)	78	1.28 (22.60)
	CYCLE 12 DAY 1	98	86.39 (19.35)	98	6.46 (24.94)	82	89.02 (20.82)	82	3.66 (22.23)
	FOLLOW UP DAY 28	103	87.86 (19.41)	103	9.87 (24.19)	100	85.67 (23.09)	100	1.50 (25.63)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	88.10 (19.02)	105	9.37 (24.99)	99	88.22 (19.38)	99	2.36 (23.93)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	89.93 (15.47)	101	10.40 (26.44)	85	89.22 (17.95)	85	3.33 (23.96)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	88.94 (19.19)	101	10.40 (26.76)	79	88.82 (21.30)	79	3.38 (29.52)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	87.89 (20.83)	95	8.25 (27.71)	70	92.62 (14.08)	70	7.86 (25.65)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	87.54 (20.04)	95	8.42 (25.94)	60	86.94 (22.15)	60	2.50 (29.72)
	FOLLOW-UP MONTH 18	93	88.71 (17.40)	93	8.60 (23.65)	56	88.39 (22.00)	56	0.30 (23.03)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	87.74 (17.87)	87	7.66 (24.75)	49	89.12 (17.86)	49	2.38 (19.54)
	FOLLOW-UP MONTH 30	42	88.10 (20.92)	42	6.75 (29.46)	22	82.58 (25.96)	22	-4.55 (21.32)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	90.74 (12.11)	9	12.96 (23.24)	6	72.22 (17.21)	6	-13.89 (24.53)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Appetite Loss	BASELINE	117	15.95 (25.37)			115	16.81 (24.33)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	12.25 (22.57)	115	-3.77 (26.40)	108	12.96 (23.16)	108	-4.94 (22.70)
	CYCLE 3 DAY 1	112	9.23 (19.09)	110	-6.36 (23.68)	109	8.56 (18.92)	109	-8.56 (23.75)
	CYCLE 4 DAY 1	114	7.02 (17.44)	112	-9.23 (26.92)	107	8.41 (18.93)	107	-9.35 (26.62)
	CYCLE 5 DAY 1	108	8.02 (20.31)	106	-7.23 (27.99)	103	8.74 (19.22)	103	-9.06 (26.89)
	CYCLE 6 DAY 1	105	8.25 (18.36)	103	-7.44 (24.22)	102	6.21 (13.86)	102	-10.46 (25.25)
	CYCLE 7 DAY 1	104	8.97 (18.71)	102	-7.19 (24.20)	100	6.67 (15.71)	100	-9.00 (23.62)
	CYCLE 8 DAY 1	102	8.82 (19.30)	100	-7.67 (22.65)	93	8.96 (20.93)	93	-6.09 (28.21)
	CYCLE 9 DAY 1	100	8.33 (18.58)	99	-7.07 (20.91)	88	5.30 (14.19)	88	-7.95 (22.60)
	CYCLE 10 DAY 1	100	9.33 (19.58)	99	-6.40 (22.17)	87	4.98 (13.95)	87	-9.96 (23.36)
	CYCLE 11 DAY 1	99	11.78 (20.93)	98	-4.76 (26.22)	78	5.13 (17.88)	78	-11.11 (26.13)
	CYCLE 12 DAY 1	99	10.44 (19.43)	98	-5.44 (22.80)	82	4.07 (13.24)	82	-13.01 (25.53)
	FOLLOW UP DAY 28	104	8.97 (22.39)	102	-7.84 (30.82)	100	5.33 (15.51)	100	-9.67 (24.29)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	9.52 (21.04)	103	-7.12 (30.84)	100	4.67 (12.55)	100	-10.67 (23.15)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	8.91 (21.02)	99	-7.07 (32.39)	84	3.17 (12.27)	84	-10.71 (22.65)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	9.80 (23.26)	100	-7.00 (30.45)	78	5.98 (14.95)	78	-8.55 (26.01)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	9.47 (21.56)	93	-7.17 (28.17)	70	5.24 (16.68)	70	-8.10 (24.37)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	10.18 (21.23)	94	-6.74 (26.59)	59	4.52 (16.90)	59	-10.17 (28.54)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	6.88 (16.79)	91	-9.89 (21.37)	56	4.76 (14.81)	56	-8.33 (23.14)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	7.28 (17.18)	85	-9.80 (25.63)	50	8.00 (19.70)	50	-6.67 (21.30)
FOLLOW-UP MONTH 30	42	4.76 (17.38)	41	-12.20 (28.63)	22	6.06 (16.70)	22	-7.58 (27.08)	
FOLLOW-UP MONTH 36	9	14.81 (24.22)	8	-33.33 (35.63)	6	0.00 ( 0.00)	6	-11.11 (17.21)	

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Constipation	BASELINE	119	11.48 (22.73)			115	10.72 (20.01)		
	CYCLE 2 DAY 1	116	12.93 (24.38)	116	1.15 (22.81)	107	12.46 (22.21)	107	1.87 (25.01)
	CYCLE 3 DAY 1	110	12.42 (22.96)	110	-0.00 (23.46)	109	11.62 (21.93)	109	0.61 (20.28)
	CYCLE 4 DAY 1	114	9.06 (17.90)	114	-2.92 (20.11)	107	8.72 (20.13)	107	-2.18 (23.47)
	CYCLE 5 DAY 1	108	11.11 (19.86)	108	-0.93 (24.73)	102	11.44 (22.25)	102	0.33 (23.22)
	CYCLE 6 DAY 1	104	10.26 (18.62)	104	-2.24 (23.80)	102	8.82 (17.50)	102	-1.63 (21.17)
	CYCLE 7 DAY 1	105	11.75 (22.16)	105	-1.27 (22.61)	100	9.67 (18.53)	100	-0.67 (21.70)
	CYCLE 8 DAY 1	102	8.50 (16.71)	102	-3.92 (21.65)	93	10.75 (20.36)	93	-0.36 (20.56)
	CYCLE 9 DAY 1	100	9.00 (18.26)	100	-2.67 (22.06)	90	12.96 (21.02)	90	2.59 (21.33)
	CYCLE 10 DAY 1	99	7.74 (17.06)	99	-4.71 (20.21)	87	14.18 (23.64)	87	3.45 (22.75)
	CYCLE 11 DAY 1	98	10.54 (19.50)	98	-2.04 (22.86)	78	11.11 (19.86)	78	-0.85 (21.47)
	CYCLE 12 DAY 1	99	10.10 (18.72)	99	-1.68 (20.41)	80	12.08 (21.38)	80	-0.00 (21.87)
	FOLLOW UP DAY 28	104	11.22 (21.09)	104	-0.96 (25.21)	99	9.76 (19.78)	99	-0.00 (21.30)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	8.57 (18.51)	105	-2.86 (17.97)	100	7.67 (15.61)	100	-2.33 (18.50)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	10.56 (19.96)	101	-1.98 (19.90)	85	6.27 (15.85)	85	-2.75 (17.97)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	9.24 (18.33)	101	-3.96 (24.62)	79	10.97 (21.16)	79	1.69 (21.94)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	9.57 (18.69)	94	-2.48 (25.04)	70	10.00 (17.35)	70	2.38 (23.62)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	10.88 (19.72)	95	-1.40 (26.15)	59	7.91 (16.77)	59	-0.56 (18.04)
	FOLLOW-UP MONTH 18	93	8.96 (18.48)	93	-3.58 (23.81)	56	9.52 (19.81)	56	1.79 (20.52)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	10.34 (19.23)	87	-1.53 (24.86)	50	10.00 (19.34)	50	2.00 (15.66)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	16.28 (24.53)	43	3.88 (27.42)	22	12.12 (26.32)	22	6.06 (26.50)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	7.41 (14.70)	9	-18.52 (41.20)	6	16.67 (18.26)	6	-0.00 (21.08)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Diarrhoea	BASELINE	119	7.00 (17.83)			115	9.28 (17.96)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	4.56 (12.31)	117	-2.56 (19.16)	107	5.92 (15.74)	107	-3.43 (16.47)
	CYCLE 3 DAY 1	111	7.21 (15.83)	111	-0.30 (19.85)	109	7.95 (20.74)	109	-1.83 (21.20)
	CYCLE 4 DAY 1	114	9.94 (16.55)	114	2.63 (19.90)	107	6.85 (18.73)	107	-2.49 (23.21)
	CYCLE 5 DAY 1	109	10.70 (19.18)	109	3.06 (21.54)	102	7.84 (17.66)	102	-1.31 (20.40)
	CYCLE 6 DAY 1	105	10.16 (19.13)	105	2.54 (21.53)	102	4.90 (12.76)	102	-4.25 (19.15)
	CYCLE 7 DAY 1	105	9.52 (18.90)	105	2.22 (21.81)	100	7.00 (15.92)	100	-1.67 (22.91)
	CYCLE 8 DAY 1	102	9.48 (17.79)	102	2.29 (22.13)	92	5.43 (14.22)	92	-2.17 (19.01)
	CYCLE 9 DAY 1	100	9.67 (19.70)	100	2.33 (21.84)	90	6.67 (17.45)	90	0.00 (22.35)
	CYCLE 10 DAY 1	99	12.46 (20.53)	99	5.05 (24.91)	87	4.98 (12.99)	87	-3.07 (21.35)
	CYCLE 11 DAY 1	98	10.88 (17.76)	98	3.40 (23.69)	78	6.41 (17.04)	78	-1.71 (22.08)
	CYCLE 12 DAY 1	98	9.86 (20.42)	98	3.06 (24.91)	81	6.17 (15.91)	81	-1.23 (21.37)
	FOLLOW UP DAY 28	103	6.47 (14.80)	103	-0.65 (20.34)	99	6.73 (16.48)	99	-2.36 (22.46)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	7.30 (16.00)	105	0.32 (21.43)	98	5.78 (13.56)	98	-2.72 (23.29)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	4.95 (12.81)	101	-1.65 (19.08)	85	5.49 (13.46)	85	-3.14 (20.97)
	FOLLOW-UP MONTH 9	100	5.67 (14.26)	100	-1.67 (21.90)	79	3.80 (11.92)	79	-5.06 (20.73)
	FOLLOW-UP MONTH 12	94	7.80 (19.81)	94	0.71 (27.64)	70	5.24 (13.47)	70	-4.29 (21.92)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	7.02 (16.05)	95	0.35 (22.54)	60	5.00 (12.00)	60	-5.00 (20.19)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	4.71 (13.61)	92	-2.17 (21.99)	56	4.17 (12.81)	56	-6.55 (21.48)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	8.43 (20.47)	87	2.30 (23.18)	49	6.80 (17.98)	49	-2.72 (22.40)
	FOLLOW-UP MONTH 30	42	7.94 (24.21)	42	1.59 (29.40)	22	4.55 (15.59)	22	-3.03 (22.79)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	7.41 (14.70)	9	3.70 (20.03)	6	16.67 (27.89)	6	5.56 (25.09)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Dyspnoea	BASELINE	118	27.12 (27.20)			114	23.68 (26.87)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	17.95 (22.55)	116	-9.20 (26.22)	108	19.14 (25.05)	107	-3.74 (23.49)
	CYCLE 3 DAY 1	112	13.69 (19.27)	111	-13.21 (23.90)	108	16.05 (21.61)	108	-8.02 (24.91)
	CYCLE 4 DAY 1	114	13.74 (19.74)	113	-12.39 (27.53)	106	16.35 (24.45)	105	-7.94 (25.54)
	CYCLE 5 DAY 1	108	12.65 (19.72)	107	-14.33 (29.00)	103	15.86 (21.82)	103	-8.74 (26.39)
	CYCLE 6 DAY 1	104	14.10 (20.61)	103	-12.30 (30.25)	102	15.69 (21.85)	101	-7.59 (26.20)
	CYCLE 7 DAY 1	105	13.02 (20.41)	104	-14.42 (31.76)	100	16.33 (22.96)	99	-7.41 (26.32)
	CYCLE 8 DAY 1	102	13.07 (19.43)	101	-13.53 (30.98)	93	14.70 (21.68)	92	-8.33 (28.66)
	CYCLE 9 DAY 1	100	13.33 (20.10)	100	-13.67 (31.82)	90	12.96 (21.61)	89	-10.86 (30.47)
	CYCLE 10 DAY 1	100	15.00 (21.39)	100	-10.67 (29.16)	86	13.95 (21.37)	86	-7.36 (23.65)
	CYCLE 11 DAY 1	99	12.79 (20.04)	99	-13.47 (31.20)	78	15.38 (21.95)	78	-6.41 (28.96)
	CYCLE 12 DAY 1	99	13.80 (21.30)	99	-12.79 (31.84)	82	13.01 (20.12)	82	-8.54 (22.11)
	FOLLOW UP DAY 28	104	14.74 (21.20)	103	-11.33 (32.52)	100	14.67 (22.38)	99	-9.09 (27.28)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	14.92 (21.17)	104	-12.18 (30.83)	100	16.33 (20.38)	99	-5.39 (25.07)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	15.51 (20.31)	100	-11.33 (32.90)	85	13.33 (21.94)	84	-9.92 (26.27)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	19.28 (25.45)	101	-7.92 (34.69)	78	14.10 (23.73)	77	-8.66 (25.59)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	16.49 (20.56)	94	-8.51 (31.66)	70	12.38 (20.60)	69	-9.18 (24.84)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	20.35 (26.32)	95	-5.96 (34.03)	59	11.30 (21.09)	58	-9.20 (29.81)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	16.67 (22.91)	92	-9.42 (30.59)	56	13.69 (25.25)	55	-6.67 (29.68)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	16.48 (22.08)	86	-9.69 (34.25)	50	13.33 (23.33)	50	-4.00 (27.47)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	20.93 (27.24)	42	-4.76 (36.49)	22	19.70 (31.97)	22	-1.52 (24.07)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	18.52 (24.22)	8	-25.00 (49.60)	6	22.22 (27.22)	6	11.11 (17.21)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Fatigue	BASELINE	118	39.83 (23.12)			115	38.84 (22.64)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	33.24 (21.07)	116	-6.03 (21.50)	108	32.30 (21.67)	108	-6.07 (20.27)
	CYCLE 3 DAY 1	112	28.08 (18.80)	111	-12.11 (19.34)	109	31.70 (22.47)	109	-7.24 (24.53)
	CYCLE 4 DAY 1	114	25.39 (19.61)	113	-13.91 (21.42)	107	30.32 (24.78)	107	-9.03 (22.86)
	CYCLE 5 DAY 1	108	26.03 (20.56)	107	-13.19 (21.32)	103	29.13 (24.70)	103	-10.57 (21.73)
	CYCLE 6 DAY 1	105	25.77 (19.73)	104	-13.19 (20.65)	102	24.84 (21.28)	102	-14.05 (22.56)
	CYCLE 7 DAY 1	105	25.40 (20.13)	104	-14.10 (22.77)	100	26.89 (21.37)	100	-11.89 (23.98)
	CYCLE 8 DAY 1	102	23.53 (19.67)	101	-15.29 (21.59)	93	24.01 (23.59)	93	-14.70 (26.44)
	CYCLE 9 DAY 1	100	24.56 (19.62)	100	-14.33 (20.85)	90	23.09 (20.95)	90	-15.43 (24.65)
	CYCLE 10 DAY 1	100	22.11 (19.24)	100	-16.78 (20.98)	87	22.61 (20.85)	87	-14.94 (23.42)
	CYCLE 11 DAY 1	99	22.62 (19.25)	99	-16.33 (21.75)	78	23.08 (20.16)	78	-15.81 (22.71)
	CYCLE 12 DAY 1	99	24.24 (21.33)	99	-14.48 (23.29)	82	22.36 (20.25)	82	-15.11 (21.76)
	FOLLOW UP DAY 28	104	27.24 (21.78)	103	-12.19 (22.47)	100	25.33 (23.59)	100	-13.50 (25.53)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	25.40 (21.00)	104	-14.10 (24.00)	100	24.33 (19.96)	100	-13.11 (23.00)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	25.30 (22.50)	100	-13.33 (24.47)	85	26.41 (23.32)	85	-11.90 (22.46)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	24.56 (23.91)	101	-14.58 (22.65)	78	23.22 (21.50)	78	-16.03 (26.29)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	25.44 (21.87)	94	-14.01 (21.05)	70	23.57 (21.16)	70	-14.84 (26.76)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	28.54 (22.26)	95	-11.58 (23.14)	58	25.67 (23.66)	58	-13.12 (27.19)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	25.48 (20.81)	92	-14.73 (19.64)	56	25.60 (23.78)	56	-11.71 (25.22)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	26.95 (20.31)	86	-12.02 (20.18)	50	31.11 (27.58)	50	-6.44 (27.02)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	26.36 (21.69)	42	-11.11 (22.09)	22	30.30 (27.47)	22	-8.59 (31.41)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	29.63 (13.61)	8	-22.22 (22.22)	6	44.44 (24.34)	6	5.56 (20.79)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Financial Difficulties	BASELINE	118	13.84 (25.53)			113	10.32 (21.40)		
	CYCLE 2 DAY 1	116	12.36 (23.89)	115	-1.74 (19.67)	106	11.01 (21.44)	104	1.60 (20.45)
	CYCLE 3 DAY 1	112	12.50 (23.73)	111	-2.10 (22.15)	108	10.80 (21.29)	106	1.89 (21.00)
	CYCLE 4 DAY 1	114	10.23 (20.86)	113	-3.54 (20.59)	106	8.49 (17.85)	104	-0.64 (16.08)
	CYCLE 5 DAY 1	109	10.40 (21.13)	109	-2.75 (19.84)	100	8.00 (17.80)	98	-1.70 (17.50)
	CYCLE 6 DAY 1	102	12.42 (19.86)	101	-1.32 (18.81)	102	6.54 (16.28)	100	-3.00 (15.05)
	CYCLE 7 DAY 1	105	10.16 (21.25)	104	-3.53 (22.72)	100	9.33 (19.58)	98	1.02 (16.89)
	CYCLE 8 DAY 1	102	9.15 (19.43)	101	-3.96 (23.23)	92	10.14 (20.22)	90	1.48 (19.30)
	CYCLE 9 DAY 1	100	11.00 (21.74)	100	-2.33 (21.84)	90	8.15 (18.23)	88	-0.76 (16.74)
	CYCLE 10 DAY 1	99	11.45 (22.92)	98	-1.70 (24.11)	86	11.63 (24.40)	84	3.17 (21.09)
	CYCLE 11 DAY 1	99	11.45 (21.91)	98	-2.04 (23.36)	78	10.26 (21.02)	76	1.32 (19.20)
	CYCLE 12 DAY 1	98	9.86 (21.52)	98	-3.74 (21.87)	82	8.13 (19.29)	80	-0.42 (15.46)
	FOLLOW UP DAY 28	103	8.41 (20.19)	102	-5.23 (23.80)	100	9.00 (18.87)	98	1.70 (15.42)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	10.48 (19.78)	104	-3.21 (23.00)	99	7.07 (16.68)	97	0.34 (13.17)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	8.25 (17.26)	100	-5.33 (21.57)	85	8.24 (19.86)	83	0.40 (18.40)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	12.21 (22.47)	100	-2.33 (26.06)	79	7.59 (19.21)	77	0.00 (20.23)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	9.82 (17.45)	94	-5.67 (22.74)	70	4.29 (12.59)	68	-1.47 (14.61)
	FOLLOW-UP MONTH 15	94	9.57 (18.04)	93	-5.73 (23.38)	60	7.78 (20.69)	58	1.72 (21.10)
	FOLLOW-UP MONTH 18	93	7.89 (17.99)	92	-5.43 (21.13)	56	7.14 (17.65)	54	2.47 (16.95)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	9.20 (19.48)	86	-4.65 (25.13)	49	5.44 (14.19)	47	0.71 (10.97)
	FOLLOW-UP MONTH 30	42	5.56 (16.32)	41	-8.13 (17.92)	22	7.58 (14.30)	21	3.17 (14.55)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	3.70 (11.11)	8	-25.00 (29.55)	6	5.56 (13.61)	6	5.56 (13.61)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Insomnia	BASELINE	118	32.20 (29.54)			115	27.54 (29.04)		
	CYCLE 2 DAY 1	116	22.70 (26.23)	115	-9.86 (28.26)	108	25.00 (27.77)	108	-2.47 (28.72)
	CYCLE 3 DAY 1	112	20.54 (23.78)	111	-12.61 (29.49)	109	19.57 (28.04)	109	-6.73 (29.67)
	CYCLE 4 DAY 1	114	20.76 (24.85)	113	-10.91 (30.68)	107	18.69 (25.15)	107	-8.41 (28.63)
	CYCLE 5 DAY 1	107	20.56 (25.76)	106	-11.95 (30.58)	103	22.33 (26.56)	103	-5.50 (31.00)
	CYCLE 6 DAY 1	105	23.81 (27.24)	104	-8.33 (32.76)	102	16.34 (22.86)	102	-10.46 (26.94)
	CYCLE 7 DAY 1	104	20.51 (25.99)	103	-12.30 (27.21)	100	18.00 (22.43)	100	-8.67 (28.28)
	CYCLE 8 DAY 1	102	18.30 (24.65)	101	-14.52 (31.42)	93	19.35 (22.69)	93	-7.53 (29.95)
	CYCLE 9 DAY 1	100	19.33 (23.77)	100	-14.33 (31.87)	89	16.85 (23.64)	89	-8.61 (29.10)
	CYCLE 10 DAY 1	100	20.00 (23.21)	100	-13.33 (28.82)	87	17.62 (24.29)	87	-6.51 (30.85)
	CYCLE 11 DAY 1	99	20.88 (27.18)	99	-12.12 (33.15)	78	15.38 (22.60)	78	-9.40 (26.26)
	CYCLE 12 DAY 1	99	22.56 (30.43)	99	-10.77 (34.28)	82	14.63 (21.66)	82	-9.76 (29.39)
	FOLLOW UP DAY 28	104	18.59 (25.79)	103	-13.27 (31.08)	100	15.67 (20.90)	100	-10.67 (30.29)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	17.14 (23.17)	104	-14.10 (29.99)	100	17.00 (22.96)	100	-7.67 (27.57)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	21.45 (26.91)	100	-10.67 (31.74)	85	14.90 (20.25)	85	-9.41 (29.37)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	21.90 (25.90)	101	-10.89 (29.48)	77	17.75 (22.68)	77	-7.36 (30.41)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	22.46 (25.47)	94	-12.41 (29.73)	70	18.10 (23.18)	70	-7.62 (27.90)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	22.81 (27.19)	95	-12.63 (33.40)	58	18.39 (21.78)	58	-8.05 (27.44)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	22.46 (25.73)	92	-12.32 (29.94)	56	14.88 (21.00)	56	-8.33 (24.82)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	23.37 (26.95)	86	-10.85 (30.87)	50	16.00 (24.50)	50	-6.00 (24.92)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	21.71 (27.10)	42	-10.32 (35.68)	22	22.73 (31.52)	22	-6.06 (31.93)
	FOLLOW-UP MONTH 36	8	25.00 (23.57)	7	-19.05 (32.53)	6	27.78 (25.09)	6	0.00 (21.08)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Nausea And Vomiting	BASELINE	118	5.08 (13.35)			115	4.64 (13.71)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	2.28 ( 6.53)	116	-2.87 (12.68)	108	3.24 (10.31)	108	-1.70 (16.42)
	CYCLE 3 DAY 1	112	3.13 ( 8.82)	111	-2.25 (15.65)	109	3.82 (10.55)	109	-1.07 (14.75)
	CYCLE 4 DAY 1	114	4.09 (10.05)	113	-1.03 (14.99)	107	4.21 (14.13)	107	-0.78 (17.49)
	CYCLE 5 DAY 1	108	4.17 ( 9.43)	107	-0.31 (14.11)	103	3.72 (10.42)	103	-0.49 (13.09)
	CYCLE 6 DAY 1	105	5.56 (11.00)	104	0.96 (14.28)	102	3.27 ( 8.14)	102	-1.14 (16.12)
	CYCLE 7 DAY 1	105	4.44 ( 9.88)	104	-0.48 (15.31)	100	2.17 ( 6.11)	100	-2.33 (14.22)
	CYCLE 8 DAY 1	102	4.74 ( 9.78)	101	-0.33 (14.90)	93	3.23 ( 8.95)	93	-0.36 (12.76)
	CYCLE 9 DAY 1	100	4.67 (12.33)	100	0.33 (15.71)	90	2.96 ( 8.86)	90	-0.19 (12.62)
	CYCLE 10 DAY 1	100	4.50 ( 9.73)	100	-0.33 (16.06)	87	3.26 ( 9.11)	87	-1.53 (17.54)
	CYCLE 11 DAY 1	99	4.88 (10.17)	99	-0.17 (15.88)	78	1.92 ( 5.99)	78	-3.21 (17.00)
	CYCLE 12 DAY 1	99	3.20 ( 8.48)	99	-1.18 (12.88)	82	4.27 ( 8.61)	82	-0.81 (17.35)
	FOLLOW UP DAY 28	104	2.40 ( 7.13)	103	-2.43 (13.89)	100	3.83 (12.05)	100	-0.17 (17.00)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	2.86 ( 9.09)	104	-1.92 (15.11)	100	2.33 ( 6.28)	100	-2.33 (15.17)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	5.12 (14.67)	100	0.17 (16.15)	85	2.75 ( 7.20)	85	-1.76 (13.37)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	2.61 ( 6.94)	101	-2.64 (14.48)	78	0.85 ( 3.70)	78	-3.85 (15.41)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	3.51 ( 9.99)	94	-1.60 (15.47)	70	1.19 ( 4.32)	70	-2.86 (15.01)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	3.16 (12.47)	95	-2.11 (16.17)	59	2.26 ( 8.45)	59	-1.98 (16.11)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	2.36 ( 6.34)	92	-2.90 (13.89)	56	1.79 ( 6.10)	56	-2.08 (14.93)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	2.11 (11.59)	86	-2.71 (17.69)	50	1.67 ( 5.05)	50	-0.67 ( 8.22)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	1.16 ( 5.63)	42	-4.37 (16.49)	22	0.76 ( 3.55)	22	0.76 ( 3.55)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	1.85 ( 5.56)	8	-16.67 (32.12)	6	2.78 ( 6.80)	6	2.78 ( 6.80)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=115)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Pain	BASELINE	119	18.49 (24.91)			115	15.80 (21.61)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	10.68 (20.47)	117	-7.69 (20.82)	108	13.73 (20.99)	108	-2.78 (20.19)
	CYCLE 3 DAY 1	112	15.33 (24.52)	112	-3.57 (20.19)	109	13.61 (22.24)	109	-2.75 (21.93)
	CYCLE 4 DAY 1	114	14.62 (21.97)	114	-3.07 (21.56)	107	16.82 (23.06)	107	0.00 (23.35)
	CYCLE 5 DAY 1	109	14.83 (23.50)	109	-3.36 (20.26)	103	14.40 (22.99)	103	-2.43 (23.62)
	CYCLE 6 DAY 1	105	14.76 (21.84)	105	-3.02 (19.99)	102	16.34 (23.33)	102	0.00 (23.69)
	CYCLE 7 DAY 1	106	15.25 (23.36)	106	-2.83 (22.59)	100	15.00 (21.90)	100	-1.17 (24.30)
	CYCLE 8 DAY 1	102	12.42 (19.72)	102	-4.74 (24.19)	93	14.52 (22.69)	93	-0.54 (22.85)
	CYCLE 9 DAY 1	100	12.67 (20.26)	100	-5.17 (20.88)	90	10.37 (18.96)	90	-4.26 (19.44)
	CYCLE 10 DAY 1	100	13.83 (22.23)	100	-4.00 (20.53)	87	12.26 (20.56)	87	-2.11 (21.54)
	CYCLE 11 DAY 1	99	12.46 (20.39)	99	-5.56 (20.89)	78	13.03 (22.42)	78	-0.85 (22.30)
	CYCLE 12 DAY 1	99	16.84 (24.22)	99	-1.01 (24.72)	82	12.20 (22.38)	82	-3.05 (23.30)
	FOLLOW UP DAY 28	104	14.42 (22.52)	104	-3.69 (23.57)	100	14.17 (20.84)	100	-0.50 (25.01)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	15.40 (23.19)	105	-3.33 (23.84)	100	15.00 (23.15)	100	0.50 (24.09)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	15.84 (24.08)	101	-1.82 (25.59)	85	15.10 (20.99)	85	0.59 (23.63)
	FOLLOW-UP MONTH 9	102	15.20 (23.35)	102	-4.74 (24.53)	79	13.92 (22.08)	79	1.27 (24.43)
	FOLLOW-UP MONTH 12	95	15.96 (24.54)	95	-3.86 (25.32)	70	14.52 (24.06)	70	1.19 (23.11)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	19.30 (26.67)	95	-1.23 (27.53)	60	12.78 (19.97)	60	-1.94 (24.57)
	FOLLOW-UP MONTH 18	93	15.77 (24.86)	93	-4.12 (23.91)	56	15.48 (26.75)	56	2.38 (27.23)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	14.75 (23.49)	87	-4.21 (22.76)	50	18.00 (29.13)	50	5.33 (27.86)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	16.28 (24.80)	43	-2.33 (32.24)	22	19.70 (28.47)	22	6.06 (24.42)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	24.07 (16.90)	9	1.85 (31.67)	6	33.33 (27.89)	6	16.67 (33.33)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Global Health Status/QoL	CYCLE 2 DAY 1			6.11 ( 1.70)		7.11 ( 1.77)	-1.00 (-5.55, 3.55)	0.666	-0.05 (-0.32, 0.21)	
	CYCLE 3 DAY 1			11.26 ( 1.52)		7.52 ( 1.57)	3.74 (-0.25, 7.73)	0.066	0.23 (-0.04, 0.50)	
	CYCLE 4 DAY 1			10.95 ( 1.77)		9.48 ( 1.84)	1.47 (-3.29, 6.23)	0.544	0.08 (-0.19, 0.34)	
	CYCLE 5 DAY 1			12.25 ( 1.72)		8.46 ( 1.79)	3.78 (-0.83, 8.40)	0.108	0.21 (-0.06, 0.48)	
	CYCLE 6 DAY 1			13.05 ( 1.80)		8.28 ( 1.85)	4.77 (-0.07, 9.61)	0.053	0.26 (-0.02, 0.53)	
	CYCLE 7 DAY 1			11.62 ( 1.73)		9.50 ( 1.79)	2.12 (-2.52, 6.77)	0.369	0.12 (-0.16, 0.39)	
	CYCLE 8 DAY 1			11.74 ( 1.81)		7.65 ( 1.87)	4.09 (-0.77, 8.96)	0.098	0.23 (-0.06, 0.51)	
	CYCLE 9 DAY 1			13.56 ( 1.69)		11.04 ( 1.76)	2.53 (-2.00, 7.06)	0.273	0.15 (-0.14, 0.44)	
	CYCLE 10 DAY 1			14.73 ( 1.75)		9.05 ( 1.85)	5.68 ( 0.93, 10.44)	0.019	0.33 ( 0.04, 0.62)	
	CYCLE 11 DAY 1			14.51 ( 1.82)		8.82 ( 1.96)	5.69 ( 0.68, 10.71)	0.026	0.32 ( 0.02, 0.62)	
	CYCLE 12 DAY 1			11.60 ( 1.77)		7.76 ( 1.87)	3.84 (-0.98, 8.65)	0.118	0.22 (-0.07, 0.52)	
	FOLLOW UP DAY 28			13.35 ( 1.90)		10.01 ( 1.95)	3.34 (-1.78, 8.46)	0.200	0.17 (-0.10, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			12.10 ( 1.93)		7.79 ( 1.99)	4.31 (-0.92, 9.54)	0.106	0.22 (-0.06, 0.49)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			13.75 ( 1.92)		8.57 ( 2.04)	5.18 (-0.09, 10.45)	0.054	0.27 (-0.02, 0.56)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			12.93 ( 1.88)		7.86 ( 2.05)	5.07 (-0.17, 10.31)	0.058	0.27 (-0.02, 0.57)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			11.62 ( 1.87)		12.42 ( 2.09)	-0.81 (-6.09, 4.48)	0.764	-0.04 (-0.35, 0.26)	
	OVERALL		118	1	12.20 ( 1.31)	115	0	8.83 ( 1.37)	3.36 (-0.00, 6.73)	0.050

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Physical Functioning	CYCLE 2 DAY 1			1.63 ( 1.38)		1.41 ( 1.44)	0.21 (-3.39, 3.81)	0.907	0.01 (-0.25, 0.28)	
	CYCLE 3 DAY 1			5.93 ( 1.41)		2.42 ( 1.45)	3.51 (-0.16, 7.17)	0.061	0.23 (-0.03, 0.50)	
	CYCLE 4 DAY 1			6.02 ( 1.40)		3.92 ( 1.45)	2.10 (-1.55, 5.75)	0.259	0.14 (-0.12, 0.40)	
	CYCLE 5 DAY 1			5.75 ( 1.37)		4.32 ( 1.42)	1.42 (-2.15, 5.00)	0.434	0.10 (-0.17, 0.37)	
	CYCLE 6 DAY 1			7.39 ( 1.32)		4.84 ( 1.37)	2.55 (-0.87, 5.97)	0.143	0.19 (-0.09, 0.46)	
	CYCLE 7 DAY 1			6.96 ( 1.47)		5.99 ( 1.52)	0.97 (-2.91, 4.86)	0.622	0.06 (-0.21, 0.34)	
	CYCLE 8 DAY 1			6.72 ( 1.54)		5.19 ( 1.60)	1.53 (-2.56, 5.62)	0.462	0.10 (-0.18, 0.38)	
	CYCLE 9 DAY 1			7.95 ( 1.48)		4.62 ( 1.54)	3.33 (-0.59, 7.24)	0.096	0.23 (-0.06, 0.51)	
	CYCLE 10 DAY 1			7.39 ( 1.58)		4.45 ( 1.64)	2.95 (-1.27, 7.16)	0.170	0.19 (-0.10, 0.48)	
	CYCLE 11 DAY 1			7.86 ( 1.60)		5.47 ( 1.69)	2.38 (-1.94, 6.70)	0.278	0.15 (-0.14, 0.45)	
	CYCLE 12 DAY 1			6.48 ( 1.52)		4.98 ( 1.60)	1.50 (-2.58, 5.57)	0.470	0.10 (-0.19, 0.39)	
	FOLLOW UP DAY 28			5.96 ( 1.80)		3.39 ( 1.84)	2.57 (-2.26, 7.40)	0.296	0.14 (-0.14, 0.41)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			6.27 ( 1.65)		4.32 ( 1.70)	1.95 (-2.45, 6.35)	0.384	0.11 (-0.16, 0.39)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			5.30 ( 1.64)		4.19 ( 1.73)	1.11 (-3.33, 5.55)	0.623	0.07 (-0.22, 0.36)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			4.76 ( 1.79)		4.58 ( 1.90)	0.18 (-4.72, 5.09)	0.941	0.01 (-0.28, 0.31)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			5.12 ( 1.75)		5.26 ( 1.89)	-0.13 (-4.98, 4.71)	0.957	-0.01 (-0.32, 0.30)	
	OVERALL		118	1	6.09 ( 1.27)	115	0	4.34 ( 1.32)	1.76 (-1.51, 5.03)	0.291

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Role Functioning	CYCLE 2 DAY 1			3.48 ( 2.29)		3.86 ( 2.38)	-0.38 (-6.44, 5.69)	0.903	-0.02 (-0.28, 0.25)	
	CYCLE 3 DAY 1			7.67 ( 2.13)		5.23 ( 2.20)	2.44 (-3.12, 8.00)	0.387	0.11 (-0.16, 0.37)	
	CYCLE 4 DAY 1			10.00 ( 2.18)		5.37 ( 2.27)	4.62 (-1.13, 10.38)	0.115	0.20 (-0.07, 0.46)	
	CYCLE 5 DAY 1			7.58 ( 2.19)		5.99 ( 2.26)	1.59 (-4.16, 7.34)	0.586	0.07 (-0.20, 0.34)	
	CYCLE 6 DAY 1			10.06 ( 2.07)		7.26 ( 2.14)	2.80 (-2.60, 8.20)	0.308	0.13 (-0.14, 0.40)	
	CYCLE 7 DAY 1			8.26 ( 2.05)		10.08 ( 2.13)	-1.82 (-7.17, 3.53)	0.503	-0.09 (-0.36, 0.19)	
	CYCLE 8 DAY 1			9.46 ( 2.18)		5.83 ( 2.26)	3.63 (-2.11, 9.36)	0.214	0.17 (-0.12, 0.45)	
	CYCLE 9 DAY 1			10.15 ( 2.08)		9.48 ( 2.18)	0.67 (-4.80, 6.14)	0.809	0.03 (-0.25, 0.32)	
	CYCLE 10 DAY 1			9.18 ( 2.15)		7.47 ( 2.25)	1.71 (-3.97, 7.39)	0.553	0.08 (-0.21, 0.37)	
	CYCLE 11 DAY 1			10.15 ( 2.21)		6.18 ( 2.34)	3.97 (-1.95, 9.89)	0.187	0.18 (-0.11, 0.48)	
	CYCLE 12 DAY 1			9.81 ( 2.23)		7.65 ( 2.35)	2.16 (-3.79, 8.12)	0.475	0.10 (-0.19, 0.39)	
	FOLLOW UP DAY 28			5.28 ( 2.44)		6.27 ( 2.50)	-0.98 (-7.48, 5.51)	0.766	-0.04 (-0.31, 0.24)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			8.86 ( 2.47)		6.04 ( 2.53)	2.82 (-3.75, 9.40)	0.399	0.11 (-0.16, 0.39)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			6.88 ( 2.37)		7.40 ( 2.51)	-0.52 (-6.91, 5.87)	0.873	-0.02 (-0.31, 0.27)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			8.33 ( 2.35)		8.57 ( 2.54)	-0.25 (-6.66, 6.16)	0.939	-0.01 (-0.31, 0.28)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			7.40 ( 2.47)		8.67 ( 2.65)	-1.27 (-8.02, 5.49)	0.712	-0.05 (-0.36, 0.26)	
	OVERALL		118	1	8.29 ( 1.77)	115	0	6.96 ( 1.84)	1.33 (-3.14, 5.79)	0.559

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Emotional Functioning	CYCLE 2 DAY 1			5.87 ( 1.51)		5.42 ( 1.59)	0.46 (-3.53, 4.44)	0.822	0.03 (-0.23, 0.29)	
	CYCLE 3 DAY 1			8.15 ( 1.55)		3.16 ( 1.60)	4.99 ( 0.92, 9.06)	0.016	0.30 ( 0.04, 0.57)	
	CYCLE 4 DAY 1			5.87 ( 1.65)		5.04 ( 1.72)	0.82 (-3.56, 5.21)	0.712	0.05 (-0.22, 0.31)	
	CYCLE 5 DAY 1			7.47 ( 1.56)		5.87 ( 1.63)	1.60 (-2.53, 5.72)	0.446	0.10 (-0.17, 0.37)	
	CYCLE 6 DAY 1			5.66 ( 1.52)		5.79 ( 1.58)	-0.13 (-4.14, 3.87)	0.947	-0.01 (-0.28, 0.26)	
	CYCLE 7 DAY 1			5.08 ( 1.65)		5.63 ( 1.71)	-0.56 (-4.95, 3.83)	0.802	-0.03 (-0.31, 0.24)	
	CYCLE 8 DAY 1			6.32 ( 1.65)		5.29 ( 1.73)	1.04 (-3.37, 5.45)	0.644	0.06 (-0.22, 0.34)	
	CYCLE 9 DAY 1			7.67 ( 1.55)		7.40 ( 1.62)	0.27 (-3.83, 4.38)	0.897	0.02 (-0.27, 0.30)	
	CYCLE 10 DAY 1			8.53 ( 1.51)		6.19 ( 1.59)	2.34 (-1.66, 6.34)	0.250	0.16 (-0.13, 0.44)	
	CYCLE 11 DAY 1			7.15 ( 1.61)		6.89 ( 1.71)	0.26 (-4.06, 4.59)	0.905	0.02 (-0.28, 0.31)	
	CYCLE 12 DAY 1			8.06 ( 1.62)		6.09 ( 1.70)	1.97 (-2.36, 6.29)	0.372	0.12 (-0.17, 0.42)	
	FOLLOW UP DAY 28			7.21 ( 1.69)		6.22 ( 1.73)	1.00 (-3.49, 5.48)	0.662	0.06 (-0.22, 0.33)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			6.41 ( 1.64)		5.30 ( 1.70)	1.11 (-3.23, 5.46)	0.615	0.07 (-0.21, 0.34)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			5.20 ( 1.89)		5.03 ( 2.02)	0.17 (-5.03, 5.36)	0.950	0.01 (-0.28, 0.30)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			5.44 ( 1.82)		5.60 ( 1.94)	-0.17 (-5.15, 4.81)	0.947	-0.01 (-0.30, 0.28)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			4.41 ( 1.82)		6.20 ( 2.00)	-1.79 (-6.86, 3.28)	0.488	-0.10 (-0.41, 0.21)	
	OVERALL		119	0	6.53 ( 1.29)	115	0	5.70 ( 1.35)	0.84 (-2.47, 4.14)	0.618

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)			
Cognitive Functioning	CYCLE 2 DAY 1			0.38 ( 1.45)			-2.12 ( 1.52)	2.50 (-1.32, 6.31)	0.198	0.16 (-0.10, 0.42)
	CYCLE 3 DAY 1			0.25 ( 1.59)			-1.92 ( 1.64)	2.17 (-2.04, 6.37)	0.311	0.13 (-0.14, 0.39)
	CYCLE 4 DAY 1			-1.73 ( 1.69)			-2.68 ( 1.75)	0.94 (-3.59, 5.47)	0.683	0.05 (-0.21, 0.32)
	CYCLE 5 DAY 1			0.32 ( 1.51)			-2.45 ( 1.57)	2.76 (-1.23, 6.75)	0.174	0.17 (-0.10, 0.44)
	CYCLE 6 DAY 1			0.42 ( 1.48)			-0.35 ( 1.52)	0.77 (-3.10, 4.64)	0.697	0.05 (-0.22, 0.32)
	CYCLE 7 DAY 1			-1.55 ( 1.60)			-0.19 ( 1.66)	-1.36 (-5.62, 2.90)	0.530	-0.08 (-0.36, 0.19)
	CYCLE 8 DAY 1			-1.54 ( 1.50)			-0.28 ( 1.57)	-1.25 (-5.22, 2.72)	0.535	-0.08 (-0.36, 0.20)
	CYCLE 9 DAY 1			-1.97 ( 1.65)			-1.24 ( 1.72)	-0.72 (-5.15, 3.70)	0.748	-0.04 (-0.33, 0.24)
	CYCLE 10 DAY 1			0.22 ( 1.55)			-0.60 ( 1.63)	0.82 (-3.32, 4.97)	0.696	0.05 (-0.23, 0.34)
	CYCLE 11 DAY 1			-2.08 ( 1.63)			0.56 ( 1.75)	-2.63 (-7.07, 1.81)	0.244	-0.17 (-0.46, 0.13)
	CYCLE 12 DAY 1			-2.09 ( 1.61)			-1.39 ( 1.71)	-0.70 (-5.06, 3.66)	0.752	-0.04 (-0.34, 0.25)
	FOLLOW UP DAY 28			-0.85 ( 1.65)			-2.17 ( 1.69)	1.31 (-3.06, 5.69)	0.554	0.08 (-0.20, 0.35)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.64 ( 1.71)			-1.27 ( 1.77)	-0.36 (-4.95, 4.22)	0.876	-0.02 (-0.30, 0.25)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-3.06 ( 1.68)			-1.34 ( 1.80)	-1.72 (-6.31, 2.88)	0.462	-0.10 (-0.39, 0.19)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-4.14 ( 1.85)			-2.00 ( 2.00)	-2.14 (-7.26, 2.98)	0.411	-0.12 (-0.41, 0.18)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-3.45 ( 1.69)			-2.30 ( 1.86)	-1.14 (-5.83, 3.55)	0.632	-0.07 (-0.38, 0.24)
	OVERALL		119	0	-1.41 ( 1.22)	115	0	-1.36 ( 1.28)	-0.05 (-3.15, 3.06)	0.976

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Social Functioning	CYCLE 2 DAY 1			-0.53 ( 1.92)		0.03 ( 2.01)	-0.56 (-5.69, 4.57)	0.831	-0.03 (-0.29, 0.23)	
	CYCLE 3 DAY 1			2.08 ( 2.01)		-2.27 ( 2.07)	4.35 (-1.00, 9.71)	0.111	0.20 (-0.06, 0.47)	
	CYCLE 4 DAY 1			4.09 ( 1.99)		0.70 ( 2.06)	3.38 (-1.94, 8.70)	0.212	0.16 (-0.11, 0.42)	
	CYCLE 5 DAY 1			4.34 ( 1.91)		1.76 ( 1.99)	2.58 (-2.52, 7.69)	0.320	0.13 (-0.14, 0.40)	
	CYCLE 6 DAY 1			4.38 ( 1.87)		2.90 ( 1.94)	1.48 (-3.49, 6.44)	0.558	0.08 (-0.20, 0.35)	
	CYCLE 7 DAY 1			1.90 ( 2.03)		2.72 ( 2.10)	-0.82 (-6.24, 4.61)	0.767	-0.04 (-0.31, 0.23)	
	CYCLE 8 DAY 1			3.68 ( 1.80)		4.15 ( 1.89)	-0.47 (-5.26, 4.32)	0.847	-0.03 (-0.31, 0.26)	
	CYCLE 9 DAY 1			6.06 ( 1.80)		1.56 ( 1.89)	4.50 (-0.30, 9.30)	0.066	0.25 (-0.04, 0.53)	
	CYCLE 10 DAY 1			4.55 ( 2.04)		1.46 ( 2.13)	3.09 (-2.41, 8.59)	0.270	0.15 (-0.14, 0.44)	
	CYCLE 11 DAY 1			4.99 ( 1.84)		2.08 ( 1.96)	2.91 (-2.05, 7.88)	0.249	0.16 (-0.14, 0.46)	
	CYCLE 12 DAY 1			4.08 ( 2.00)		1.87 ( 2.11)	2.21 (-3.20, 7.62)	0.422	0.11 (-0.18, 0.41)	
	FOLLOW UP DAY 28			5.59 ( 2.08)		0.87 ( 2.14)	4.72 (-0.86, 10.30)	0.097	0.22 (-0.05, 0.50)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			5.98 ( 1.92)		2.10 ( 1.99)	3.87 (-1.26, 9.00)	0.138	0.20 (-0.08, 0.47)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			6.66 ( 1.85)		3.64 ( 1.98)	3.02 (-1.97, 8.02)	0.234	0.16 (-0.13, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			6.96 ( 2.09)		3.50 ( 2.25)	3.47 (-2.28, 9.21)	0.235	0.17 (-0.13, 0.46)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			5.58 ( 2.01)		6.74 ( 2.24)	-1.16 (-6.78, 4.46)	0.684	-0.06 (-0.37, 0.25)	
	OVERALL		119	0	4.40 ( 1.50)	115	0	2.11 ( 1.57)	2.29 (-1.56, 6.13)	0.242

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Appetite Loss	CYCLE 2 DAY 1			-2.69 ( 2.01)		-2.52 ( 2.08)	-0.17 (-5.65, 5.31)	0.952	-0.01 (-0.27, 0.25)	
	CYCLE 3 DAY 1			-5.71 ( 1.72)		-6.81 ( 1.76)	1.10 (-3.50, 5.70)	0.637	0.06 (-0.20, 0.33)	
	CYCLE 4 DAY 1			-7.58 ( 1.76)		-6.73 ( 1.82)	-0.85 (-5.60, 3.89)	0.724	-0.05 (-0.31, 0.22)	
	CYCLE 5 DAY 1			-7.25 ( 1.88)		-6.65 ( 1.93)	-0.60 (-5.69, 4.50)	0.818	-0.03 (-0.30, 0.24)	
	CYCLE 6 DAY 1			-7.02 ( 1.58)		-8.36 ( 1.62)	1.33 (-2.86, 5.53)	0.531	0.08 (-0.19, 0.36)	
	CYCLE 7 DAY 1			-5.84 ( 1.66)		-7.54 ( 1.70)	1.71 (-2.73, 6.14)	0.449	0.10 (-0.18, 0.38)	
	CYCLE 8 DAY 1			-5.26 ( 2.06)		-3.76 ( 2.12)	-1.50 (-7.13, 4.12)	0.599	-0.07 (-0.36, 0.21)	
	CYCLE 9 DAY 1			-6.65 ( 1.61)		-7.70 ( 1.68)	1.04 (-3.29, 5.38)	0.636	0.07 (-0.22, 0.35)	
	CYCLE 10 DAY 1			-5.94 ( 1.62)		-8.75 ( 1.70)	2.81 (-1.58, 7.19)	0.208	0.17 (-0.11, 0.46)	
	CYCLE 11 DAY 1			-3.65 ( 1.90)		-8.70 ( 2.04)	5.04 (-0.23, 10.32)	0.061	0.27 (-0.03, 0.57)	
	CYCLE 12 DAY 1			-4.98 ( 1.63)		-9.59 ( 1.74)	4.60 ( 0.14, 9.06)	0.043	0.29 (-0.01, 0.58)	
	FOLLOW UP DAY 28			-5.92 ( 1.90)		-9.32 ( 1.93)	3.40 (-1.72, 8.52)	0.192	0.18 (-0.10, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-5.31 ( 1.76)		-9.26 ( 1.80)	3.95 (-0.78, 8.68)	0.101	0.22 (-0.06, 0.50)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-5.86 ( 1.85)		-10.73 ( 1.98)	4.87 (-0.26, 10.00)	0.063	0.26 (-0.03, 0.56)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-5.40 ( 2.00)		-7.84 ( 2.16)	2.44 (-3.17, 8.04)	0.392	0.12 (-0.17, 0.42)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-4.45 ( 2.01)		-9.29 ( 2.18)	4.85 (-0.80, 10.49)	0.092	0.26 (-0.06, 0.57)	
	OVERALL		117	2	-5.60 ( 1.19)	115	0	-7.72 ( 1.25)	2.13 (-0.92, 5.17)	0.171

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)			
Constipation	CYCLE 2 DAY 1			1.60 ( 2.01)			2.04 ( 2.09)	-0.43 (-5.92, 5.05)	0.876	-0.02 (-0.28, 0.24)
	CYCLE 3 DAY 1			0.54 ( 1.90)			1.23 ( 1.94)	-0.68 (-5.80, 4.43)	0.792	-0.03 (-0.30, 0.23)
	CYCLE 4 DAY 1			-2.20 ( 1.70)			-1.55 ( 1.77)	-0.64 (-5.20, 3.92)	0.782	-0.04 (-0.30, 0.23)
	CYCLE 5 DAY 1			-0.38 ( 1.99)			1.87 ( 2.05)	-2.24 (-7.64, 3.15)	0.413	-0.11 (-0.38, 0.16)
	CYCLE 6 DAY 1			-1.49 ( 1.71)			-0.92 ( 1.75)	-0.58 (-5.14, 3.99)	0.803	-0.03 (-0.31, 0.24)
	CYCLE 7 DAY 1			0.04 ( 1.84)			0.47 ( 1.89)	-0.43 (-5.38, 4.52)	0.864	-0.02 (-0.30, 0.25)
	CYCLE 8 DAY 1			-2.56 ( 1.72)			1.33 ( 1.78)	-3.89 (-8.51, 0.73)	0.099	-0.22 (-0.51, 0.06)
	CYCLE 9 DAY 1			-2.22 ( 1.85)			3.34 ( 1.93)	-5.55 (-10.6, -0.52)	0.031	-0.30 (-0.59, -0.01)
	CYCLE 10 DAY 1			-3.50 ( 1.84)			3.40 ( 1.94)	-6.90 (-11.9, -1.87)	0.007	-0.38 (-0.67, -0.09)
	CYCLE 11 DAY 1			-0.63 ( 1.84)			-0.39 ( 1.97)	-0.24 (-5.32, 4.85)	0.927	-0.01 (-0.31, 0.28)
	CYCLE 12 DAY 1			-1.05 ( 1.80)			1.48 ( 1.94)	-2.53 (-7.51, 2.45)	0.318	-0.14 (-0.44, 0.15)
	FOLLOW UP DAY 28			-0.36 ( 1.90)			0.38 ( 1.94)	-0.74 (-5.86, 4.37)	0.775	-0.04 (-0.31, 0.24)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-2.87 ( 1.50)			-1.56 ( 1.55)	-1.30 (-5.25, 2.65)	0.517	-0.08 (-0.36, 0.19)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.36 ( 1.59)			-3.11 ( 1.71)	2.75 (-1.57, 7.08)	0.211	0.17 (-0.12, 0.46)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-2.81 ( 1.86)			1.46 ( 2.04)	-4.27 (-9.47, 0.93)	0.107	-0.23 (-0.53, 0.06)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-1.66 ( 1.97)			1.85 ( 2.21)	-3.51 (-9.12, 2.11)	0.220	-0.19 (-0.50, 0.12)
	OVERALL		119	0	-1.24 ( 1.23)	115	0	0.71 ( 1.28)	-1.95 (-5.08, 1.18)	0.220

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Diarrhoea	CYCLE 2 DAY 1			-2.36 ( 1.25)		-1.28 ( 1.31)	-1.08 (-4.47, 2.31)	0.531	-0.08 (-0.34, 0.18)	
	CYCLE 3 DAY 1			0.55 ( 1.69)		0.92 ( 1.72)	-0.37 (-4.98, 4.25)	0.876	-0.02 (-0.28, 0.24)	
	CYCLE 4 DAY 1			2.93 ( 1.66)		-0.05 ( 1.73)	2.98 (-1.61, 7.57)	0.202	0.17 (-0.10, 0.43)	
	CYCLE 5 DAY 1			4.04 ( 1.72)		0.83 ( 1.78)	3.20 (-1.53, 7.94)	0.184	0.18 (-0.09, 0.45)	
	CYCLE 6 DAY 1			3.15 ( 1.55)		-2.34 ( 1.59)	5.49 ( 1.25, 9.72)	0.011	0.34 ( 0.07, 0.62)	
	CYCLE 7 DAY 1			3.15 ( 1.73)		0.23 ( 1.78)	2.92 (-1.83, 7.68)	0.227	0.16 (-0.11, 0.44)	
	CYCLE 8 DAY 1			3.42 ( 1.62)		-1.14 ( 1.68)	4.55 ( 0.09, 9.02)	0.046	0.28 (-0.00, 0.56)	
	CYCLE 9 DAY 1			3.05 ( 1.84)		-0.02 ( 1.93)	3.07 (-2.07, 8.22)	0.240	0.17 (-0.12, 0.45)	
	CYCLE 10 DAY 1			5.72 ( 1.79)		-1.29 ( 1.89)	7.01 ( 2.01, 12.02)	0.006	0.39 ( 0.10, 0.69)	
	CYCLE 11 DAY 1			4.25 ( 1.75)		0.28 ( 1.91)	3.97 (-1.02, 8.95)	0.118	0.23 (-0.07, 0.53)	
	CYCLE 12 DAY 1			2.86 ( 1.86)		-0.07 ( 2.01)	2.93 (-2.36, 8.22)	0.276	0.16 (-0.14, 0.45)	
	FOLLOW UP DAY 28			0.21 ( 1.55)		-0.04 ( 1.58)	0.25 (-3.96, 4.47)	0.906	0.02 (-0.26, 0.29)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			0.51 ( 1.50)		-1.11 ( 1.55)	1.62 (-2.49, 5.73)	0.438	0.11 (-0.17, 0.38)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-1.45 ( 1.33)		-1.13 ( 1.44)	-0.32 (-4.01, 3.36)	0.863	-0.02 (-0.31, 0.26)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.16 ( 1.40)		-2.38 ( 1.56)	1.21 (-2.77, 5.20)	0.549	0.09 (-0.21, 0.38)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			0.64 ( 1.83)		-1.20 ( 2.09)	1.84 (-3.52, 7.20)	0.499	0.10 (-0.21, 0.41)	
	OVERALL		119	0	1.84 ( 0.91)	115	0	-0.61 ( 0.96)	2.46 ( 0.10, 4.81)	0.041

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)			
Dyspnoea	CYCLE 2 DAY 1			-7.65 ( 2.05)			-4.99 ( 2.14)	-2.66 (-8.15, 2.84)	0.342	-0.12 (-0.38, 0.14)
	CYCLE 3 DAY 1			-11.22 ( 1.83)			-7.85 ( 1.89)	-3.37 (-8.16, 1.42)	0.167	-0.17 (-0.44, 0.09)
	CYCLE 4 DAY 1			-10.56 ( 1.96)			-8.21 ( 2.05)	-2.35 (-7.57, 2.88)	0.377	-0.11 (-0.38, 0.15)
	CYCLE 5 DAY 1			-11.72 ( 1.95)			-8.59 ( 2.01)	-3.13 (-8.29, 2.03)	0.233	-0.15 (-0.42, 0.12)
	CYCLE 6 DAY 1			-10.05 ( 2.04)			-7.94 ( 2.10)	-2.11 (-7.54, 3.31)	0.443	-0.10 (-0.38, 0.17)
	CYCLE 7 DAY 1			-11.49 ( 2.10)			-7.96 ( 2.17)	-3.94 (-9.55, 1.68)	0.168	-0.18 (-0.46, 0.09)
	CYCLE 8 DAY 1			-11.21 ( 2.03)			-8.61 ( 2.12)	-2.60 (-8.04, 2.83)	0.346	-0.13 (-0.41, 0.16)
	CYCLE 9 DAY 1			-11.65 ( 2.11)			-11.00 ( 2.20)	-0.66 (-6.33, 5.02)	0.820	-0.03 (-0.32, 0.25)
	CYCLE 10 DAY 1			-9.13 ( 2.06)			-8.26 ( 2.17)	-0.87 (-6.42, 4.69)	0.759	-0.04 (-0.33, 0.25)
	CYCLE 11 DAY 1			-11.58 ( 2.13)			-7.12 ( 2.26)	-4.46 (-10.3, 1.34)	0.131	-0.21 (-0.51, 0.08)
	CYCLE 12 DAY 1			-10.04 ( 2.12)			-7.97 ( 2.22)	-2.07 (-7.78, 3.64)	0.476	-0.10 (-0.39, 0.19)
	FOLLOW UP DAY 28			-9.20 ( 2.27)			-7.63 ( 2.32)	-1.57 (-7.66, 4.52)	0.611	-0.07 (-0.34, 0.21)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-9.91 ( 2.02)			-6.19 ( 2.09)	-3.72 (-9.12, 1.67)	0.175	-0.18 (-0.45, 0.10)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-8.46 ( 2.13)			-9.63 ( 2.26)	1.16 (-4.63, 6.96)	0.693	0.06 (-0.23, 0.35)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-5.89 ( 2.39)			-7.79 ( 2.61)	1.90 (-4.78, 8.59)	0.575	0.08 (-0.22, 0.38)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-7.36 ( 2.19)			-10.19 ( 2.43)	2.83 (-3.31, 8.97)	0.365	0.14 (-0.18, 0.45)
	OVERALL		118	1	-9.82 ( 1.58)	114	1	-8.09 ( 1.64)	-1.73 (-5.76, 2.31)	0.400

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)				
Fatigue	CYCLE 2 DAY 1			-5.45 ( 1.79)			-5.59 ( 1.87)	0.15 (-4.58, 4.87)	0.951	0.01 (-0.25, 0.27)	
	CYCLE 3 DAY 1			-10.40 ( 1.83)			-6.28 ( 1.89)	-4.12 (-8.93, 0.69)	0.093	-0.21 (-0.48, 0.05)	
	CYCLE 4 DAY 1			-12.51 ( 1.92)			-7.55 ( 1.99)	-4.96 (-10.0, 0.13)	0.056	-0.24 (-0.51, 0.02)	
	CYCLE 5 DAY 1			-11.96 ( 1.91)			-8.78 ( 1.97)	-3.18 (-8.22, 1.86)	0.215	-0.16 (-0.43, 0.11)	
	CYCLE 6 DAY 1			-12.24 ( 1.76)			-12.36 ( 1.82)	0.12 (-4.49, 4.73)	0.961	0.01 (-0.27, 0.28)	
	CYCLE 7 DAY 1			-12.50 ( 1.91)			-10.07 ( 1.97)	-2.43 (-7.48, 2.62)	0.343	-0.12 (-0.40, 0.15)	
	CYCLE 8 DAY 1			-14.12 ( 2.00)			-11.86 ( 2.07)	-2.26 (-7.58, 3.06)	0.403	-0.11 (-0.39, 0.17)	
	CYCLE 9 DAY 1			-13.83 ( 1.84)			-12.44 ( 1.92)	-1.39 (-6.27, 3.48)	0.574	-0.08 (-0.36, 0.21)	
	CYCLE 10 DAY 1			-16.12 ( 1.84)			-13.21 ( 1.93)	-2.91 (-7.81, 1.99)	0.243	-0.16 (-0.45, 0.13)	
	CYCLE 11 DAY 1			-15.53 ( 1.84)			-13.35 ( 1.96)	-2.18 (-7.12, 2.76)	0.385	-0.12 (-0.42, 0.18)	
	CYCLE 12 DAY 1			-13.68 ( 1.92)			-12.70 ( 2.02)	-0.98 (-6.12, 4.16)	0.708	-0.05 (-0.34, 0.24)	
	FOLLOW UP DAY 28			-10.47 ( 2.05)			-11.67 ( 2.09)	1.20 (-4.24, 6.64)	0.664	0.06 (-0.22, 0.33)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-12.32 ( 1.90)			-11.43 ( 1.96)	-0.89 (-5.93, 4.15)	0.729	-0.05 (-0.32, 0.23)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-11.97 ( 2.10)			-9.75 ( 2.22)	-2.22 (-7.93, 3.49)	0.445	-0.11 (-0.40, 0.18)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-13.66 ( 2.09)			-13.77 ( 2.26)	0.11 (-5.64, 5.86)	0.970	0.01 (-0.29, 0.30)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-12.56 ( 2.02)			-12.77 ( 2.16)	0.21 (-5.29, 5.71)	0.941	0.01 (-0.30, 0.32)	
	OVERALL		118	1	-12.46 ( 1.51)	115	0	-10.85 ( 1.57)	-1.61 (-5.43, 2.22)	0.408	-0.10 (-0.35, 0.16)

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)			GC1b (N=115)			Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N	N_MISS	LSMean (SE)			
Financial Difficulties	CYCLE 2 DAY 1			1.02 ( 1.73)			2.17 ( 1.80)	-1.15 (-5.85, 3.54)	0.628	-0.06 (-0.33, 0.20)
	CYCLE 3 DAY 1			0.56 ( 1.84)			2.35 ( 1.89)	-1.79 (-6.77, 3.20)	0.481	-0.09 (-0.36, 0.17)
	CYCLE 4 DAY 1			-1.30 ( 1.52)			-0.19 ( 1.58)	-1.11 (-5.17, 2.95)	0.590	-0.07 (-0.34, 0.20)
	CYCLE 5 DAY 1			-0.93 ( 1.53)			-0.89 ( 1.60)	-0.05 (-4.16, 4.07)	0.982	-0.00 (-0.28, 0.27)
	CYCLE 6 DAY 1			0.82 ( 1.40)			-2.43 ( 1.43)	3.25 (-0.42, 6.92)	0.082	0.23 (-0.05, 0.51)
	CYCLE 7 DAY 1			-1.66 ( 1.71)			0.96 ( 1.76)	-2.62 (-7.23, 1.98)	0.262	-0.15 (-0.43, 0.13)
	CYCLE 8 DAY 1			-2.44 ( 1.74)			1.58 ( 1.80)	-4.02 (-8.73, 0.69)	0.094	-0.23 (-0.52, 0.05)
	CYCLE 9 DAY 1			-1.02 ( 1.63)			-0.89 ( 1.70)	-0.13 (-4.53, 4.27)	0.954	-0.01 (-0.29, 0.28)
	CYCLE 10 DAY 1			-0.63 ( 2.01)			3.00 ( 2.09)	-3.63 (-9.15, 1.90)	0.197	-0.18 (-0.48, 0.11)
	CYCLE 11 DAY 1			-0.70 ( 1.80)			0.69 ( 1.89)	-1.38 (-6.31, 3.54)	0.580	-0.08 (-0.38, 0.22)
	CYCLE 12 DAY 1			-1.98 ( 1.68)			0.11 ( 1.75)	-2.09 (-6.65, 2.47)	0.367	-0.13 (-0.42, 0.17)
	FOLLOW UP DAY 28			-3.09 ( 1.73)			1.65 ( 1.76)	-4.74 (-9.38, -0.11)	0.045	-0.27 (-0.55, 0.01)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.91 ( 1.57)			-0.45 ( 1.61)	-0.46 (-4.64, 3.72)	0.828	-0.03 (-0.31, 0.25)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-2.11 ( 1.70)			0.71 ( 1.79)	-2.81 (-7.46, 1.83)	0.234	-0.17 (-0.46, 0.12)
	FOLLOW-UP MONTH 9			0.46 ( 1.91)			-0.21 ( 2.06)	0.67 (-4.66, 6.01)	0.804	0.04 (-0.26, 0.33)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-2.04 ( 1.44)			-2.38 ( 1.59)	0.35 (-3.61, 4.30)	0.863	0.03 (-0.29, 0.34)
	OVERALL		118	1	-1.00 ( 1.30)	113	2	0.36 ( 1.34)	-1.36 (-4.75, 2.03)	0.431

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Insomnia	CYCLE 2 DAY 1			-7.30 ( 2.35)		-3.39 ( 2.45)	-3.91 (-10.2, 2.34)	0.218	-0.15 (-0.42, 0.11)	
	CYCLE 3 DAY 1			-9.74 ( 2.35)		-8.49 ( 2.42)	-1.26 (-7.46, 4.95)	0.691	-0.05 (-0.31, 0.21)	
	CYCLE 4 DAY 1			-8.71 ( 2.31)		-9.41 ( 2.40)	0.70 (-5.43, 6.83)	0.822	0.03 (-0.24, 0.29)	
	CYCLE 5 DAY 1			-9.27 ( 2.43)		-5.95 ( 2.50)	-3.33 (-9.77, 3.12)	0.310	-0.13 (-0.40, 0.14)	
	CYCLE 6 DAY 1			-6.19 ( 2.36)		-11.03 ( 2.43)	4.84 (-1.40, 11.07)	0.128	0.20 (-0.08, 0.47)	
	CYCLE 7 DAY 1			-9.46 ( 2.22)		-9.05 ( 2.30)	-0.40 (-6.24, 5.43)	0.892	-0.02 (-0.29, 0.26)	
	CYCLE 8 DAY 1			-11.27 ( 2.40)		-6.19 ( 2.49)	-5.08 (-11.5, 1.31)	0.118	-0.21 (-0.49, 0.07)	
	CYCLE 9 DAY 1			-11.44 ( 2.36)		-8.08 ( 2.47)	-3.36 (-9.67, 2.95)	0.295	-0.14 (-0.43, 0.14)	
	CYCLE 10 DAY 1			-10.16 ( 2.35)		-6.85 ( 2.47)	-3.30 (-9.58, 2.97)	0.301	-0.14 (-0.43, 0.15)	
	CYCLE 11 DAY 1			-9.33 ( 2.48)		-9.51 ( 2.66)	0.18 (-6.58, 6.94)	0.959	0.01 (-0.29, 0.30)	
	CYCLE 12 DAY 1			-6.78 ( 2.70)		-8.78 ( 2.86)	2.00 (-5.38, 9.38)	0.594	0.08 (-0.22, 0.37)	
	FOLLOW UP DAY 28			-10.52 ( 2.38)		-10.84 ( 2.44)	0.33 (-5.97, 6.63)	0.918	0.01 (-0.26, 0.29)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-12.77 ( 2.27)		-8.79 ( 2.35)	-3.98 (-9.97, 2.02)	0.192	-0.17 (-0.44, 0.11)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-7.08 ( 2.48)		-11.04 ( 2.63)	3.96 (-2.76, 10.68)	0.247	0.16 (-0.13, 0.45)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-8.35 ( 2.41)		-7.95 ( 2.64)	-0.40 (-7.03, 6.23)	0.906	-0.02 (-0.31, 0.28)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-7.71 ( 2.41)		-7.57 ( 2.63)	-0.13 (-6.75, 6.49)	0.968	-0.01 (-0.32, 0.30)	
	OVERALL		118	1	-9.13 ( 1.82)	115	0	-8.31 ( 1.90)	-0.82 (-5.43, 3.78)	0.725

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS
Nausea And Vomiting	CYCLE 2 DAY 1			-2.09 ( 0.81)		-1.13 ( 0.84)	-0.96 (-3.16, 1.24)	0.390	-0.11 (-0.37, 0.15)
	CYCLE 3 DAY 1			-1.28 ( 0.92)		-0.53 ( 0.95)	-0.75 (-3.26, 1.76)	0.557	-0.08 (-0.34, 0.19)
	CYCLE 4 DAY 1			-0.12 ( 1.15)		-0.07 ( 1.19)	-0.05 (-3.24, 3.14)	0.976	-0.00 (-0.27, 0.26)
	CYCLE 5 DAY 1			-0.26 ( 0.95)		-0.34 ( 0.97)	0.08 (-2.50, 2.66)	0.951	0.01 (-0.26, 0.28)
	CYCLE 6 DAY 1			1.07 ( 0.97)		-0.65 ( 0.99)	1.73 (-0.93, 4.38)	0.202	0.17 (-0.10, 0.45)
	CYCLE 7 DAY 1			0.16 ( 0.84)		-1.79 ( 0.86)	1.95 (-0.33, 4.23)	0.094	0.23 (-0.05, 0.50)
	CYCLE 8 DAY 1			0.61 ( 1.00)		-0.50 ( 1.03)	1.10 (-1.64, 3.85)	0.429	0.11 (-0.17, 0.39)
	CYCLE 9 DAY 1			0.07 ( 1.10)		-0.96 ( 1.14)	1.03 (-2.00, 4.06)	0.503	0.09 (-0.19, 0.38)
	CYCLE 10 DAY 1			-0.17 ( 0.96)		-0.87 ( 1.01)	0.70 (-1.97, 3.37)	0.607	0.07 (-0.21, 0.36)
	CYCLE 11 DAY 1			0.32 ( 0.87)		-1.88 ( 0.94)	2.20 (-0.23, 4.63)	0.076	0.26 (-0.04, 0.56)
	CYCLE 12 DAY 1			-1.40 ( 0.86)		0.51 ( 0.91)	-1.91 (-4.27, 0.45)	0.113	-0.23 (-0.52, 0.07)
	FOLLOW UP DAY 28			-2.04 ( 0.99)		-0.10 ( 1.01)	-1.93 (-4.65, 0.78)	0.162	-0.19 (-0.47, 0.09)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.54 ( 0.79)		-1.61 ( 0.82)	0.06 (-2.08, 2.21)	0.953	0.01 (-0.27, 0.28)
	FOLLOW-UP MONTH 6			0.86 ( 1.16)		-1.18 ( 1.25)	2.04 (-1.25, 5.33)	0.222	0.18 (-0.11, 0.47)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-1.89 ( 0.62)		-3.00 ( 0.69)	1.11 (-0.57, 2.79)	0.194	0.18 (-0.12, 0.48)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.92 ( 0.80)		-2.47 ( 0.88)	1.56 (-0.68, 3.79)	0.172	0.20 (-0.11, 0.51)
	OVERALL		118	1	-0.54 ( 0.62)	115	0	-1.04 ( 0.64)	0.546

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Pain	CYCLE 2 DAY 1			-5.70 ( 1.70)		-1.44 ( 1.78)	-4.25 (-8.73, 0.22)	0.062	-0.23 (-0.49, 0.03)	
	CYCLE 3 DAY 1			-1.40 ( 1.86)		-1.57 ( 1.92)	0.17 (-4.76, 5.10)	0.946	0.01 (-0.26, 0.27)	
	CYCLE 4 DAY 1			-1.25 ( 1.90)		1.48 ( 1.98)	-2.73 (-7.82, 2.36)	0.292	-0.13 (-0.40, 0.13)	
	CYCLE 5 DAY 1			-1.65 ( 1.90)		-0.68 ( 1.97)	-0.97 (-6.03, 4.09)	0.706	-0.05 (-0.32, 0.22)	
	CYCLE 6 DAY 1			-1.26 ( 1.93)		1.97 ( 1.98)	-3.23 (-8.35, 1.90)	0.216	-0.16 (-0.43, 0.11)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.76 ( 2.00)		0.98 ( 2.07)	-1.75 (-7.11, 3.62)	0.522	-0.08 (-0.36, 0.19)	
	CYCLE 8 DAY 1			-3.22 ( 1.93)		0.45 ( 2.00)	-3.66 (-8.85, 1.51)	0.164	-0.19 (-0.47, 0.09)	
	CYCLE 9 DAY 1			-3.83 ( 1.68)		-2.84 ( 1.76)	-0.99 (-5.42, 3.44)	0.659	-0.06 (-0.34, 0.23)	
	CYCLE 10 DAY 1			-2.46 ( 1.87)		-0.34 ( 1.96)	-2.12 (-7.13, 2.89)	0.404	-0.11 (-0.40, 0.17)	
	CYCLE 11 DAY 1			-4.20 ( 1.87)		0.41 ( 1.99)	-4.62 (-9.69, 0.46)	0.074	-0.25 (-0.55, 0.05)	
	CYCLE 12 DAY 1			0.46 ( 2.11)		0.01 ( 2.25)	0.45 (-5.34, 6.25)	0.878	0.02 (-0.27, 0.31)	
	FOLLOW UP DAY 28			-1.31 ( 2.03)		0.35 ( 2.09)	-1.66 (-7.11, 3.79)	0.549	-0.08 (-0.35, 0.20)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.64 ( 2.07)		1.84 ( 2.14)	-2.48 (-8.05, 3.10)	0.383	-0.12 (-0.39, 0.16)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			1.49 ( 2.12)		2.31 ( 2.25)	-0.82 (-6.64, 4.99)	0.780	-0.04 (-0.33, 0.25)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.97 ( 2.06)		0.36 ( 2.23)	-1.32 (-7.03, 4.38)	0.648	-0.06 (-0.36, 0.23)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			1.04 ( 2.25)		1.29 ( 2.46)	-0.25 (-6.57, 6.06)	0.937	-0.01 (-0.32, 0.30)	
	OVERALL		119	0	-1.60 ( 1.48)	115	0	0.29 ( 1.54)	-1.89 (-5.68, 1.90)	0.327

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Global Health Status/QoI	Age								0.936
	< 75 years	74	12.84 ( 2.20)	63	9.17 ( 2.39)	3.67 (-2.57, 9.90)	0.247	0.19 (-0.14, 0.53)	
	>= 75 years	28	8.09 ( 3.95)	36	4.88 ( 3.57)	3.21 (-6.49,12.90)	0.512	0.15 (-0.35, 0.64)	
	Gender								0.902
	male	74	11.76 ( 2.15)	69	8.78 ( 2.22)	2.98 (-2.80, 8.75)	0.311	0.16 (-0.17, 0.49)	
	female	28	13.80 ( 3.95)	30	11.58 ( 3.96)	2.22 (-8.63,13.07)	0.684	0.10 (-0.41, 0.62)	
B-Symptom Fever	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
	no	99	13.66 ( 1.97)	91	9.85 ( 2.07)	3.82 (-1.56, 9.19)	0.163	0.19 (-0.09, 0.48)	
B-Symptom Night Sweat	yes	48	14.74 ( 2.78)	45	10.79 ( 2.84)	3.96 (-3.02,10.93)	0.263	0.20 (-0.20, 0.61)	0.771
	no	54	10.49 ( 2.85)	54	8.07 ( 2.91)	2.42 (-5.37,10.21)	0.540	0.11 (-0.26, 0.49)	
B-Symptom Weight Loss	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	NE
	no	87	11.12 ( 2.16)	78	8.41 ( 2.30)	2.71 (-3.22, 8.63)	0.369	0.13 (-0.17, 0.44)	
Any B-Symptom	yes	54	15.09 ( 2.42)	56	11.03 ( 2.34)	4.06 (-2.08,10.21)	0.193	0.23 (-0.15, 0.60)	0.717
	no	48	10.07 ( 3.14)	43	7.99 ( 3.40)	2.08 (-6.83,11.00)	0.644	0.09 (-0.32, 0.51)	
Race Group 2	white	93	14.13 ( 1.96)	93	9.79 ( 1.99)	4.33 (-0.93, 9.60)	0.106	0.23 (-0.06, 0.52)	NE
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
TLS risk category	low	6	NE	9	NE	NE		NE	NE
	medium	63	15.32 ( 2.53)	63	10.73 ( 2.58)	4.59 (-2.25,11.43)	0.187	0.23 (-0.13, 0.58)	
	high	33	11.09 ( 3.21)	27	4.08 ( 3.53)	7.01 (-2.29,16.32)	0.137	0.38 (-0.14, 0.89)	
CIRS-Score	<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE	NE
	> 6	90	14.78 ( 2.07)	83	9.20 ( 2.15)	5.59 (-0.04,11.21)	0.052	0.28 (-0.02, 0.58)	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	56	12.77 ( 2.58)	54	15.19 ( 2.71)	-2.43 (-9.17, 4.32)	0.478	-0.12 (-0.50, 0.25)	0.023
	>= 70 mL/min	46	14.60 ( 2.78)	43	5.24 ( 2.83)	9.36 ( 1.61,17.11)	0.018	0.50 ( 0.07, 0.92)	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Global Health Status/QoL	IGVH mutational status mutated	4	NE	2	NE	NE		NE	
	IGVH mutational status unmutated	95	13.60 ( 1.96)	97	9.54 ( 1.96)	4.06 (-1.16, 9.28)	0.127	0.21 (-0.07, 0.49)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	13	NE	NE		NE	
	TP53 mutation status unmutated	84	13.90 ( 2.13)	86	9.43 ( 2.12)	4.47 (-1.19,10.13)	0.121	0.23 (-0.07, 0.53)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	9	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	20.16 ( 4.36)	21	5.54 ( 4.51)	14.61 ( 2.16,27.07)	0.023	0.68 ( 0.08, 1.29)	
	Trisomy 12	20	11.88 ( 3.40)	23	9.10 ( 3.29)	2.78 (-6.59,12.14)	0.552	0.18 (-0.43, 0.78)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	24	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	20	15.82 ( 4.85)	28	15.93 ( 3.87)	-0.11 (-11.2,11.01)	0.984	-0.01 (-0.58, 0.57)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	12.19 ( 3.90)	28	9.20 ( 3.68)	2.99 (-7.41,13.39)	0.567	0.15 (-0.37, 0.67)	0.824
	> 3.5 mg/L	67	14.42 ( 2.34)	69	10.09 ( 2.37)	4.34 (-1.85,10.52)	0.168	0.22 (-0.12, 0.56)	
ECOG Performance Status	0	46	11.87 ( 2.94)	45	6.69 ( 2.94)	5.18 (-2.94,13.30)	0.208	0.26 (-0.15, 0.67)	
	1	41	17.89 ( 2.97)	44	14.61 ( 2.84)	3.28 (-4.03,10.60)	0.375	0.17 (-0.25, 0.60)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	16.63 ( 3.98)	19	10.22 ( 4.48)	6.41 (-5.43,18.25)	0.280	0.32 (-0.28, 0.92)	0.831
	Stage B	38	13.14 ( 3.23)	37	10.20 ( 3.22)	2.94 (-5.46,11.33)	0.488	0.15 (-0.31, 0.60)	
	Stage C	39	12.07 ( 3.19)	43	10.00 ( 3.05)	2.07 (-6.53,10.67)	0.633	0.10 (-0.33, 0.54)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	10.47 ( 4.23)	20	2.91 ( 4.51)	7.56 (-4.91,20.03)	0.227	0.37 (-0.24, 0.98)	
	Central and Eastern Europe	29	15.35 ( 3.09)	32	13.71 ( 2.95)	1.64 (-6.85,10.13)	0.701	0.10 (-0.41, 0.60)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	33	11.44 ( 3.50)	31	9.64 ( 3.57)	1.80 (-8.07,11.67)	0.717	0.09 (-0.40, 0.58)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	58	13.66 ( 2.49)	64	10.38 ( 2.42)	3.29 (-3.28, 9.85)	0.324	0.17 (-0.19, 0.53)	NE
	>=3 and <6 years	32	10.51 ( 3.73)	18	15.76 ( 4.75)	-5.25 (-16.9, 6.42)	0.371	-0.25 (-0.83, 0.33)	
	>= 6 years	12	NE	17	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Physical Functioning	Age								0.155
	< 75 years	75	5.68 ( 1.87)	63	6.16 ( 2.03)	-0.49 (-5.79, 4.81)	0.856	-0.03 (-0.36, 0.31)	
	>= 75 years	28	5.14 ( 4.48)	37	-2.58 ( 4.19)	7.72 (-2.47,17.91)	0.135	0.31 (-0.19, 0.80)	
	Gender								0.724
	male	75	4.59 ( 1.93)	70	2.39 ( 1.98)	2.20 (-2.95, 7.36)	0.399	0.13 (-0.19, 0.46)	
	female	28	5.46 ( 4.55)	30	0.85 ( 4.60)	4.61 (-7.97,17.19)	0.466	0.18 (-0.33, 0.70)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	6.05 ( 1.86)	92	3.07 ( 1.96)	2.98 (-2.09, 8.05)	0.248	0.16 (-0.12, 0.44)	
	B-Symptom Night Sweat								0.798
	yes	48	6.95 ( 2.87)	45	4.48 ( 2.91)	2.47 (-4.76, 9.70)	0.500	0.12 (-0.28, 0.53)	
	no	55	5.15 ( 2.40)	55	1.42 ( 2.46)	3.73 (-2.83,10.29)	0.262	0.21 (-0.17, 0.58)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
no	88	3.89 ( 1.99)	79	2.80 ( 2.12)	1.10 (-4.35, 6.55)	0.692	0.06 (-0.25, 0.36)		
Any B-Symptom								0.890	
yes	54	7.12 ( 2.47)	56	4.16 ( 2.38)	2.96 (-3.37, 9.28)	0.357	0.16 (-0.21, 0.54)		
no	49	3.96 ( 2.75)	44	0.30 ( 2.98)	3.65 (-4.15,11.45)	0.355	0.19 (-0.22, 0.59)		
Race Group 2								NE	
white	94	6.01 ( 1.94)	94	3.85 ( 1.96)	2.15 (-3.06, 7.37)	0.417	0.11 (-0.17, 0.40)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	7.58 ( 2.24)	64	1.92 ( 2.29)	5.66 (-0.37,11.68)	0.065	0.31 (-0.04, 0.66)		
high	33	3.18 ( 3.19)	27	2.41 ( 3.51)	0.77 (-8.44, 9.97)	0.868	0.04 (-0.47, 0.55)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	90	6.15 ( 1.92)	84	3.72 ( 1.99)	2.43 (-2.82, 7.68)	0.363	0.13 (-0.16, 0.43)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.332	
< 70 mL/min	56	9.42 ( 2.50)	55	4.51 ( 2.64)	4.91 (-1.45,11.27)	0.129	0.25 (-0.12, 0.63)		
>= 70 mL/min	47	4.44 ( 2.70)	43	4.37 ( 2.78)	0.07 (-7.51, 7.65)	0.985	0.00 (-0.41, 0.42)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Physical Functioning	IGVH mutational status	4	NE	3	NE	NE		NE	NE	
		96	5.81 ( 1.86)	97	3.63 ( 1.87)	2.18 (-2.77, 7.13)	0.386	0.12 (-0.16, 0.40)		
	TP53 mutation status	18	NE	14	NE	NE		NE	NE	
		85	6.49 ( 1.92)	86	3.48 ( 1.92)	3.01 (-2.09, 8.11)	0.246	0.17 (-0.13, 0.47)		
	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
		Del (11q)	24	NE	21	NE	NE		NE	
		Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-4.41 ( 3.95)	18	3.77 ( 4.91)	-8.18 (-20.4, 4.07)	0.185	-0.40 (-1.01, 0.21)	
		Del (13q)	19	NE	28	NE	NE		NE	
	Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	6.20 ( 3.56)	29	6.80 ( 3.33)	-0.59 (-10.0, 8.83)	0.900	-0.03 (-0.55, 0.48)	0.506
		> 3.5 mg/L	68	5.86 ( 2.12)	69	2.78 ( 2.15)	3.07 (-2.58, 8.73)	0.285	0.17 (-0.16, 0.51)	
	ECOG Performance Status	0	46	4.57 ( 2.32)	45	1.86 ( 2.29)	2.72 (-3.61, 9.05)	0.396	0.17 (-0.24, 0.59)	NE
		1	42	6.81 ( 3.24)	45	4.28 ( 3.12)	2.53 (-5.71,10.77)	0.543	0.12 (-0.30, 0.54)	
		>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
	Binet Stage	Stage A	25	5.43 ( 3.53)	19	1.53 ( 3.97)	3.90 (-6.69,14.49)	0.461	0.22 (-0.38, 0.82)	0.970
		Stage B	39	8.08 ( 2.96)	37	5.63 ( 2.96)	2.45 (-5.24,10.15)	0.528	0.13 (-0.32, 0.58)	
		Stage C	39	4.97 ( 2.92)	44	2.55 ( 2.77)	2.42 (-5.40,10.23)	0.540	0.13 (-0.30, 0.56)	
	Region	Australia/New Zealand/Asia	22	9.94 ( 3.02)	20	3.01 ( 3.23)	6.93 (-1.94,15.81)	0.122	0.48 (-0.14, 1.09)	NE
		Central and Eastern Europe	31	7.41 ( 2.96)	32	8.29 ( 2.87)	-0.87 (-9.07, 7.33)	0.832	-0.05 (-0.55, 0.44)	
		Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
US/Canada/Central America		10	NE	9	NE	NE		NE		
Western Europe	32	4.46 ( 3.22)	32	-1.43 ( 3.20)	5.89 (-3.04,14.82)	0.193	0.32 (-0.17, 0.81)			
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	3.24 ( 2.34)	64	4.22 ( 2.29)	-0.98 (-7.15, 5.19)	0.754	-0.05 (-0.41, 0.30)	NE	
	>=3 and <6 years	31	NE	18	NE	NE		NE		
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Role Functioning	Age								
	< 75 years	75	7.79 ( 2.59)	63	11.13 ( 2.81)	-3.34 (-10.7, 3.99)	0.369	-0.15 (-0.48, 0.19)	0.424
	>= 75 years	28	3.76 ( 5.98)	37	1.29 ( 5.72)	2.47 (-10.0,14.94)	0.694	0.07 (-0.42, 0.56)	
	Gender								
	male	75	5.21 ( 2.73)	70	7.54 ( 2.80)	-2.33 (-9.49, 4.82)	0.520	-0.10 (-0.42, 0.23)	0.864
	female	28	0.82 ( 5.55)	30	1.71 ( 5.62)	-0.89 (-16.1,14.31)	0.907	-0.03 (-0.54, 0.49)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
	no	100	5.55 ( 2.52)	92	7.05 ( 2.65)	-1.50 (-8.30, 5.30)	0.664	-0.06 (-0.34, 0.22)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	5.82 ( 3.55)	45	8.13 ( 3.61)	-2.31 (-11.0, 6.34)	0.597	-0.09 (-0.50, 0.31)	0.704
	no	55	2.60 ( 3.50)	55	2.45 ( 3.63)	0.15 (-9.35, 9.64)	0.975	0.01 (-0.37, 0.38)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	NE
	no	88	3.60 ( 2.73)	79	5.68 ( 2.90)	-2.08 (-9.42, 5.27)	0.578	-0.08 (-0.38, 0.22)	
	Any B-Symptom								
	yes	54	5.95 ( 3.29)	56	7.36 ( 3.17)	-1.41 (-9.71, 6.89)	0.737	-0.06 (-0.43, 0.32)	0.797
	no	49	2.23 ( 3.69)	44	1.91 ( 4.08)	0.32 (-10.1,10.74)	0.952	0.01 (-0.40, 0.42)	
	Race Group 2								
	white	94	5.32 ( 2.62)	94	6.79 ( 2.65)	-1.47 (-8.45, 5.50)	0.677	-0.06 (-0.34, 0.23)	NE
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
	TLS risk category								
	low	7	NE	9	NE	NE		NE	NE
	medium	63	5.40 ( 2.89)	64	3.45 ( 2.97)	1.95 (-5.76, 9.67)	0.618	0.08 (-0.26, 0.43)	
	high	33	8.64 ( 4.87)	27	9.53 ( 5.33)	-0.89 (-14.8,13.03)	0.899	-0.03 (-0.54, 0.48)	
	CIRS-Score								
	<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE	NE
	> 6	90	5.71 ( 2.63)	84	7.56 ( 2.71)	-1.85 (-8.97, 5.26)	0.608	-0.07 (-0.37, 0.22)	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
	< 70 mL/min	56	5.73 ( 3.50)	55	5.83 ( 3.71)	-0.10 (-8.78, 8.57)	0.981	-0.00 (-0.38, 0.37)	0.814
	>= 70 mL/min	47	5.89 ( 3.39)	43	7.52 ( 3.50)	-1.63 (-11.2, 7.90)	0.735	-0.07 (-0.48, 0.34)	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Role Functioning	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	96	5.09 ( 2.54)	97	6.39 ( 2.55)	-1.30 (-7.98, 5.39)	0.703	-0.05 (-0.33, 0.23)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	85	7.99 ( 2.64)	86	7.14 ( 2.64)	0.84 (-6.07, 7.76)	0.810	0.03 (-0.27, 0.33)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	6.63 ( 4.98)	21	1.95 ( 5.22)	4.68 (-9.17,18.53)	0.499	0.19 (-0.40, 0.78)	
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-3.76 ( 5.89)	18	1.11 ( 7.25)	-4.87 (-23.6,13.83)	0.602	-0.16 (-0.77, 0.45)	
	Del (13q)	19	18.40 ( 6.00)	28	16.22 ( 4.65)	2.19 (-11.7,16.06)	0.752	0.09 (-0.50, 0.67)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	4.61 ( 5.02)	29	7.50 ( 4.63)	-2.88 (-15.9,10.11)	0.659	-0.11 (-0.62, 0.41)	0.837
	> 3.5 mg/L	68	5.84 ( 2.91)	69	7.16 ( 2.95)	-1.32 (-9.00, 6.35)	0.734	-0.05 (-0.39, 0.28)	
ECOG Performance Status	0	46	8.13 ( 3.53)	45	5.55 ( 3.48)	2.58 (-7.01,12.16)	0.595	0.11 (-0.30, 0.52)	NE
	1	42	3.31 ( 4.13)	45	4.11 ( 3.97)	-0.80 (-11.0, 9.40)	0.877	-0.03 (-0.45, 0.39)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	1.72 ( 4.97)	19	6.41 ( 5.59)	-4.69 (-19.7,10.29)	0.531	-0.19 (-0.78, 0.41)	0.700
	Stage B	39	9.34 ( 4.27)	37	11.88 ( 4.25)	-2.54 (-13.2, 8.11)	0.637	-0.10 (-0.55, 0.35)	
	Stage C	39	6.93 ( 3.87)	44	4.69 ( 3.67)	2.23 (-8.17,12.64)	0.670	0.09 (-0.34, 0.52)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	11.26 ( 4.17)	20	14.49 ( 4.42)	-3.23 (-15.4, 8.90)	0.593	-0.16 (-0.77, 0.45)	NE
	Central and Eastern Europe	31	3.22 ( 4.14)	32	12.39 ( 4.03)	-9.17 (-20.7, 2.35)	0.117	-0.40 (-0.89, 0.10)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	32	NE	32	NE	NE		NE		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	-0.01 ( 3.21)	64	6.53 ( 3.14)	-6.54 (-15.0, 1.91)	0.128	-0.26 (-0.61, 0.09)	NE
	>=3 and <6 years	31	9.28 ( 4.11)	18	-1.09 ( 5.15)	10.37 (-2.73,23.46)	0.118	0.45 (-0.14, 1.04)	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Emotional Functioning	Age									
	< 75 years	74	7.78 ( 1.93)	63	8.02 ( 2.09)	-0.24 (-5.65, 5.17)	0.930	-0.01 (-0.35, 0.32)	0.481	
	>= 75 years	29	6.55 ( 3.95)	37	3.21 ( 3.76)	3.34 (-5.21,11.89)	0.438	0.15 (-0.34, 0.64)		
	Gender	male	75	5.03 ( 1.98)	70	5.03 ( 2.05)	-0.01 (-5.27, 5.26)	0.998	-0.00 (-0.33, 0.33)	0.305
		female	28	8.63 ( 3.23)	30	3.35 ( 3.28)	5.28 (-3.55,14.11)	0.236	0.30 (-0.22, 0.82)	
	B-Symptom Fever	yes	3	NE	8	NE	NE	NE	NE	NE
		no	100	7.27 ( 1.72)	92	5.92 ( 1.82)	1.36 (-3.29, 6.01)	0.566	0.08 (-0.21, 0.36)	
	B-Symptom Night Sweat	yes	48	7.91 ( 2.77)	45	6.05 ( 2.84)	1.86 (-4.95, 8.67)	0.589	0.10 (-0.31, 0.50)	0.919
		no	55	6.50 ( 2.29)	55	5.11 ( 2.39)	1.39 (-4.81, 7.59)	0.658	0.08 (-0.29, 0.45)	
	B-Symptom Weight Loss	yes	15	8.83 ( 5.07)	21	2.89 ( 4.39)	5.94 (-7.53,19.41)	0.377	0.29 (-0.37, 0.96)	0.422
		no	88	6.59 ( 1.81)	79	6.34 ( 1.94)	0.25 (-4.63, 5.14)	0.918	0.01 (-0.29, 0.32)	
	Any B-Symptom	yes	54	5.73 ( 2.51)	56	4.81 ( 2.43)	0.92 (-5.44, 7.28)	0.775	0.05 (-0.32, 0.42)	0.791
		no	49	7.68 ( 2.38)	44	5.52 ( 2.65)	2.16 (-4.56, 8.88)	0.525	0.13 (-0.28, 0.53)	
	Race Group 2	white	94	6.98 ( 1.76)	94	6.54 ( 1.79)	0.44 (-4.23, 5.12)	0.853	0.03 (-0.26, 0.31)	NE
		non-white	3	NE	2	NE	NE	NE	NE	
	TLS risk category	low	6	NE	9	NE	NE	NE	NE	NE
		medium	63	8.63 ( 2.11)	64	6.52 ( 2.17)	2.12 (-3.51, 7.75)	0.458	0.12 (-0.22, 0.47)	
		high	34	7.89 ( 2.73)	27	7.68 ( 3.08)	0.21 (-7.95, 8.38)	0.959	0.01 (-0.49, 0.52)	
	CIRS-Score	<= 6	12	NE	16	NE	NE	NE	NE	NE
		> 6	91	7.70 ( 1.75)	84	6.87 ( 1.82)	0.83 (-3.86, 5.53)	0.726	0.05 (-0.25, 0.35)	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	56	7.28 ( 2.44)	55	7.10 ( 2.57)	0.18 (-6.05, 6.41)	0.955	0.01 (-0.36, 0.38)	0.634	
	>= 70 mL/min	47	7.64 ( 2.44)	43	5.25 ( 2.51)	2.39 (-4.40, 9.18)	0.486	0.14 (-0.27, 0.56)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Emotional Functioning	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	
	IGVH mutational status unmutated	96	7.07 ( 1.71)	97	6.15 ( 1.73)	0.92 (-3.58, 5.42)	0.687	0.05 (-0.23, 0.34)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	
	TP53 mutation status unmutated	85	7.84 ( 1.80)	86	6.61 ( 1.80)	1.23 (-3.49, 5.95)	0.608	0.07 (-0.23, 0.37)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	9.16 ( 2.77)	21	2.36 ( 2.94)	6.80 (-1.09,14.70)	0.090	0.49 (-0.10, 1.09)	
	Trisomy 12	20	8.46 ( 3.79)	23	5.48 ( 3.75)	2.98 (-7.48,13.44)	0.568	0.17 (-0.43, 0.77)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	4.42 ( 3.48)	18	6.63 ( 4.30)	-2.21 (-13.1, 8.64)	0.683	-0.12 (-0.73, 0.48)	
	Del (13q)	20	6.03 ( 3.54)	28	9.43 ( 2.77)	-3.40 (-11.5, 4.69)	0.402	-0.22 (-0.80, 0.35)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	11.60 ( 3.16)	29	5.74 ( 2.97)	5.85 (-2.57,14.27)	0.170	0.35 (-0.17, 0.87)	0.312
	> 3.5 mg/L	68	7.93 ( 2.03)	69	7.12 ( 2.07)	0.81 (-4.45, 6.07)	0.761	0.05 (-0.29, 0.38)	
ECOG Performance Status	0	46	4.78 ( 2.07)	45	7.97 ( 2.06)	-3.19 (-8.84, 2.47)	0.266	-0.23 (-0.64, 0.19)	NE
	1	42	6.23 ( 2.91)	45	0.44 ( 2.81)	5.79 (-1.29,12.87)	0.108	0.30 (-0.12, 0.73)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	NE
	Stage B	38	10.22 ( 2.92)	37	6.32 ( 2.90)	3.90 (-3.38,11.18)	0.290	0.22 (-0.24, 0.67)	
	Stage C	40	7.69 ( 2.85)	44	9.35 ( 2.73)	-1.66 (-9.37, 6.04)	0.669	-0.09 (-0.52, 0.34)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	9.78 ( 1.98)	20	9.27 ( 2.09)	0.51 (-5.29, 6.31)	0.860	0.05 (-0.55, 0.66)	NE
	Central and Eastern Europe	30	11.26 ( 3.48)	32	7.53 ( 3.39)	3.72 (-5.95,13.40)	0.445	0.19 (-0.31, 0.69)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	33	6.57 ( 2.97)	32	4.49 ( 3.00)	2.08 (-6.20,10.36)	0.619	0.12 (-0.37, 0.61)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	59	8.45 ( 2.31)	64	5.80 ( 2.27)	2.65 (-3.34, 8.64)	0.383	0.15 (-0.21, 0.50)	NE
	>=3 and <6 years	32	NE	18	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Cognitive Functioning	Age								0.233
	< 75 years	74	-0.30 ( 1.73)	63	-0.14 ( 1.87)	-0.16 (-4.98, 4.65)	0.947	-0.01 (-0.35, 0.33)	
	>= 75 years	29	-0.15 ( 4.28)	37	-6.75 ( 3.96)	6.60 (-3.61,16.81)	0.201	0.28 (-0.21, 0.76)	
	Gender								0.588
	male	75	-1.62 ( 2.05)	70	-2.09 ( 2.11)	0.46 (-4.94, 5.87)	0.866	0.03 (-0.30, 0.35)	
	female	28	-0.19 ( 2.78)	30	-3.19 ( 2.83)	2.99 (-4.56,10.55)	0.431	0.20 (-0.32, 0.71)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	-1.14 ( 1.65)	92	-2.34 ( 1.75)	1.20 (-3.25, 5.66)	0.595	0.07 (-0.21, 0.36)	
	B-Symptom Night Sweat								0.993
	yes	48	0.22 ( 2.49)	45	-1.76 ( 2.53)	1.99 (-4.01, 7.98)	0.512	0.12 (-0.29, 0.52)	
	no	55	0.34 ( 2.44)	55	-1.60 ( 2.52)	1.95 (-4.69, 8.58)	0.562	0.10 (-0.27, 0.48)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
	no	88	-2.01 ( 1.83)	79	-1.87 ( 1.96)	-0.15 (-5.09, 4.79)	0.954	-0.01 (-0.31, 0.30)	
	Any B-Symptom								0.855
yes	54	-2.00 ( 2.20)	56	-3.15 ( 2.12)	1.15 (-4.31, 6.61)	0.677	0.07 (-0.30, 0.45)		
no	49	0.01 ( 2.63)	44	-1.99 ( 2.90)	2.00 (-5.42, 9.43)	0.593	0.11 (-0.30, 0.51)		
Race Group 2								NE	
white	94	-2.08 ( 1.72)	94	-3.39 ( 1.74)	1.30 (-3.25, 5.85)	0.573	0.08 (-0.21, 0.36)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	6	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	2.29 ( 1.93)	64	-0.03 ( 1.97)	2.32 (-2.86, 7.50)	0.377	0.15 (-0.20, 0.50)		
high	34	-2.97 ( 3.63)	27	-7.20 ( 3.96)	4.22 (-6.07,14.52)	0.415	0.20 (-0.31, 0.71)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	91	0.17 ( 1.78)	84	-1.36 ( 1.85)	1.53 (-3.25, 6.32)	0.528	0.09 (-0.21, 0.39)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.652	
< 70 mL/min	56	-3.02 ( 2.19)	55	-3.27 ( 2.32)	0.25 (-5.19, 5.69)	0.927	0.01 (-0.36, 0.39)		
>= 70 mL/min	47	-0.62 ( 2.60)	43	-2.93 ( 2.68)	2.32 (-4.96, 9.60)	0.529	0.13 (-0.28, 0.54)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Cognitive Functioning	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	96	-0.68 ( 1.71)	97	-2.33 ( 1.72)	1.65 (-2.84, 6.14)	0.469	0.10 (-0.18, 0.38)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	85	-0.77 ( 1.86)	86	-3.03 ( 1.85)	2.27 (-2.62, 7.15)	0.361	0.13 (-0.17, 0.43)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	-3.22 ( 3.21)	21	-5.58 ( 3.34)	2.36 (-6.78,11.49)	0.606	0.15 (-0.44, 0.74)	
	Trisomy 12	20	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-7.67 ( 3.90)	18	-7.03 ( 4.70)	-0.64 (-12.6,11.31)	0.914	-0.03 (-0.64, 0.57)	
	Del (13q)	20	-0.04 ( 3.18)	28	4.22 ( 2.50)	-4.26 (-11.7, 3.22)	0.257	-0.31 (-0.88, 0.27)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	3.21 ( 2.81)	29	0.12 ( 2.64)	3.09 (-4.43,10.61)	0.415	0.21 (-0.31, 0.72)	0.695
	> 3.5 mg/L	68	-0.92 ( 2.08)	69	-2.18 ( 2.11)	1.26 (-4.22, 6.74)	0.651	0.07 (-0.26, 0.41)	
ECOG Performance Status	0	46	-2.70 ( 2.05)	45	0.23 ( 2.04)	-2.93 (-8.52, 2.66)	0.300	-0.21 (-0.62, 0.20)	NE
	1	42	0.25 ( 2.95)	45	-3.72 ( 2.83)	3.97 (-3.57,11.50)	0.299	0.21 (-0.22, 0.63)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	0.12 ( 3.32)	19	-5.00 ( 3.72)	5.13 (-4.94,15.19)	0.309	0.31 (-0.29, 0.91)	0.670
	Stage B	38	2.07 ( 2.78)	37	-0.73 ( 2.76)	2.80 (-4.20, 9.81)	0.429	0.16 (-0.29, 0.62)	
	Stage C	40	-0.66 ( 2.83)	44	-0.34 ( 2.71)	-0.32 (-7.98, 7.35)	0.935	-0.02 (-0.45, 0.41)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	7.98 ( 3.49)	20	-5.91 ( 3.72)	13.89 ( 3.62,24.15)	0.009	0.83 ( 0.19, 1.46)	NE
	Central and Eastern Europe	30	-1.26 ( 3.15)	32	3.09 ( 3.07)	-4.34 (-13.1, 4.42)	0.326	-0.25 (-0.75, 0.25)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	33	3.21 ( 2.86)	32	-1.40 ( 2.88)	4.61 (-3.39,12.61)	0.255	0.28 (-0.21, 0.77)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	59	-0.72 ( 2.29)	64	-1.87 ( 2.22)	1.16 (-4.82, 7.13)	0.702	0.06 (-0.29, 0.42)	NE
	>=3 and <6 years	32	-1.74 ( 2.26)	18	1.29 ( 2.90)	-3.04 (-10.4, 4.33)	0.412	-0.24 (-0.82, 0.34)	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Social Functioning	Age								0.386
	< 75 years	74	7.47 ( 2.18)	63	5.04 ( 2.36)	2.43 (-3.72, 8.58)	0.437	0.13 (-0.21, 0.47)	
	>= 75 years	29	-0.75 ( 4.43)	37	-8.73 ( 4.06)	7.98 (-3.19,19.15)	0.159	0.32 (-0.17, 0.81)	
	Gender								0.657
	male	75	4.11 ( 2.41)	70	-0.23 ( 2.50)	4.34 (-2.11,10.79)	0.186	0.21 (-0.12, 0.53)	
	female	28	5.10 ( 4.51)	30	-2.35 ( 4.50)	7.45 (-4.96,19.87)	0.235	0.30 (-0.22, 0.82)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	5.92 ( 2.12)	92	1.40 ( 2.25)	4.52 (-1.26,10.29)	0.125	0.21 (-0.07, 0.49)	
	B-Symptom Night Sweat								0.827
	yes	48	7.22 ( 3.35)	45	3.11 ( 3.38)	4.11 (-4.19,12.41)	0.329	0.18 (-0.23, 0.59)	
	no	55	4.57 ( 2.86)	55	-0.79 ( 2.96)	5.36 (-2.45,13.18)	0.177	0.25 (-0.13, 0.62)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
no	88	4.86 ( 2.28)	79	-0.18 ( 2.45)	5.05 (-1.15,11.24)	0.110	0.23 (-0.07, 0.54)		
Any B-Symptom								0.768	
yes	54	6.17 ( 3.03)	56	1.81 ( 2.91)	4.36 (-3.34,12.06)	0.265	0.20 (-0.18, 0.57)		
no	49	5.03 ( 3.08)	44	-1.06 ( 3.38)	6.09 (-2.65,14.83)	0.170	0.27 (-0.13, 0.68)		
Race Group 2								NE	
white	94	5.43 ( 2.23)	94	0.49 ( 2.27)	4.95 (-1.05,10.94)	0.105	0.23 (-0.06, 0.51)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	6	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	5.78 ( 2.52)	64	-0.01 ( 2.58)	5.79 (-1.04,12.61)	0.096	0.28 (-0.07, 0.63)		
high	34	NE	27	NE	NE		NE		
CIRS-Score								NE	
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	91	5.07 ( 2.25)	84	1.13 ( 2.34)	3.94 (-2.14,10.02)	0.203	0.18 (-0.11, 0.48)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.842	
< 70 mL/min	56	6.71 ( 2.85)	55	3.30 ( 3.03)	3.41 (-3.95,10.76)	0.361	0.15 (-0.22, 0.53)		
>= 70 mL/min	47	5.10 ( 3.20)	43	0.53 ( 3.30)	4.57 (-4.40,13.54)	0.314	0.21 (-0.21, 0.62)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Social Functioning	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	96	5.31 ( 2.10)	97	0.58 ( 2.12)	4.73 (-0.84,10.30)	0.096	0.23 (-0.06, 0.51)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	85	6.02 ( 2.22)	86	0.40 ( 2.23)	5.62 (-0.27,11.51)	0.061	0.27 (-0.03, 0.57)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	7.76 ( 4.37)	21	-2.80 ( 4.50)	10.56 (-1.98,23.10)	0.097	0.49 (-0.10, 1.09)	
	Trisomy 12	20	4.92 ( 3.77)	23	3.08 ( 3.62)	1.84 (-8.21,11.89)	0.714	0.11 (-0.49, 0.70)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	20	NE	28	NE	NE		NE	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	4.84 ( 4.04)	29	-2.07 ( 3.73)	6.90 (-3.79,17.60)	0.202	0.33 (-0.19, 0.84)	0.444
	> 3.5 mg/L	68	6.33 ( 2.53)	69	4.26 ( 2.58)	2.06 (-4.61, 8.73)	0.542	0.10 (-0.24, 0.43)	
ECOG Performance Status	0	46	6.02 ( 2.65)	45	2.06 ( 2.65)	3.96 (-3.32,11.25)	0.283	0.22 (-0.19, 0.63)	NE
	1	42	4.26 ( 3.78)	45	-1.09 ( 3.63)	5.35 (-4.03,14.73)	0.260	0.22 (-0.20, 0.64)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	-0.02 ( 3.56)	19	-1.49 ( 4.03)	1.47 (-9.30,12.24)	0.784	0.08 (-0.52, 0.68)	0.869
	Stage B	38	6.49 ( 3.92)	37	1.23 ( 3.93)	5.26 (-4.90,15.43)	0.306	0.22 (-0.24, 0.67)	
	Stage C	40	6.12 ( 3.30)	44	3.44 ( 3.18)	2.68 (-6.25,11.60)	0.552	0.13 (-0.30, 0.55)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	30	4.32 ( 3.55)	32	7.51 ( 3.46)	-3.19 (-13.1, 6.73)	0.523	-0.16 (-0.66, 0.34)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	33	2.71 ( 3.25)	32	-4.20 ( 3.28)	6.91 (-2.21,16.03)	0.136	0.37 (-0.12, 0.86)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	59	3.51 ( 2.97)	64	1.61 ( 2.90)	1.90 (-5.85, 9.66)	0.628	0.08 (-0.27, 0.44)	NE
	>=3 and <6 years	32	6.91 ( 2.70)	18	5.35 ( 3.45)	1.56 (-6.89,10.00)	0.713	0.10 (-0.48, 0.68)	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Appetite Loss	Age								0.790
	< 75 years	74	-5.79 ( 2.15)	63	-8.71 ( 2.32)	2.93 (-3.19, 9.04)	0.346	0.16 (-0.18, 0.49)	
	>= 75 years	28	-2.76 ( 4.47)	37	-7.31 ( 4.11)	4.55 (-5.98,15.08)	0.391	0.18 (-0.31, 0.68)	
	Gender								NE
	male	74	-3.84 ( 2.05)	70	-7.33 ( 2.11)	3.49 (-2.06, 9.03)	0.216	0.20 (-0.13, 0.52)	
	female	28	NE	30	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	99	-5.39 ( 1.96)	92	-8.06 ( 2.05)	2.67 (-2.71, 8.04)	0.329	0.14 (-0.15, 0.42)	
	B-Symptom Night Sweat								0.847
	yes	47	-11.03 ( 2.54)	45	-13.89 ( 2.59)	2.87 (-3.42, 9.15)	0.368	0.16 (-0.25, 0.57)	
	no	55	-2.67 ( 2.86)	55	-6.52 ( 2.91)	3.85 (-4.03,11.72)	0.335	0.18 (-0.20, 0.55)	
	B-Symptom Weight Loss								0.905
	yes	15	-16.22 ( 3.81)	21	-20.83 ( 3.24)	4.61 (-5.46,14.69)	0.359	0.30 (-0.36, 0.97)	
	no	87	-3.77 ( 2.13)	79	-7.69 ( 2.23)	3.92 (-1.97, 9.81)	0.191	0.20 (-0.11, 0.50)	
	Any B-Symptom								0.525
	yes	53	-10.16 ( 2.37)	56	-11.88 ( 2.27)	1.72 (-4.23, 7.66)	0.569	0.10 (-0.28, 0.48)	
	no	49	-1.31 ( 3.21)	44	-6.52 ( 3.40)	5.22 (-3.94,14.37)	0.261	0.23 (-0.18, 0.64)	
	Race Group 2								NE
white	93	-5.39 ( 1.99)	94	-9.85 ( 2.00)	4.46 (-0.91, 9.83)	0.103	0.23 (-0.06, 0.52)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	62	-8.44 ( 2.34)	64	-8.55 ( 2.34)	0.11 (-6.21, 6.43)	0.972	0.01 (-0.34, 0.36)		
high	33	NE	27	NE	NE		NE		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	89	-6.48 ( 2.05)	84	-10.50 ( 2.11)	4.01 (-1.56, 9.59)	0.157	0.21 (-0.09, 0.51)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.982	
< 70 mL/min	56	-10.78 ( 2.41)	55	-13.72 ( 2.52)	2.94 (-3.35, 9.22)	0.357	0.16 (-0.21, 0.53)		
>= 70 mL/min	46	-2.40 ( 3.11)	43	-5.21 ( 3.19)	2.81 (-5.98,11.60)	0.527	0.13 (-0.28, 0.55)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Appetite Loss	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	95	-6.23 ( 1.90)	97	-9.50 ( 1.89)	3.27 (-1.81, 8.35)	0.206	0.18 (-0.11, 0.46)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	84	-8.02 ( 1.85)	86	-9.58 ( 1.84)	1.55 (-3.43, 6.53)	0.539	0.09 (-0.21, 0.39)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	NE	21	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	18	-11.52 ( 3.93)	28	-10.20 ( 3.01)	-1.32 (-10.5, 7.90)	0.774	-0.08 (-0.67, 0.51)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-4.06 ( 3.28)	29	-6.48 ( 3.18)	2.42 (-6.71,11.56)	0.597	0.14 (-0.38, 0.65)	0.913
	> 3.5 mg/L	67	-7.94 ( 2.24)	69	-10.96 ( 2.27)	3.02 (-2.93, 8.98)	0.318	0.16 (-0.18, 0.50)	
ECOG Performance Status	0	46	-2.77 ( 2.67)	45	-6.01 ( 2.66)	3.24 (-4.17,10.64)	0.388	0.18 (-0.23, 0.59)	NE
	1	41	-8.24 ( 3.06)	45	-12.13 ( 2.91)	3.89 (-3.84,11.62)	0.320	0.20 (-0.23, 0.62)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	NE
	Stage B	39	-8.32 ( 2.70)	37	-8.98 ( 2.69)	0.66 (-6.37, 7.68)	0.853	0.04 (-0.41, 0.49)	
	Stage C	38	-9.62 ( 3.32)	44	-10.41 ( 3.10)	0.79 (-8.14, 9.72)	0.861	0.04 (-0.40, 0.47)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	30	-9.21 ( 2.92)	32	-17.13 ( 2.79)	7.92 (-0.12,15.96)	0.053	0.49 (-0.01, 1.00)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	32	-3.82 ( 4.29)	32	-2.39 ( 4.19)	-1.43 (-13.4,10.50)	0.812	-0.06 (-0.55, 0.43)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	-5.87 ( 2.65)	64	-11.66 ( 2.58)	5.79 (-1.21,12.80)	0.104	0.28 (-0.07, 0.63)	NE
	>=3 and <6 years	30	NE	18	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Constipation	Age								0.860
	< 75 years	75	2.11 ( 2.07)	62	2.10 ( 2.25)	0.00 (-5.86, 5.87)	0.999	0.00 (-0.34, 0.34)	
	>= 75 years	29	3.89 ( 4.12)	37	4.89 ( 3.83)	-1.00 (-10.6, 8.63)	0.837	-0.04 (-0.53, 0.44)	
	Gender								0.789
	male	76	-0.02 ( 2.00)	69	0.19 ( 2.07)	-0.21 (-5.63, 5.22)	0.939	-0.01 (-0.34, 0.31)	
	female	28	-4.77 ( 4.19)	30	-2.86 ( 4.15)	-1.92 (-13.4, 9.58)	0.740	-0.08 (-0.60, 0.43)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	101	-0.67 ( 1.88)	91	-0.78 ( 1.99)	0.11 (-5.03, 5.26)	0.966	0.01 (-0.28, 0.29)	
	B-Symptom Night Sweat								0.733
	yes	48	1.54 ( 2.52)	45	1.46 ( 2.58)	0.09 (-6.30, 6.47)	0.978	0.00 (-0.40, 0.41)	
	no	56	-1.14 ( 2.91)	54	0.53 ( 3.00)	-1.67 (-9.66, 6.32)	0.679	-0.08 (-0.45, 0.30)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
	no	89	-0.40 ( 2.03)	78	-2.17 ( 2.17)	1.77 (-3.80, 7.35)	0.531	0.09 (-0.21, 0.40)	
Any B-Symptom								0.608	
yes	54	3.53 ( 2.38)	56	3.13 ( 2.30)	0.40 (-5.76, 6.56)	0.898	0.02 (-0.35, 0.40)		
no	50	-2.60 ( 3.05)	43	-0.25 ( 3.35)	-2.35 (-11.0, 6.34)	0.592	-0.11 (-0.52, 0.30)		
Race Group 2								NE	
white	95	1.48 ( 1.99)	94	1.00 ( 2.01)	0.48 (-4.87, 5.83)	0.859	0.02 (-0.26, 0.31)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	0.24 ( 2.55)	63	4.70 ( 2.55)	-4.46 (-11.4, 2.47)	0.205	-0.22 (-0.57, 0.13)		
high	34	-5.17 ( 3.02)	27	-8.02 ( 3.41)	2.85 (-6.20, 11.89)	0.531	0.16 (-0.35, 0.67)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	15	NE	NE		NE		
> 6	91	-0.85 ( 2.12)	84	0.19 ( 2.20)	-1.04 (-6.81, 4.74)	0.724	-0.05 (-0.35, 0.25)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.533	
< 70 mL/min	57	-0.90 ( 2.66)	54	-1.94 ( 2.78)	1.05 (-6.01, 8.10)	0.769	0.05 (-0.32, 0.42)		
>= 70 mL/min	47	0.37 ( 2.71)	43	2.58 ( 2.77)	-2.21 (-9.78, 5.36)	0.564	-0.12 (-0.53, 0.29)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Constipation	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	97	-0.76 ( 1.92)	96	-0.83 ( 1.93)	0.07 (-5.05, 5.19)	0.979	0.00 (-0.28, 0.29)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	86	-2.41 ( 1.95)	85	-2.74 ( 1.95)	0.33 (-4.85, 5.51)	0.901	0.02 (-0.28, 0.32)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	NE	21	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	20	-2.41 ( 4.80)	27	2.21 ( 3.84)	-4.62 (-16.6, 7.36)	0.441	-0.22 (-0.80, 0.36)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-3.06 ( 3.86)	29	-3.16 ( 3.70)	0.11 (-10.4,10.66)	0.984	0.01 (-0.51, 0.52)	0.714
	> 3.5 mg/L	69	-0.83 ( 2.19)	68	1.27 ( 2.24)	-2.11 (-7.86, 3.65)	0.471	-0.11 (-0.45, 0.22)	
ECOG Performance Status	0	47	-1.73 ( 2.18)	45	0.62 ( 2.17)	-2.35 (-8.27, 3.57)	0.432	-0.16 (-0.57, 0.25)	NE
	1	42	1.63 ( 3.36)	44	-0.29 ( 3.22)	1.92 (-6.73,10.56)	0.661	0.09 (-0.33, 0.51)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	NE
	Stage B	39	-3.16 ( 2.92)	37	1.78 ( 2.94)	-4.93 (-12.5, 2.63)	0.198	-0.27 (-0.72, 0.18)	
	Stage C	40	2.22 ( 3.09)	43	4.85 ( 2.97)	-2.63 (-11.1, 5.81)	0.538	-0.13 (-0.56, 0.30)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	31	2.12 ( 3.83)	32	-1.86 ( 3.70)	3.98 (-6.63,14.59)	0.457	0.19 (-0.31, 0.68)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	33	-1.37 ( 2.96)	31	4.95 ( 2.98)	-6.32 (-14.6, 1.98)	0.134	-0.37 (-0.87, 0.12)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	0.51 ( 2.47)	63	1.55 ( 2.41)	-1.04 (-7.53, 5.45)	0.752	-0.05 (-0.41, 0.30)	NE
	>=3 and <6 years	32	NE	18	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Diarrhoea	Age								0.173
	< 75 years	74	1.94 ( 1.87)	62	0.36 ( 2.04)	1.58 (-3.78, 6.94)	0.561	0.10 (-0.24, 0.44)	
	>= 75 years	29	-4.47 ( 2.66)	37	-0.17 ( 2.41)	-4.30 (-11.0, 2.40)	0.205	-0.29 (-0.78, 0.20)	
	Gender								0.334
	male	75	-1.59 ( 1.79)	69	-0.08 ( 1.86)	-1.50 (-6.39, 3.39)	0.545	-0.10 (-0.42, 0.23)	
	female	28	3.91 ( 2.96)	30	0.82 ( 2.94)	3.09 (-5.02,11.20)	0.449	0.19 (-0.32, 0.71)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	-0.44 ( 1.54)	91	-0.54 ( 1.62)	0.10 (-4.14, 4.35)	0.963	0.01 (-0.28, 0.29)	
	B-Symptom Night Sweat								0.736
	yes	48	5.96 ( 2.51)	44	7.26 ( 2.59)	-1.30 (-7.86, 5.26)	0.695	-0.07 (-0.48, 0.33)	
	no	55	-2.18 ( 1.72)	55	-2.25 ( 1.76)	0.08 (-4.65, 4.80)	0.975	0.01 (-0.37, 0.38)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
	no	88	0.34 ( 1.68)	78	0.97 ( 1.79)	-0.62 (-5.33, 4.08)	0.793	-0.04 (-0.34, 0.27)	
	Any B-Symptom								0.548
	yes	54	2.05 ( 2.37)	55	1.32 ( 2.31)	0.73 (-5.50, 6.96)	0.817	0.04 (-0.33, 0.42)	
	no	49	-2.20 ( 1.90)	44	-0.43 ( 2.03)	-1.77 (-7.19, 3.64)	0.518	-0.13 (-0.54, 0.28)	
	Race Group 2								NE
white	94	0.43 ( 1.64)	94	-0.82 ( 1.65)	1.25 (-3.20, 5.71)	0.580	0.08 (-0.21, 0.36)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	6	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	-1.14 ( 2.04)	63	-1.32 ( 2.05)	0.18 (-5.40, 5.76)	0.949	0.01 (-0.34, 0.36)		
high	34	1.94 ( 2.95)	27	0.31 ( 3.27)	1.63 (-6.99,10.25)	0.706	0.09 (-0.41, 0.60)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	91	0.26 ( 1.72)	83	0.24 ( 1.80)	0.02 (-4.74, 4.78)	0.995	0.00 (-0.30, 0.30)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.162	
< 70 mL/min	56	-1.75 ( 1.88)	55	-4.38 ( 1.93)	2.63 (-2.40, 7.67)	0.303	0.18 (-0.19, 0.56)		
>= 70 mL/min	47	2.35 ( 2.70)	42	6.19 ( 2.81)	-3.83 (-11.5, 3.82)	0.323	-0.21 (-0.62, 0.21)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Diarrhoea	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	96	0.35 ( 1.62)	96	0.19 ( 1.63)	0.16 (-4.23, 4.54)	0.944	0.01 (-0.27, 0.29)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	85	0.67 ( 1.77)	85	0.79 ( 1.76)	-0.12 (-4.90, 4.67)	0.961	-0.01 (-0.31, 0.29)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	-0.63 ( 3.09)	21	1.60 ( 3.26)	-2.23 (-11.1, 6.68)	0.617	-0.15 (-0.73, 0.44)	
	Trisomy 12	20	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	17	NE	NE		NE	
	Del (13q)	20	-1.44 ( 3.80)	28	-6.03 ( 3.12)	4.58 (-5.16,14.33)	0.348	0.27 (-0.31, 0.85)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	1.11 ( 3.33)	29	1.19 ( 3.15)	-0.08 (-9.07, 8.91)	0.986	-0.00 (-0.52, 0.51)	0.992
	> 3.5 mg/L	68	-1.22 ( 1.86)	68	-1.19 ( 1.87)	-0.03 (-5.11, 5.05)	0.991	-0.00 (-0.34, 0.33)	
ECOG Performance Status	0	46	-0.51 ( 2.19)	45	-2.11 ( 2.19)	1.60 (-4.47, 7.66)	0.603	0.11 (-0.30, 0.52)	NE
	1	42	-2.12 ( 2.77)	45	1.33 ( 2.65)	-3.46 (-10.7, 3.76)	0.344	-0.19 (-0.61, 0.23)	
	>=2	15	NE	9	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	NE
	Stage B	38	0.18 ( 2.32)	36	0.45 ( 2.34)	-0.26 (-6.45, 5.92)	0.932	-0.02 (-0.47, 0.44)	
	Stage C	40	-2.34 ( 2.45)	44	-3.35 ( 2.34)	1.01 (-5.65, 7.67)	0.764	0.06 (-0.36, 0.49)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	30	-2.22 ( 2.10)	32	-6.88 ( 2.03)	4.66 (-1.16,10.48)	0.115	0.40 (-0.10, 0.90)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
	Western Europe	33	-2.18 ( 2.64)	31	-0.83 ( 2.70)	-1.35 (-8.83, 6.13)	0.720	-0.09 (-0.58, 0.40)	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	59	-1.11 ( 2.07)	64	0.95 ( 2.00)	-2.06 (-7.56, 3.44)	0.460	-0.13 (-0.48, 0.23)	NE
	>=3 and <6 years	32	3.23 ( 2.50)	18	-1.67 ( 3.24)	4.90 (-3.23,13.02)	0.232	0.34 (-0.24, 0.93)	
	>= 6 years	12	NE	17	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Dyspnoea	Age								0.082	
	< 75 years	75	-7.86 ( 2.54)	63	-9.70 ( 2.75)	1.84 (-5.35, 9.04)	0.613	0.08 (-0.25, 0.42)		
	>= 75 years	28	-18.21 ( 5.36)	36	-7.10 ( 4.98)	-11.11 (-24.1, 1.86)	0.092	-0.38 (-0.87, 0.12)		
	Gender								0.156	
	male	75	-8.41 ( 2.80)	70	-4.18 ( 2.88)	-4.23 (-11.7, 3.28)	0.268	-0.17 (-0.50, 0.15)		
	female	28	-8.96 ( 4.12)	29	-14.45 ( 4.18)	5.49 (-5.92,16.91)	0.340	0.24 (-0.28, 0.77)		
	B-Symptom Fever									NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE		
	no	100	-9.63 ( 2.34)	91	-7.48 ( 2.47)	-2.15 (-8.53, 4.23)	0.507	-0.09 (-0.38, 0.19)		
	B-Symptom Night Sweat									0.893
	yes	48	-14.11 ( 3.26)	45	-13.22 ( 3.31)	-0.89 (-8.92, 7.13)	0.826	-0.04 (-0.45, 0.37)		
	no	55	-7.05 ( 3.31)	54	-5.34 ( 3.42)	-1.71 (-10.8, 7.37)	0.709	-0.07 (-0.44, 0.31)		
	B-Symptom Weight Loss									NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE		
no	88	-7.29 ( 2.59)	78	-4.94 ( 2.76)	-2.35 (-9.40, 4.70)	0.511	-0.10 (-0.40, 0.21)			
Any B-Symptom									0.825	
yes	54	-14.51 ( 2.91)	56	-13.77 ( 2.81)	-0.74 (-8.15, 6.67)	0.844	-0.03 (-0.41, 0.34)			
no	49	-4.40 ( 3.59)	43	-2.25 ( 3.92)	-2.15 (-12.4, 8.10)	0.678	-0.08 (-0.49, 0.33)			
Race Group 2									NE	
white	94	-8.67 ( 2.41)	93	-7.63 ( 2.45)	-1.04 (-7.53, 5.44)	0.751	-0.04 (-0.33, 0.24)			
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE			
TLS risk category									NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE			
medium	63	-9.51 ( 2.72)	63	-5.25 ( 2.79)	-4.26 (-11.6, 3.10)	0.254	-0.19 (-0.54, 0.16)			
high	33	-13.11 ( 3.62)	27	-15.57 ( 3.96)	2.46 (-7.95,12.87)	0.638	0.12 (-0.39, 0.63)			
CIRS-Score									NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE			
> 6	90	-10.51 ( 2.31)	83	-9.52 ( 2.40)	-0.99 (-7.27, 5.29)	0.757	-0.04 (-0.34, 0.25)			
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									0.464	
< 70 mL/min	56	-10.87 ( 3.42)	55	-7.10 ( 3.59)	-3.77 (-12.7, 5.12)	0.403	-0.14 (-0.52, 0.23)			
>= 70 mL/min	47	-8.91 ( 3.24)	42	-9.85 ( 3.36)	0.94 (-8.18,10.05)	0.839	0.04 (-0.37, 0.46)			

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Dyspnoea	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	96	-8.31 ( 2.32)	96	-7.84 ( 2.34)	-0.47 (-6.66, 5.73)	0.882	-0.02 (-0.30, 0.26)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	85	-10.43 ( 2.44)	85	-8.62 ( 2.44)	-1.81 (-8.29, 4.68)	0.583	-0.08 (-0.38, 0.22)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	NE	21	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	21	NE	22	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	19	-6.72 ( 5.36)	28	-12.13 ( 4.18)	5.41 (-7.18,17.99)	0.391	0.23 (-0.35, 0.82)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-9.97 ( 4.07)	29	-10.44 ( 3.80)	0.47 (-10.3,11.29)	0.931	0.02 (-0.49, 0.54)	0.525
	> 3.5 mg/L	68	-13.74 ( 2.62)	68	-10.11 ( 2.67)	-3.62 (-10.5, 3.30)	0.303	-0.17 (-0.50, 0.17)	
ECOG Performance Status	0	46	-6.38 ( 3.25)	45	-8.46 ( 3.23)	2.07 (-6.86,11.01)	0.646	0.09 (-0.32, 0.51)	NE
	1	42	-12.60 ( 3.73)	44	-7.24 ( 3.61)	-5.35 (-14.6, 3.94)	0.255	-0.22 (-0.64, 0.20)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	-3.11 ( 4.96)	19	-8.96 ( 5.60)	5.85 (-8.98,20.68)	0.430	0.23 (-0.37, 0.83)	0.490
	Stage B	39	-15.07 ( 3.62)	37	-10.78 ( 3.59)	-4.29 (-13.3, 4.74)	0.348	-0.19 (-0.64, 0.26)	
	Stage C	39	-7.71 ( 3.66)	43	-7.60 ( 3.52)	-0.11 (-10.1, 9.85)	0.983	-0.00 (-0.44, 0.43)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	-20.51 ( 4.60)	20	-15.29 ( 4.87)	-5.21 (-18.7, 8.31)	0.440	-0.24 (-0.84, 0.37)	NE
	Central and Eastern Europe	31	-4.13 ( 4.06)	32	-3.65 ( 3.96)	-0.47 (-11.8,10.88)	0.934	-0.02 (-0.51, 0.47)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
	Western Europe	32	-10.97 ( 3.65)	31	-8.10 ( 3.65)	-2.87 (-13.1, 7.32)	0.576	-0.14 (-0.63, 0.36)	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	-11.31 ( 2.96)	64	-8.22 ( 2.89)	-3.09 (-10.9, 4.74)	0.436	-0.13 (-0.49, 0.22)	NE
	>=3 and <6 years	31	-1.50 ( 4.41)	18	-7.02 ( 5.55)	5.53 (-8.40,19.45)	0.429	0.22 (-0.36, 0.81)	
	>= 6 years	12	NE	17	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Fatigue	Age								
	< 75 years	75	-10.29 ( 2.26)	63	-13.51 ( 2.45)	3.22 (-3.16, 9.60)	0.320	0.16 (-0.17, 0.50)	0.428
	>= 75 years	28	-7.67 ( 5.21)	37	-5.91 ( 4.97)	-1.76 (-12.5, 9.01)	0.745	-0.06 (-0.55, 0.43)	
	Gender								
	male	75	-8.89 ( 2.38)	70	-10.49 ( 2.45)	1.60 (-4.70, 7.89)	0.617	0.08 (-0.25, 0.40)	0.817
	female	28	-10.55 ( 4.43)	30	-10.55 ( 4.47)	0.00 (-12.3,12.27)	1.000	0.00 (-0.51, 0.52)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
	no	100	-10.76 ( 2.05)	92	-11.81 ( 2.16)	1.05 (-4.49, 6.59)	0.709	0.05 (-0.23, 0.33)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	-9.94 ( 3.27)	45	-10.93 ( 3.31)	0.98 (-6.99, 8.96)	0.807	0.04 (-0.36, 0.45)	0.902
	no	55	-6.90 ( 2.83)	55	-8.57 ( 2.92)	1.67 (-6.02, 9.36)	0.668	0.08 (-0.30, 0.45)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	-16.73 ( 6.03)	21	-17.38 ( 5.18)	0.66 (-15.1,16.45)	0.933	0.03 (-0.64, 0.69)	0.891
	no	88	-9.58 ( 2.20)	79	-11.38 ( 2.34)	1.80 (-4.13, 7.73)	0.549	0.09 (-0.22, 0.39)	
	Any B-Symptom								
	yes	54	-11.92 ( 2.95)	56	-11.71 ( 2.82)	-0.22 (-7.59, 7.16)	0.954	-0.01 (-0.38, 0.36)	0.515
no	49	-6.25 ( 2.98)	44	-9.71 ( 3.26)	3.46 (-4.95,11.87)	0.416	0.16 (-0.25, 0.57)		
Race Group 2									
white	94	-10.41 ( 2.14)	94	-11.79 ( 2.17)	1.38 (-4.32, 7.08)	0.634	0.07 (-0.22, 0.35)	NE	
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category									
low	7	NE	9	NE	NE		NE	NE	
medium	63	-11.39 ( 2.45)	64	-10.41 ( 2.51)	-0.98 (-7.56, 5.60)	0.770	-0.05 (-0.40, 0.30)		
high	33	-12.86 ( 4.06)	27	-12.73 ( 4.44)	-0.13 (-11.8,11.55)	0.982	-0.01 (-0.51, 0.50)		
CIRS-Score									
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE	NE	
> 6	90	-10.50 ( 2.22)	84	-11.93 ( 2.29)	1.43 (-4.56, 7.42)	0.639	0.07 (-0.23, 0.36)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	56	-13.37 ( 2.76)	55	-14.79 ( 2.93)	1.42 (-5.54, 8.38)	0.687	0.07 (-0.31, 0.44)	0.944	
>= 70 mL/min	47	-8.82 ( 3.16)	43	-9.84 ( 3.26)	1.02 (-7.82, 9.86)	0.819	0.05 (-0.37, 0.46)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMean (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Fatigue	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	96	-10.23 ( 2.12)	97	-12.00 ( 2.13)	1.77 (-3.83, 7.37)	0.534	0.08 (-0.20, 0.37)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	85	-11.38 ( 2.21)	86	-13.03 ( 2.21)	1.65 (-4.19, 7.49)	0.579	0.08 (-0.22, 0.38)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	-9.25 ( 3.64)	21	-9.63 ( 3.80)	0.37 (-9.95,10.70)	0.942	0.02 (-0.56, 0.61)	
	Trisomy 12	21	-13.96 ( 4.42)	23	-8.82 ( 4.33)	-5.13 (-17.2, 6.89)	0.393	-0.25 (-0.84, 0.35)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-9.48 ( 4.34)	18	-15.89 ( 5.28)	6.42 (-7.01,19.84)	0.340	0.29 (-0.32, 0.90)	
	Del (13q)	19	-15.38 ( 4.93)	28	-15.29 ( 3.83)	-0.09 (-11.4,11.21)	0.987	-0.00 (-0.59, 0.58)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-8.70 ( 3.71)	29	-15.41 ( 3.42)	6.72 (-2.94,16.37)	0.169	0.35 (-0.17, 0.86)	0.156
	> 3.5 mg/L	68	-11.30 ( 2.57)	69	-9.63 ( 2.61)	-1.68 (-8.45, 5.10)	0.626	-0.08 (-0.41, 0.26)	
ECOG Performance Status	0	46	-5.99 ( 2.66)	45	-11.36 ( 2.63)	5.37 (-1.90,12.64)	0.146	0.30 (-0.11, 0.71)	NE
	1	42	-12.78 ( 3.53)	45	-11.72 ( 3.36)	-1.06 (-9.49, 7.36)	0.803	-0.05 (-0.47, 0.37)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	-6.31 ( 3.87)	19	-5.88 ( 4.38)	-0.43 (-12.0,11.18)	0.941	-0.02 (-0.62, 0.57)	0.269
	Stage B	39	-11.38 ( 3.42)	37	-18.10 ( 3.39)	6.72 (-1.80,15.24)	0.121	0.32 (-0.14, 0.77)	
	Stage C	39	-13.92 ( 3.61)	44	-10.47 ( 3.43)	-3.45 (-13.1, 6.23)	0.480	-0.15 (-0.58, 0.28)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	-17.35 ( 4.28)	20	-14.42 ( 4.51)	-2.93 (-15.5, 9.63)	0.639	-0.14 (-0.75, 0.46)	NE
	Central and Eastern Europe	31	-9.34 ( 3.35)	32	-16.74 ( 3.27)	7.41 (-1.93,16.74)	0.118	0.39 (-0.11, 0.89)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	32	-8.73 ( 3.77)	32	-7.60 ( 3.74)	-1.13 (-11.6, 9.30)	0.829	-0.05 (-0.54, 0.44)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	-7.19 ( 2.56)	64	-10.09 ( 2.51)	2.91 (-3.76, 9.58)	0.390	0.14 (-0.21, 0.50)	NE
	>=3 and <6 years	31	-14.28 ( 3.90)	18	-18.19 ( 4.94)	3.91 (-8.05,15.87)	0.514	0.18 (-0.40, 0.76)	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMean in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Financial Difficulties	Age								
	< 75 years	74	-4.49 ( 2.19)	61	-0.21 ( 2.39)	-4.28 (-10.5, 1.97)	0.178	-0.23 (-0.57, 0.11)	NE
	>= 75 years	28	NE	37	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	75	-2.75 ( 1.99)	68	1.00 ( 2.05)	-3.75 (-9.10, 1.60)	0.169	-0.22 (-0.55, 0.11)	NE
	female	27	NE	30	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	7	NE	NE		NE	NE
	no	99	-3.21 ( 1.70)	91	0.09 ( 1.78)	-3.30 (-7.95, 1.36)	0.164	-0.19 (-0.48, 0.09)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	-3.05 ( 2.76)	44	1.07 ( 2.83)	-4.12 (-11.3, 3.07)	0.259	-0.22 (-0.63, 0.20)	NE
	no	54	NE	54	NE	NE		NE	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	NE
	no	87	-2.63 ( 1.85)	77	0.86 ( 1.97)	-3.48 (-8.54, 1.57)	0.176	-0.20 (-0.51, 0.11)	
	Any B-Symptom								
	yes	54	-4.65 ( 2.53)	54	1.68 ( 2.47)	-6.32 (-12.9, 0.27)	0.060	-0.34 (-0.72, 0.04)	0.288
	no	48	-2.14 ( 2.21)	44	-0.70 ( 2.35)	-1.44 (-7.72, 4.84)	0.650	-0.09 (-0.50, 0.32)	
	Race Group 2								
white	93	-3.16 ( 1.84)	93	1.57 ( 1.85)	-4.73 (-9.67, 0.22)	0.061	-0.26 (-0.55, 0.02)	NE	
non-white	3	NE	1	NE	NE		NE		
TLS risk category									
low	6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
medium	62	-3.29 ( 2.12)	62	4.47 ( 2.13)	-7.76 (-13.5,-2.01)	0.009	-0.46 (-0.82,-0.10)		
high	34	NE	27	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	12	NE	15	NE	NE		NE	NE	
> 6	90	-2.49 ( 1.84)	83	1.46 ( 1.91)	-3.95 (-8.96, 1.06)	0.122	-0.23 (-0.52, 0.07)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	55	-1.22 ( 2.02)	54	-0.78 ( 2.10)	-0.45 (-5.70, 4.81)	0.867	-0.03 (-0.40, 0.35)	0.112	
>= 70 mL/min	47	-4.12 ( 2.75)	42	3.79 ( 2.83)	-7.91 (-15.6,-0.20)	0.044	-0.42 (-0.84, 0.00)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value	
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)					
Financial Difficulties	IGVH mutational status	mutated	4	NE	3	NE			NE	
		unmutated	95	-3.33 ( 1.80)	95	1.56 ( 1.81)	-4.89 (-9.69,-0.10)	0.046	-0.28 (-0.56, 0.01)	
	TP53 mutation status	mutated	18	NE	14	NE			NE	
		unmutated	84	-4.80 ( 1.80)	84	1.28 ( 1.80)	-6.08 (-10.9,-1.28)	0.013	-0.37 (-0.67,-0.06)	
	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE			NE	
		Del (11q)	24	NE	20	NE			NE	
		Trisomy 12	20	NE	23	NE			NE	
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	17	NE			NE	
		Del (13q)	19	NE	28	NE			NE	
	Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-0.39 ( 3.62)	28	-2.57 ( 3.43)	2.17 (-7.51,11.85)	0.655	0.11 (-0.41, 0.63)	0.121
		> 3.5 mg/L	67	-4.53 ( 2.02)	68	1.90 ( 2.03)	-6.43 (-11.8,-1.04)	0.020	-0.38 (-0.72,-0.04)	
	ECOG Performance Status	0	45	-1.06 ( 1.96)	45	0.24 ( 1.90)	-1.30 (-6.55, 3.94)	0.624	-0.10 (-0.51, 0.31)	NE
		1	42	0.11 ( 2.89)	43	7.28 ( 2.81)	-7.16 (-14.7, 0.41)	0.064	-0.38 (-0.81, 0.05)	
		>=2	15	NE	10	NE			NE	
	Binet Stage	Stage A	25	NE	18	NE			NE	
		Stage B	38	NE	36	NE			NE	
		Stage C	39	-7.17 ( 2.42)	44	1.14 ( 2.28)	-8.31 (-14.8,-1.83)	0.013	-0.54 (-0.98,-0.11)	
	Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE			NE	
		Central and Eastern Europe	30	-11.07 ( 3.84)	30	-1.54 ( 3.85)	-9.53 (-20.4, 1.36)	0.085	-0.45 (-0.96, 0.07)	
		Latin America	8	NE	7	NE			NE	
US/Canada/Central America		9	NE	9	NE			NE		
Western Europe	33	NE	32	NE			NE			
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	59	-4.10 ( 2.45)	63	0.11 ( 2.39)	-4.22 (-10.7, 2.24)	0.199	-0.22 (-0.58, 0.13)	NE	
	>=3 and <6 years	31	NE	18	NE			NE		
	>= 6 years	12	NE	17	NE			NE		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMean (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Insomnia	Age								0.110
	< 75 years	75	-8.70 ( 2.65)	63	-12.14 ( 2.88)	3.44 (-3.94,10.82)	0.358	0.15 (-0.19, 0.49)	
	>= 75 years	28	-20.30 ( 5.11)	37	-12.42 ( 4.66)	-7.88 (-19.9, 4.14)	0.195	-0.28 (-0.77, 0.21)	
	Gender								0.867
	male	75	-9.10 ( 2.79)	70	-8.94 ( 2.88)	-0.16 (-7.54, 7.21)	0.965	-0.01 (-0.33, 0.32)	
	female	28	-10.00 ( 4.37)	30	-8.66 ( 4.53)	-1.34 (-13.2,10.51)	0.822	-0.05 (-0.57, 0.46)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	100	-10.28 ( 2.42)	92	-10.66 ( 2.56)	0.38 (-6.13, 6.88)	0.909	0.02 (-0.27, 0.30)	
	B-Symptom Night Sweat								0.269
	yes	48	-10.98 ( 4.06)	45	-15.03 ( 4.17)	4.05 (-5.75,13.85)	0.414	0.14 (-0.26, 0.55)	
	no	55	-9.65 ( 3.12)	55	-6.49 ( 3.26)	-3.17 (-11.6, 5.29)	0.460	-0.13 (-0.51, 0.24)	
	B-Symptom Weight Loss								0.699
	yes	15	-11.25 ( 5.55)	21	-13.86 ( 4.77)	2.61 (-11.9,17.12)	0.717	0.12 (-0.55, 0.78)	
	no	88	-9.70 ( 2.68)	79	-9.21 ( 2.88)	-0.49 (-7.73, 6.75)	0.894	-0.02 (-0.32, 0.28)	
	Any B-Symptom								0.185
yes	54	-10.79 ( 3.46)	56	-14.88 ( 3.33)	4.09 (-4.47,12.66)	0.346	0.16 (-0.21, 0.54)		
no	49	-9.49 ( 3.47)	44	-4.86 ( 3.83)	-4.63 (-14.5, 5.20)	0.352	-0.19 (-0.59, 0.22)		
Race Group 2								NE	
white	94	-8.20 ( 2.45)	94	-9.56 ( 2.49)	1.37 (-5.13, 7.87)	0.678	0.06 (-0.23, 0.34)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	-12.47 ( 3.10)	64	-9.59 ( 3.18)	-2.88 (-11.2, 5.44)	0.495	-0.11 (-0.46, 0.23)		
high	33	-16.40 ( 3.59)	27	-14.03 ( 3.93)	-2.37 (-12.8, 8.05)	0.651	-0.11 (-0.62, 0.40)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	90	-12.86 ( 2.51)	84	-14.04 ( 2.60)	1.19 (-5.48, 7.86)	0.726	0.05 (-0.25, 0.35)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.116	
< 70 mL/min	56	-11.52 ( 3.54)	55	-6.39 ( 3.74)	-5.13 (-14.5, 4.21)	0.279	-0.19 (-0.56, 0.19)		
>= 70 mL/min	47	-10.89 ( 3.28)	43	-16.09 ( 3.39)	5.20 (-3.90,14.31)	0.260	0.23 (-0.18, 0.65)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMean in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Insomnia	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	96	-11.55 ( 2.49)	97	-10.79 ( 2.50)	-0.76 (-7.26, 5.75)	0.818	-0.03 (-0.31, 0.25)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	85	-12.27 ( 2.69)	86	-11.32 ( 2.69)	-0.95 (-7.96, 6.07)	0.791	-0.04 (-0.34, 0.26)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	-8.72 ( 4.88)	21	-3.79 ( 5.05)	-4.92 (-18.9, 9.06)	0.482	-0.21 (-0.79, 0.38)	
	Trisomy 12	21	-20.96 ( 6.15)	23	-6.17 ( 6.05)	-14.78 (-31.7, 2.12)	0.085	-0.51 (-1.11, 0.09)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	-12.40 ( 4.84)	18	-13.99 ( 5.87)	1.59 (-12.3,15.48)	0.818	0.06 (-0.54, 0.67)	
	Del (13q)	19	-17.17 ( 4.98)	28	-17.25 ( 3.90)	0.08 (-11.7,11.83)	0.989	0.00 (-0.58, 0.59)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-11.38 ( 4.47)	29	-12.57 ( 4.10)	1.19 (-10.4,12.79)	0.838	0.05 (-0.46, 0.57)	0.469
	> 3.5 mg/L	68	-15.99 ( 2.80)	69	-12.21 ( 2.87)	-3.78 (-11.0, 3.45)	0.303	-0.16 (-0.50, 0.18)	
ECOG Performance Status	0	46	-5.95 ( 3.38)	45	-7.06 ( 3.36)	1.11 (-8.14,10.36)	0.813	0.05 (-0.36, 0.46)	NE
	1	42	-14.74 ( 4.05)	45	-10.06 ( 3.89)	-4.68 (-14.1, 4.73)	0.325	-0.18 (-0.60, 0.24)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	-6.25 ( 4.33)	19	-13.46 ( 4.90)	7.22 (-5.67,20.10)	0.264	0.33 (-0.27, 0.93)	0.504
	Stage B	39	-14.69 ( 4.38)	37	-13.98 ( 4.39)	-0.71 (-11.7,10.32)	0.899	-0.03 (-0.48, 0.42)	
	Stage C	39	-12.97 ( 3.82)	44	-11.04 ( 3.63)	-1.93 (-12.1, 8.26)	0.707	-0.08 (-0.51, 0.35)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	31	-11.32 ( 4.26)	32	-8.37 ( 4.17)	-2.95 (-14.8, 8.94)	0.622	-0.12 (-0.62, 0.37)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	32	-15.15 ( 4.32)	32	-10.91 ( 4.25)	-4.24 (-16.1, 7.65)	0.479	-0.17 (-0.66, 0.32)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	-11.48 ( 3.18)	64	-7.50 ( 3.11)	-3.99 (-12.3, 4.30)	0.343	-0.16 (-0.51, 0.19)	NE
	>=3 and <6 years	31	-5.01 ( 4.90)	18	-16.12 ( 6.20)	11.11 (-3.83,26.06)	0.141	0.41 (-0.18, 0.99)	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Nausea And Vomiting	Age								
	< 75 years	75	-1.57 ( 0.88)	63	-1.38 ( 0.96)	-0.19 (-2.67, 2.28)	0.877	-0.03 (-0.36, 0.31)	NE
	>= 75 years	28	NE	37	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	75	0.09 ( 1.01)	70	0.66 ( 1.04)	-0.57 (-3.32, 2.18)	0.684	-0.07 (-0.39, 0.26)	NE
	female	28	NE	30	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
	no	100	-2.21 ( 1.02)	92	-0.32 ( 1.07)	-1.90 (-4.73, 0.94)	0.189	-0.18 (-0.47, 0.10)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	-1.01 ( 1.54)	45	1.25 ( 1.58)	-2.27 (-6.37, 1.83)	0.275	-0.21 (-0.62, 0.20)	0.912
	no	55	-2.73 ( 1.37)	55	-0.77 ( 1.39)	-1.96 (-5.77, 1.85)	0.311	-0.19 (-0.56, 0.18)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	NE
	no	88	-1.73 ( 0.93)	79	-0.48 ( 0.99)	-1.25 (-3.83, 1.32)	0.339	-0.14 (-0.45, 0.16)	
	Any B-Symptom								
	yes	54	-2.21 ( 1.70)	56	0.55 ( 1.66)	-2.76 (-7.32, 1.79)	0.232	-0.22 (-0.60, 0.15)	0.633
	no	49	-2.24 ( 0.99)	44	-0.78 ( 1.07)	-1.47 (-4.30, 1.36)	0.306	-0.21 (-0.62, 0.20)	
	Race Group 2								
white	94	-1.91 ( 1.07)	94	0.35 ( 1.08)	-2.25 (-5.18, 0.67)	0.130	-0.22 (-0.50, 0.07)	NE	
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category									
low	7	NE	9	NE	NE		NE	NE	
medium	63	-3.06 ( 1.44)	64	0.08 ( 1.44)	-3.14 (-7.07, 0.79)	0.117	-0.27 (-0.62, 0.08)		
high	33	NE	27	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE	NE	
> 6	90	-2.50 ( 1.11)	84	-0.47 ( 1.15)	-2.04 (-5.11, 1.04)	0.193	-0.19 (-0.49, 0.11)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	56	-4.17 ( 1.06)	55	-2.56 ( 1.10)	-1.62 (-4.48, 1.24)	0.265	-0.20 (-0.57, 0.17)	0.670	
>= 70 mL/min	47	1.15 ( 1.36)	43	1.74 ( 1.40)	-0.59 (-4.41, 3.23)	0.759	-0.06 (-0.48, 0.35)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Nausea And Vomiting	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	
	IGVH mutational status unmutated	96	-2.00 ( 1.04)	97	-0.25 ( 1.04)	-1.75 (-4.56, 1.07)	0.222	-0.17 (-0.45, 0.11)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	
	TP53 mutation status unmutated	85	-2.58 ( 1.10)	86	-0.21 ( 1.10)	-2.38 (-5.37, 0.62)	0.120	-0.23 (-0.53, 0.07)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	NE	21	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	1.21 ( 1.79)	18	-3.32 ( 2.21)	4.53 (-1.17,10.23)	0.116	0.49 (-0.13, 1.10)	
	Del (13q)	19	NE	28	NE	NE		NE	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-0.56 ( 1.92)	29	-0.19 ( 1.84)	-0.38 (-5.60, 4.85)	0.886	-0.04 (-0.55, 0.48)	0.933
	> 3.5 mg/L	68	-1.41 ( 0.97)	69	-0.79 ( 0.98)	-0.62 (-3.24, 1.99)	0.639	-0.08 (-0.41, 0.26)	
ECOG Performance Status	0	46	-1.28 ( 1.05)	45	-1.66 ( 1.05)	0.38 (-2.54, 3.30)	0.799	0.05 (-0.36, 0.46)	
	1	42	NE	45	NE	NE		NE	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	
	Stage B	39	-2.29 ( 1.91)	37	0.08 ( 1.94)	-2.37 (-7.65, 2.91)	0.375	-0.20 (-0.65, 0.25)	
	Stage C	39	-3.22 ( 1.28)	44	-2.10 ( 1.21)	-1.12 (-4.57, 2.34)	0.523	-0.14 (-0.57, 0.29)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	
	Central and Eastern Europe	31	NE	32	NE	NE		NE	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	32	-1.78 ( 2.23)	32	0.72 ( 2.21)	-2.50 (-8.76, 3.75)	0.428	-0.20 (-0.69, 0.29)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	-2.90 ( 1.37)	64	-0.63 ( 1.33)	-2.27 (-5.95, 1.42)	0.226	-0.21 (-0.56, 0.14)	
	>=3 and <6 years	31	NE	18	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Pain	Age								0.553
	< 75 years	75	-0.41 ( 2.37)	63	0.49 ( 2.56)	-0.90 (-7.63, 5.83)	0.792	-0.04 (-0.38, 0.29)	
	>= 75 years	29	-4.91 ( 4.44)	37	-0.65 ( 4.27)	-4.27 (-13.3, 4.78)	0.350	-0.17 (-0.66, 0.32)	
	Gender								0.461
	male	76	0.31 ( 2.17)	70	-0.32 ( 2.24)	0.63 (-5.20, 6.46)	0.831	0.03 (-0.29, 0.36)	
	female	28	-5.26 ( 4.51)	30	-0.86 ( 4.60)	-4.40 (-16.7, 7.90)	0.477	-0.18 (-0.69, 0.34)	
	B-Symptom Fever								NE
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	
	no	101	-1.35 ( 2.08)	92	0.45 ( 2.19)	-1.80 (-7.43, 3.84)	0.531	-0.09 (-0.37, 0.20)	
	B-Symptom Night Sweat								0.042
	yes	48	-0.76 ( 2.93)	45	-5.14 ( 2.98)	4.38 (-2.92,11.68)	0.237	0.22 (-0.19, 0.62)	
	no	56	-1.85 ( 2.92)	55	4.83 ( 3.03)	-6.68 (-14.6, 1.26)	0.098	-0.30 (-0.67, 0.07)	
	B-Symptom Weight Loss								NE
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	
	no	89	-1.50 ( 2.27)	79	1.32 ( 2.42)	-2.81 (-9.00, 3.37)	0.371	-0.13 (-0.43, 0.17)	
	Any B-Symptom								0.032
	yes	54	1.72 ( 2.73)	56	-2.11 ( 2.64)	3.83 (-3.11,10.77)	0.277	0.19 (-0.18, 0.57)	
	no	50	-3.46 ( 3.04)	44	4.68 ( 3.33)	-8.14 (-16.7, 0.45)	0.063	-0.37 (-0.78, 0.04)	
	Race Group 2								NE
white	95	-0.53 ( 2.14)	94	0.21 ( 2.17)	-0.74 (-6.49, 5.00)	0.799	-0.04 (-0.32, 0.25)		
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category								NE	
low	7	NE	9	NE	NE		NE		
medium	63	-3.97 ( 2.73)	64	0.57 ( 2.77)	-4.53 (-11.9, 2.83)	0.226	-0.21 (-0.55, 0.14)		
high	34	1.57 ( 2.72)	27	-2.56 ( 3.04)	4.12 (-3.90,12.14)	0.308	0.26 (-0.25, 0.76)		
CIRS-Score								NE	
<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE		
> 6	91	-0.46 ( 2.22)	84	0.09 ( 2.31)	-0.55 (-6.57, 5.46)	0.856	-0.03 (-0.32, 0.27)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								0.701	
< 70 mL/min	57	-1.39 ( 2.69)	55	0.46 ( 2.85)	-1.85 (-8.67, 4.97)	0.593	-0.09 (-0.46, 0.28)		
>= 70 mL/min	47	-1.57 ( 3.13)	43	-1.88 ( 3.23)	0.31 (-8.50, 9.11)	0.945	0.01 (-0.40, 0.43)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Pain	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	97	-1.76 ( 2.11)	97	0.49 ( 2.12)	-2.25 (-7.86, 3.35)	0.429	-0.11 (-0.39, 0.17)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	86	-3.91 ( 2.14)	86	-0.71 ( 2.15)	-3.19 (-8.86, 2.47)	0.267	-0.16 (-0.46, 0.14)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	0.38 ( 3.72)	21	3.99 ( 3.89)	-3.61 (-14.4, 7.19)	0.504	-0.20 (-0.78, 0.39)	
	Trisomy 12	21	-6.92 ( 2.81)	23	-4.00 ( 2.70)	-2.91 (-10.3, 4.50)	0.432	-0.22 (-0.82, 0.37)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	2.46 ( 4.79)	18	-5.28 ( 5.92)	7.74 (-7.03,22.52)	0.296	0.31 (-0.30, 0.92)	
	Del (13q)	20	NE	28	NE	NE		NE	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-0.69 ( 4.12)	29	1.53 ( 3.94)	-2.22 (-13.5, 9.08)	0.696	-0.10 (-0.62, 0.41)	0.894
	> 3.5 mg/L	69	-1.23 ( 2.59)	69	0.11 ( 2.67)	-1.34 (-8.04, 5.35)	0.692	-0.06 (-0.39, 0.27)	
ECOG Performance Status	0	47	0.81 ( 3.27)	45	5.15 ( 3.28)	-4.33 (-13.4, 4.73)	0.345	-0.19 (-0.60, 0.22)	NE
	1	42	-3.39 ( 3.14)	45	-3.67 ( 3.02)	0.28 (-7.15, 7.72)	0.939	0.01 (-0.41, 0.43)	
	>=2	15	NE	10	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	-1.16 ( 4.51)	19	-3.45 ( 5.03)	2.28 (-11.2,15.75)	0.734	0.10 (-0.50, 0.70)	0.796
	Stage B	39	-3.16 ( 3.35)	37	-1.08 ( 3.35)	-2.09 (-10.7, 6.54)	0.632	-0.10 (-0.55, 0.35)	
	Stage C	40	-0.72 ( 3.45)	44	2.40 ( 3.31)	-3.12 (-12.4, 6.21)	0.508	-0.14 (-0.57, 0.29)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	31	-8.17 ( 2.79)	32	-4.52 ( 2.72)	-3.65 (-11.4, 4.12)	0.352	-0.23 (-0.73, 0.26)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	33	1.20 ( 3.72)	32	0.86 ( 3.75)	0.34 (-10.1,10.75)	0.948	0.02 (-0.47, 0.50)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	1.29 ( 2.88)	64	-0.50 ( 2.81)	1.79 (-5.75, 9.33)	0.640	0.08 (-0.27, 0.43)	NE
	>=3 and <6 years	32	NE	18	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Global Health Status/QoL	Number of subjects with events, n (%)	90 ( 75.6)	81 ( 70.4)
	Number of censored subjects, n (%)	29 ( 24.4)	34 ( 29.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.1, 1.2)	1.2 ( 1.1, 1.9)
	Median (95% CI)	2.2 ( 1.6, 3.0)	3.1 ( 2.3, 4.8)
	75%-ile (95% CI)	8.5 ( 5.4, NE )	NE ( 9.5, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	29.88 (21.48, 38.28)	37.27 (28.32, 46.23)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	23.54 (15.72, 31.36)	32.43 (23.68, 41.17)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	23.54 (15.72, 31.36)	27.90 (19.31, 36.50)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	23.54 (15.72, 31.36)	26.51 (17.92, 35.10)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	22.52 (14.78, 30.25)	26.51 (17.92, 35.10)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.265	
	95% CI	0.922, 1.735	
	p-value	0.1518	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.230	
	95% CI	0.911, 1.662	
	p-value	0.1813	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Physical Functioning	Number of subjects with events, n (%)	64 ( 53.8)	67 ( 58.3)
	Number of censored subjects, n (%)	55 ( 46.2)	48 ( 41.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.4, 2.9)	2.0 ( 1.4, 2.9)
	Median (95% CI)	7.0 ( 4.5, NE )	8.5 ( 3.9, 25.7)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	52.09 (42.90, 61.27)	52.13 (42.88, 61.38)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	45.60 (36.40, 54.81)	45.36 (36.05, 54.67)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.65 (35.45, 53.86)	41.02 (31.67, 50.36)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.65 (35.45, 53.86)	41.02 (31.67, 50.36)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.59 (34.37, 52.81)	37.41 (27.62, 47.19)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.952	
	95% CI	0.667, 1.359	
p-value	0.7807		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.919		
95% CI	0.652, 1.295		
p-value	0.6292		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Role Functioning		
Number of subjects with events, n (%)	67 ( 56.3)	67 ( 58.3)
Number of censored subjects, n (%)	52 ( 43.7)	48 ( 41.7)
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.8)	1.1 ( 1.1, 1.4)
Median (95% CI)	2.9 ( 1.9, NE )	3.2 ( 2.0, 21.2)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	43.95 (34.89, 53.01)	41.82 (32.71, 50.92)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	43.05 (34.01, 52.09)	41.82 (32.71, 50.92)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	43.05 (34.01, 52.09)	41.82 (32.71, 50.92)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	43.05 (34.01, 52.09)	40.37 (31.15, 49.60)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.05 (34.01, 52.09)	40.37 (31.15, 49.60)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.032	
95% CI	0.721, 1.475	
p-value	0.8727	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.955	
95% CI	0.680, 1.340	
p-value	0.7863	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Emotional Functioning	Number of subjects with events, n (%)	64 ( 53.8)	54 ( 47.0)
	Number of censored subjects, n (%)	55 ( 46.2)	61 ( 53.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.5 ( 1.1, 2.1)	1.4 ( 1.2, 2.0)
	Median (95% CI)	9.0 ( 3.3, NE )	NE ( 3.7, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	52.04 (42.95, 61.13)	57.08 (47.99, 66.18)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	47.49 (38.36, 56.62)	52.29 (43.04, 61.54)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	46.58 (37.45, 55.70)	52.29 (43.04, 61.54)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	45.63 (36.50, 54.75)	52.29 (43.04, 61.54)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	44.67 (35.55, 53.80)	52.29 (43.04, 61.54)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.174	
	95% CI	0.811, 1.699	
p-value	0.3891		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.176		
95% CI	0.819, 1.690		
p-value	0.3852		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Cognitive Functioning	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 43.7)	54 ( 47.0)
	Number of censored subjects, n (%)	67 ( 56.3)	61 ( 53.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 2.8)	2.0 ( 1.4, 2.8)
	Median (95% CI)	NE ( 3.4, NE )	NE ( 4.0, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	56.79 (47.85, 65.74)	55.19 (46.04, 64.34)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	56.79 (47.85, 65.74)	53.34 (44.14, 62.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	55.89 (46.92, 64.87)	52.29 (43.05, 61.53)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	55.89 (46.92, 64.87)	52.29 (43.05, 61.53)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	55.89 (46.92, 64.87)	52.29 (43.05, 61.53)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.942	
	95% CI	0.639, 1.389	
p-value	0.7406		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.943		
95% CI	0.644, 1.380		
p-value	0.7537		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Social Functioning	Number of subjects with events, n (%)	61 ( 51.3)	51 ( 44.3)
	Number of censored subjects, n (%)	58 ( 48.7)	64 ( 55.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.2, 1.9)	2.0 ( 1.2, 2.9)
	Median (95% CI)	10.8 ( 3.8, NE )	NE ( 5.3, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	55.04 (46.04, 64.03)	57.85 (48.77, 66.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	48.82 (39.74, 57.90)	56.02 (46.87, 65.16)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	48.82 (39.74, 57.90)	56.02 (46.87, 65.16)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	48.82 (39.74, 57.90)	54.85 (45.61, 64.09)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.82 (39.74, 57.90)	54.85 (45.61, 64.09)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.336	
	95% CI	0.910, 1.960	
p-value	0.1371		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.223		
95% CI	0.843, 1.775		
p-value	0.2898		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Appetite Loss	Number of subjects with events, n (%)	40 ( 33.6)	40 ( 34.8)
	Number of censored subjects, n (%)	79 ( 66.4)	75 ( 65.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.6 ( 1.2, 4.5)	2.0 ( 1.2, 7.2)
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	66.45 (57.74, 75.16)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	64.58 (55.74, 73.42)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	64.58 (55.74, 73.42)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	64.58 (55.74, 73.42)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	65.26 (56.55, 73.96)	64.58 (55.74, 73.42)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.044	
	95% CI	0.666, 1.636	
	p-value	0.8399	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.019		
95% CI	0.657, 1.579		
p-value	0.9371		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Constipation	Number of subjects with events, n (%)	29 ( 24.4)	26 ( 22.6)
	Number of censored subjects, n (%)	90 ( 75.6)	89 ( 77.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	34.9 ( 3.9, NE )	NE ( 3.0, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	80.29 (73.06, 87.51)	79.78 (72.39, 87.16)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	76.64 (68.90, 84.37)	77.93 (70.29, 85.58)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	76.64 (68.90, 84.37)	77.93 (70.29, 85.58)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	75.63 (67.75, 83.51)	76.57 (68.60, 84.53)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	75.63 (67.75, 83.51)	76.57 (68.60, 84.53)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.034	
	95% CI	0.603, 1.775	
p-value	0.9019		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.055		
95% CI	0.621, 1.792		
p-value	0.8398		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	20 ( 16.8)	26 ( 22.6)
	Number of censored subjects, n (%)	99 ( 83.2)	89 ( 77.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( 2.2, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	85.55 (79.20, 91.91)	77.93 (70.29, 85.58)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	82.88 (76.04, 89.72)	76.98 (69.21, 84.76)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	82.88 (76.04, 89.72)	76.98 (69.21, 84.76)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	82.88 (76.04, 89.72)	76.98 (69.21, 84.76)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	82.88 (76.04, 89.72)	76.98 (69.21, 84.76)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.766	
	95% CI	0.425, 1.377	
	p-value	0.3754	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.738	
	95% CI	0.412, 1.322	
	p-value	0.3047	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	61 ( 51.3)	55 ( 47.8)
	Number of censored subjects, n (%)	58 ( 48.7)	60 ( 52.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.1, 1.9)	1.9 ( 1.2, 2.9)
	Median (95% CI)	7.6 ( 3.0, NE )	NE ( 3.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	52.58 (43.47, 61.68)	54.79 (45.59, 64.00)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	48.12 (38.99, 57.26)	51.99 (42.73, 61.25)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	47.23 (38.10, 56.36)	50.83 (41.51, 60.16)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	47.23 (38.10, 56.36)	50.83 (41.51, 60.16)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	47.23 (38.10, 56.36)	50.83 (41.51, 60.16)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.151	
	95% CI	0.792, 1.672	
p-value	0.4746		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.129		
95% CI	0.784, 1.626		
p-value	0.5220		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Fatigue		
Number of subjects with events, n (%)	99 ( 83.2)	89 ( 77.4)
Number of censored subjects, n (%)	20 ( 16.8)	26 ( 22.6)
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.2)	1.1 ( 1.1, 1.2)
Median (95% CI)	1.9 ( 1.4, 2.1)	1.9 ( 1.5, 3.0)
75%-ile (95% CI)	3.8 ( 2.6, 7.4)	6.6 ( 4.1, NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	19.43 (12.14, 26.73)	25.16 (17.04, 33.27)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	15.73 (8.984, 22.48)	21.13 (13.42, 28.84)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	14.81 (8.216, 21.39)	20.12 (12.53, 27.72)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	14.81 (8.216, 21.39)	20.12 (12.53, 27.72)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	13.75 (7.311, 20.18)	20.12 (12.53, 27.72)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	1.164	
95% CI	0.860, 1.574	
p-value	0.3329	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.212	
95% CI	0.909, 1.614	
p-value	0.1937	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Financial Difficulties	Number of subjects with events, n (%)	30 ( 25.2)	22 ( 19.1)
	Number of censored subjects, n (%)	89 ( 74.8)	93 ( 80.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	24.0 ( 2.9, NE )	NE ( 7.2, NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	81.23 (74.15, 88.30)	82.96 (75.97, 89.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	80.31 (73.10, 87.53)	82.03 (74.89, 89.17)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	79.35 (71.97, 86.72)	82.03 (74.89, 89.17)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	74.34 (66.23, 82.45)	79.31 (71.48, 87.15)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	74.34 (66.23, 82.45)	79.31 (71.48, 87.15)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.241	
	95% CI	0.694, 2.220	
p-value	0.4747		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.305		
95% CI	0.752, 2.264		
p-value	0.3457		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	70 ( 58.8)	56 ( 48.7)
	Number of censored subjects, n (%)	49 ( 41.2)	59 ( 51.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.5)	1.9 ( 1.5, 2.9)
	Median (95% CI)	3.0 ( 2.0, 14.0)	21.5 ( 3.7, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	43.95 (34.88, 53.01)	53.20 (43.99, 62.41)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	42.15 (33.13, 51.18)	51.28 (42.03, 60.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	40.30 (31.31, 49.28)	51.28 (42.03, 60.53)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	40.30 (31.31, 49.28)	49.78 (40.34, 59.21)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	39.18 (30.18, 48.18)	49.78 (40.34, 59.21)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.442	
	95% CI	1.007, 2.065	
p-value	0.0470		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.444		
95% CI	1.016, 2.052		
p-value	0.0413		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Nausea And Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	21 ( 17.6)	16 ( 13.9)
	Number of censored subjects, n (%)	98 ( 82.4)	99 ( 86.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	NE (11.1, NE )	NE ( NE , NE )
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	82.86 (76.02, 89.70)	85.99 (79.62, 92.36)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	81.95 (74.96, 88.95)	85.99 (79.62, 92.36)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	81.95 (74.96, 88.95)	85.99 (79.62, 92.36)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	81.95 (74.96, 88.95)	85.99 (79.62, 92.36)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	81.95 (74.96, 88.95)	85.99 (79.62, 92.36)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.368	
	95% CI	0.709, 2.641	
	p-value	0.3436	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.313		
95% CI	0.685, 2.516		
p-value	0.4081		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Pain	Number of subjects with events, n (%)	54 ( 45.4)	46 ( 40.0)
	Number of censored subjects, n (%)	65 ( 54.6)	69 ( 60.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.7)	1.9 ( 1.2, 2.8)
	Median (95% CI)	NE ( 3.3, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	57.66 (48.74, 66.58)	61.26 (52.29, 70.23)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.13 (45.11, 63.14)	59.43 (50.38, 68.49)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	54.13 (45.11, 63.14)	59.43 (50.38, 68.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	54.13 (45.11, 63.14)	59.43 (50.38, 68.49)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	54.13 (45.11, 63.14)	59.43 (50.38, 68.49)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.374	
	95% CI	0.912, 2.071	
	p-value	0.1178	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.243		
95% CI	0.839, 1.842		
p-value	0.2824		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoI	Age							0.9523
	< 75 years	62/ 83 ( 74.7)	2.8 ( 1.9, 5.4)	46/ 72 ( 63.9)	3.7 ( 2.5, 9.5)	1.30 (0.89, 1.91)	0.1701	
	>= 75 years	28/ 36 ( 77.8)	1.9 ( 1.2, 2.5)	35/ 43 ( 81.4)	2.8 ( 1.9, 4.8)	1.28 (0.77, 2.11)	0.3506	
	Gender							0.7176
	male	63/ 85 ( 74.1)	2.3 ( 1.9, 3.9)	56/ 80 ( 70.0)	3.7 ( 2.0, 5.1)	1.19 (0.83, 1.71)	0.3459	
	female	27/ 34 ( 79.4)	1.7 ( 1.1, 3.8)	25/ 35 ( 71.4)	2.9 ( 1.9, 9.5)	1.34 (0.78, 2.32)	0.2931	
B-Symptom Fever	yes	2/ 4 ( 50.0)	7.9 ( 3.8, NE )	7/ 9 ( 77.8)	3.1 ( 1.0, 9.5)	0.44 (0.09, 2.16)	0.3033	0.1914
	no	88/115 ( 76.5)	2.0 ( 1.6, 2.8)	74/106 ( 69.8)	3.7 ( 2.3, 4.9)	1.29 (0.95, 1.76)	0.1091	
B-Symptom Night Sweat	yes	46/ 56 ( 82.1)	1.9 ( 1.1, 4.9)	39/ 53 ( 73.6)	2.3 ( 1.2, 4.4)	1.20 (0.78, 1.84)	0.4230	0.9820
	no	44/ 63 ( 69.8)	2.6 ( 1.9, 3.2)	42/ 62 ( 67.7)	4.7 ( 2.8, 12.5)	1.27 (0.83, 1.94)	0.2670	
B-Symptom Weight Loss	yes	15/ 18 ( 83.3)	2.0 ( 1.1, 3.2)	21/ 25 ( 84.0)	2.1 ( 1.1, 5.4)	0.95 (0.49, 1.85)	0.9114	0.4048
	no	75/101 ( 74.3)	2.3 ( 1.6, 3.9)	60/ 90 ( 66.7)	3.9 ( 2.8, 5.1)	1.34 (0.95, 1.88)	0.0953	
Race Group 2	white	83/108 ( 76.9)	2.0 ( 1.5, 2.8)	76/107 ( 71.0)	3.7 ( 2.7, 4.8)	1.27 (0.93, 1.73)	0.1388	0.9738
	non-white	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.2, 4.9)	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE	
TLS risk category	low	5/ 10 ( 50.0)	30.3 ( 1.9, NE )	11/ 12 ( 91.7)	2.9 ( 1.9, 3.7)	0.22 (0.06, 0.82)	0.0147	0.0565
	medium	54/ 71 ( 76.1)	2.5 ( 1.3, 4.2)	49/ 74 ( 66.2)	3.9 ( 2.0, 9.5)	1.31 (0.89, 1.94)	0.1706	
	high	31/ 38 ( 81.6)	1.9 ( 1.2, 3.0)	21/ 29 ( 72.4)	3.7 ( 2.0, 6.6)	1.60 (0.92, 2.80)	0.0937	
CIRS-Score	<= 6	9/ 16 ( 56.3)	5.6 ( 1.9, NE )	14/ 18 ( 77.8)	2.8 ( 2.0, 12.5)	0.75 (0.32, 1.73)	0.4921	0.1940
	> 6	81/103 ( 78.6)	2.0 ( 1.4, 2.6)	67/ 97 ( 69.1)	3.7 ( 2.1, 5.1)	1.32 (0.96, 1.83)	0.0938	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	52/ 67 ( 77.6)	2.6 ( 1.9, 4.9)	50/ 62 ( 80.6)	2.9 ( 2.3, 4.7)	1.00 (0.68, 1.48)	0.9791	0.1299
	>= 70 mL/min	38/ 52 ( 73.1)	1.9 ( 1.2, 2.8)	29/ 50 ( 58.0)	6.6 ( 2.0, NE )	1.58 (0.97, 2.57)	0.0631	
IGVH mutational status	mutated	4/ 4 (100.0)	1.8 ( 1.1, 2.3)	3/ 4 ( 75.0)	7.2 ( 1.1, NE )	2.33 (0.42, 13.0)	0.3703	0.3967
	unmutated	84/112 ( 75.0)	2.1 ( 1.6, 3.2)	78/111 ( 70.3)	3.1 ( 2.5, 4.8)	1.21 (0.89, 1.64)	0.2387	
TP53 mutation status	mutated	15/ 19 ( 78.9)	1.9 ( 1.1, 5.6)	12/ 17 ( 70.6)	4.4 ( 1.4, 12.9)	1.33 (0.62, 2.84)	0.4712	0.8391
	unmutated	74/ 99 ( 74.7)	2.5 ( 1.9, 3.8)	69/ 98 ( 70.4)	3.1 ( 2.3, 4.9)	1.21 (0.87, 1.68)	0.2653	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3370
	Del (17p)	12/ 14 ( 85.7)	1.3 ( 1.1, 2.6)	8/ 12 ( 66.7)	2.3 ( 1.4, NE )	1.91 ( 0.77, 4.70)	0.1511	
	Del (11q)	22/ 27 ( 81.5)	1.9 ( 1.1, 3.0)	18/ 27 ( 66.7)	2.8 ( 1.1, 18.5)	1.47 ( 0.79, 2.76)	0.2236	
	Trisomy 12	19/ 25 ( 76.0)	3.0 ( 1.6, 26.5)	15/ 24 ( 62.5)	4.8 ( 2.9, NE )	1.40 ( 0.71, 2.78)	0.3285	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	21/ 31 ( 67.7)	5.4 ( 2.6, 8.5)	16/ 20 ( 80.0)	2.7 ( 1.1, 5.1)	0.68 ( 0.35, 1.31)	0.2430	
	Del (13q)	15/ 21 ( 71.4)	1.5 ( 1.1, 5.6)	24/ 32 ( 75.0)	2.9 ( 1.2, 12.5)	1.21 ( 0.64, 2.32)	0.5693	
	Serum beta2-microglobulin							0.4266
	<= 3.5 mg/L	25/ 33 ( 75.8)	2.5 ( 1.1, 5.6)	21/ 36 ( 58.3)	4.8 ( 1.2, NE )	1.54 ( 0.86, 2.75)	0.1494	
	> 3.5 mg/L	61/ 79 ( 77.2)	2.0 ( 1.4, 2.8)	57/ 76 ( 75.0)	3.7 ( 2.7, 4.8)	1.22 ( 0.85, 1.76)	0.2829	
	ECOG Performance Status							0.4200
	0	35/ 53 ( 66.0)	3.9 ( 1.9, 8.1)	34/ 52 ( 65.4)	4.8 ( 2.9, 17.0)	1.09 ( 0.68, 1.75)	0.7304	
	1	40/ 48 ( 83.3)	1.6 ( 1.1, 2.6)	38/ 53 ( 71.7)	2.7 ( 1.9, 4.1)	1.49 ( 0.96, 2.33)	0.0775	
	>=2	15/ 18 ( 83.3)	2.1 ( 1.0, 4.9)	9/ 10 ( 90.0)	2.3 ( 1.1, 5.4)	0.81 ( 0.35, 1.92)	0.6136	
	Binet Stage							0.1348
	Stage A	19/ 26 ( 73.1)	5.2 ( 2.5, 7.9)	15/ 21 ( 71.4)	1.9 ( 1.1, 4.2)	0.78 ( 0.40, 1.55)	0.4818	
	Stage B	35/ 49 ( 71.4)	2.0 ( 1.2, 3.0)	33/ 46 ( 71.7)	3.7 ( 2.0, 6.6)	1.13 ( 0.70, 1.82)	0.6447	
	Stage C	36/ 44 ( 81.8)	1.5 ( 1.2, 3.2)	33/ 48 ( 68.8)	4.1 ( 2.7, 10.7)	1.80 ( 1.12, 2.90)	0.0137	
	Region							0.0456
	Australia/New Zealand/Asia	20/ 23 ( 87.0)	1.5 ( 1.2, 2.3)	15/ 20 ( 75.0)	4.5 ( 2.0, 10.7)	1.82 ( 0.92, 3.58)	0.0778	
	Central and Eastern Europe	27/ 37 ( 73.0)	2.1 ( 1.6, 5.4)	29/ 36 ( 80.6)	2.1 ( 1.2, 3.1)	0.93 ( 0.55, 1.57)	0.7743	
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	2.2 ( 1.1, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.1, NE )	2.30 ( 0.57, 9.35)	0.2221	
	US/Canada/Central America	10/ 11 ( 90.9)	1.3 ( 1.1, 3.0)	4/ 10 ( 40.0)	17.0 ( 5.1, NE )	4.20 ( 1.28, 13.8)	0.0109	
	Western Europe	27/ 40 ( 67.5)	3.8 ( 2.3, 8.5)	30/ 42 ( 71.4)	2.9 ( 1.9, 9.5)	0.86 ( 0.51, 1.46)	0.5607	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.0728
	< 3 years	56/ 69 ( 81.2)	2.1 ( 1.4, 3.8)	56/ 75 ( 74.7)	2.9 ( 2.1, 4.7)	1.21 ( 0.84, 1.76)	0.3116	
	>=3 and <6 years	22/ 36 ( 61.1)	2.6 ( 1.9, NE )	14/ 22 ( 63.6)	2.0 ( 1.2, NE )	0.89 ( 0.45, 1.73)	0.7318	
	>= 6 years	12/ 14 ( 85.7)	1.2 ( 1.0, 2.8)	11/ 18 ( 61.1)	9.8 ( 4.1, NE )	3.04 ( 1.30, 7.13)	0.0077	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Age							0.4637
	< 75 years	44/ 83 ( 53.0)	7.7 ( 4.8, NE )	37/ 72 ( 51.4)	12.2 ( 3.9, NE )	1.04 ( 0.67, 1.61)	0.8661	
	>= 75 years	20/ 36 ( 55.6)	4.7 ( 3.0, NE )	30/ 43 ( 69.8)	5.1 ( 2.7, 10.4)	0.80 ( 0.46, 1.42)	0.4533	
	Gender							0.1234
	male	40/ 85 ( 47.1)	NE ( 5.7, NE )	46/ 80 ( 57.5)	8.5 ( 3.9, NE )	0.78 ( 0.51, 1.19)	0.2473	
	female	24/ 34 ( 70.6)	3.4 ( 1.5, 6.2)	21/ 35 ( 60.0)	6.6 ( 2.1, NE )	1.34 ( 0.74, 2.41)	0.3336	
B-Symptom Fever	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	7/ 9 ( 77.8)	3.9 ( 3.1, 10.4)	0.30 ( 0.04, 2.45)	0.2312	0.3104
	no	63/115 ( 54.8)	6.4 ( 4.5, NE )	60/106 ( 56.6)	8.6 ( 4.2, 29.9)	0.97 ( 0.68, 1.38)	0.8640	
B-Symptom Night Sweat	yes	34/ 56 ( 60.7)	4.8 ( 2.3, 26.0)	31/ 53 ( 58.5)	7.8 ( 3.8, NE )	1.10 ( 0.67, 1.78)	0.7164	0.3184
	no	30/ 63 ( 47.6)	15.8 ( 5.0, NE )	36/ 62 ( 58.1)	8.5 ( 3.0, NE )	0.78 ( 0.48, 1.26)	0.3100	
B-Symptom Weight Loss	yes	14/ 18 ( 77.8)	2.9 ( 1.4, 5.0)	18/ 25 ( 72.0)	2.9 ( 2.0, 10.4)	1.12 ( 0.56, 2.26)	0.7436	0.6200
	no	50/101 ( 49.5)	9.5 ( 5.5, NE )	49/ 90 ( 54.4)	12.2 ( 4.2, NE )	0.91 ( 0.62, 1.35)	0.6495	
Race Group 2	white	59/108 ( 54.6)	6.2 ( 3.7, NE )	61/107 ( 57.0)	9.3 ( 4.2, 29.9)	1.00 ( 0.70, 1.43)	0.9968	0.6110
	non-white	3/ 3 (100.0)	7.9 ( 3.9, 15.8)	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 3.1, NE )	0.97 ( 0.09, 11.0)	0.9835	
TLS risk category	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.0, NE )	8/ 12 ( 66.7)	2.9 ( 1.1, NE )	0.34 ( 0.09, 1.27)	0.0899	0.2559
	medium	39/ 71 ( 54.9)	7.0 ( 3.9, NE )	42/ 74 ( 56.8)	9.3 ( 4.6, 29.9)	0.97 ( 0.63, 1.50)	0.9011	
	high	22/ 38 ( 57.9)	5.4 ( 2.0, NE )	17/ 29 ( 58.6)	4.2 ( 2.2, NE )	1.05 ( 0.56, 1.98)	0.8786	
CIRS-Score	<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 1.9, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.1, NE )	0.67 ( 0.20, 2.23)	0.5041	0.5465
	> 6	60/103 ( 58.3)	5.7 ( 3.9, 26.0)	59/ 97 ( 60.8)	5.8 ( 3.2, 14.6)	0.93 ( 0.65, 1.33)	0.6806	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	37/ 67 ( 55.2)	7.0 ( 3.8, NE )	35/ 62 ( 56.5)	9.3 ( 4.2, NE )	1.07 ( 0.67, 1.70)	0.7741	0.4331
	>= 70 mL/min	27/ 52 ( 51.9)	6.4 ( 3.1, NE )	29/ 50 ( 58.0)	8.6 ( 2.7, NE )	0.81 ( 0.48, 1.37)	0.4277	
IGVH mutational status	mutated	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.1, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	2.50 ( 0.40, 15.4)	0.3091	0.2552
	unmutated	59/112 ( 52.7)	7.6 ( 4.7, NE )	65/111 ( 58.6)	8.5 ( 3.8, 25.7)	0.88 ( 0.62, 1.25)	0.4659	
TP53 mutation status	mutated	13/ 19 ( 68.4)	4.8 ( 1.9, NE )	10/ 17 ( 58.8)	9.3 ( 5.6, NE )	1.61 ( 0.70, 3.70)	0.2513	0.2419
	unmutated	51/ 99 ( 51.5)	7.9 ( 4.5, NE )	57/ 98 ( 58.2)	7.8 ( 3.1, 25.7)	0.85 ( 0.58, 1.24)	0.4048	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.1026
	Del (17p)	12/ 14 ( 85.7)	4.2 ( 1.2, 6.2)	7/ 12 ( 58.3)	5.6 ( 1.4, NE )	1.68 (0.65, 4.33)	0.2725	
	Del (11q)	16/ 27 ( 59.3)	7.0 ( 1.9, NE )	14/ 27 ( 51.9)	14.6 ( 4.2, NE )	1.37 (0.67, 2.82)	0.3886	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 4.7, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 3.0, NE )	0.95 (0.41, 2.19)	0.9099	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	13/ 31 ( 41.9)	NE ( 4.5, NE )	16/ 20 ( 80.0)	2.9 ( 1.9, 8.5)	0.38 (0.18, 0.79)	0.0071	
	Del (13q)	11/ 21 ( 52.4)	3.0 ( 1.5, NE )	19/ 32 ( 59.4)	5.4 ( 2.0, NE )	1.00 (0.48, 2.11)	0.9907	
	Serum beta2-microglobulin							0.5463
	<= 3.5 mg/L	19/ 33 ( 57.6)	6.4 ( 4.7, NE )	18/ 36 ( 50.0)	12.2 ( 2.3, NE )	1.08 (0.57, 2.07)	0.7964	
	> 3.5 mg/L	41/ 79 ( 51.9)	7.6 ( 3.7, NE )	47/ 76 ( 61.8)	6.6 ( 3.2, 14.6)	0.86 (0.56, 1.31)	0.4724	
	ECOG Performance Status							0.5696
	0	20/ 53 ( 37.7)	NE ( 5.5, NE )	25/ 52 ( 48.1)	25.7 ( 4.2, NE )	0.75 (0.42, 1.35)	0.3422	
	1	30/ 48 ( 62.5)	5.7 ( 3.0, 9.5)	35/ 53 ( 66.0)	5.6 ( 2.7, 12.2)	0.95 (0.59, 1.56)	0.8488	
	>=2	14/ 18 ( 77.8)	2.1 ( 1.9, 15.8)	7/ 10 ( 70.0)	3.8 ( 1.4, NE )	1.35 (0.54, 3.36)	0.5188	
	Binet Stage							0.0110
	Stage A	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 9.5, NE )	15/ 21 ( 71.4)	4.2 ( 1.6, 12.2)	0.35 (0.15, 0.79)	0.0085	
	Stage B	25/ 49 ( 51.0)	7.6 ( 3.0, NE )	25/ 46 ( 54.3)	10.4 ( 2.9, NE )	0.91 (0.52, 1.59)	0.7492	
	Stage C	29/ 44 ( 65.9)	3.7 ( 1.9, 6.2)	27/ 48 ( 56.3)	14.6 ( 4.2, NE )	1.54 (0.91, 2.61)	0.1035	
	Region							0.3702
	Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)	5.4 ( 2.1, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 3.0, NE )	1.47 (0.64, 3.40)	0.3653	
	Central and Eastern Europe	23/ 37 ( 62.2)	2.9 ( 1.9, 26.0)	23/ 36 ( 63.9)	6.1 ( 3.1, NE )	1.15 (0.64, 2.05)	0.6596	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	5/ 7 ( 71.4)	2.9 ( 1.1, NE )	0.44 (0.11, 1.79)	0.2398	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 3.0, NE )	5/ 10 ( 50.0)	8.6 ( 5.1, NE )	1.03 (0.30, 3.55)	0.9677	
	Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 5.0, NE )	25/ 42 ( 59.5)	9.3 ( 2.7, 25.7)	0.65 (0.35, 1.19)	0.1613	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.5170
	< 3 years	38/ 69 ( 55.1)	7.7 ( 3.7, NE )	42/ 75 ( 56.0)	10.4 ( 3.8, NE )	0.94 (0.61, 1.46)	0.7881	
	>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	7.0 ( 2.1, NE )	16/ 22 ( 72.7)	5.4 ( 2.0, 29.9)	0.68 (0.35, 1.34)	0.2570	
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	6.4 ( 1.5, NE )	9/ 18 ( 50.0)	14.6 ( 3.1, NE )	1.30 (0.50, 3.36)	0.6001	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Age							0.8763
	< 75 years	47/ 83 ( 56.6)	2.8 ( 1.9, NE )	43/ 72 ( 59.7)	3.0 ( 1.7, NE )	0.92 ( 0.61, 1.39)	0.6924	
	>= 75 years	20/ 36 ( 55.6)	3.9 ( 2.3, NE )	24/ 43 ( 55.8)	3.7 ( 2.0, NE )	0.99 ( 0.54, 1.79)	0.9611	
	Gender							0.6488
	male	45/ 85 ( 52.9)	3.0 ( 2.0, NE )	46/ 80 ( 57.5)	3.6 ( 1.8, NE )	0.91 ( 0.60, 1.37)	0.6309	
	female	22/ 34 ( 64.7)	2.8 ( 1.7, NE )	21/ 35 ( 60.0)	3.0 ( 1.9, NE )	1.08 ( 0.59, 1.97)	0.8129	
	B-Symptom Fever							0.1642
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	8/ 9 ( 88.9)	1.4 ( 1.0, 3.0)	0.23 ( 0.03, 1.87)	0.1359	
	no	66/115 ( 57.4)	2.9 ( 1.9, NE )	59/106 ( 55.7)	3.7 ( 2.0, NE )	1.04 ( 0.73, 1.47)	0.8457	
	B-Symptom Night Sweat							0.3935
	yes	37/ 56 ( 66.1)	1.9 ( 1.5, 3.8)	32/ 53 ( 60.4)	2.9 ( 1.2, NE )	1.10 ( 0.68, 1.76)	0.7129	
	no	30/ 63 ( 47.6)	NE ( 2.6, NE )	35/ 62 ( 56.5)	4.0 ( 2.9, NE )	0.82 ( 0.50, 1.33)	0.4133	
	B-Symptom Weight Loss							0.9667
	yes	13/ 18 ( 72.2)	2.1 ( 1.3, 3.9)	18/ 25 ( 72.0)	2.9 ( 1.4, 4.9)	0.99 ( 0.49, 2.03)	0.9824	
	no	54/101 ( 53.5)	3.8 ( 2.0, NE )	49/ 90 ( 54.4)	3.8 ( 2.0, NE )	0.97 ( 0.66, 1.43)	0.9005	
	Race Group 2							0.7966
	white	65/108 ( 60.2)	2.6 ( 1.9, 4.3)	60/107 ( 56.1)	3.4 ( 2.2, NE )	1.12 ( 0.78, 1.58)	0.5437	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	6.0 ( 1.7, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 3.8, NE )	1.41 ( 0.12, 15.8)	0.7822	
	TLS risk category							0.2432
low	5/ 10 ( 50.0)	2.8 ( 1.9, NE )	10/ 12 ( 83.3)	1.7 ( 1.1, 3.7)	0.46 ( 0.16, 1.36)	0.1560		
medium	37/ 71 ( 52.1)	4.3 ( 2.3, NE )	41/ 74 ( 55.4)	4.0 ( 2.0, NE )	0.91 ( 0.58, 1.41)	0.6673		
high	25/ 38 ( 65.8)	1.9 ( 1.2, 30.9)	16/ 29 ( 55.2)	3.0 ( 1.4, NE )	1.31 ( 0.70, 2.45)	0.3989		
CIRS-Score							0.6348	
<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE, NE )	1.23 ( 0.31, 4.93)	0.7673		
> 6	63/103 ( 61.2)	2.4 ( 1.9, 4.7)	63/ 97 ( 64.9)	2.9 ( 1.7, 4.0)	0.89 ( 0.63, 1.27)	0.5253		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7816	
< 70 mL/min	34/ 67 ( 50.7)	4.7 ( 2.3, NE )	32/ 62 ( 51.6)	4.2 ( 2.9, NE )	1.01 ( 0.62, 1.63)	0.9617		
>= 70 mL/min	33/ 52 ( 63.5)	2.1 ( 1.6, 30.9)	33/ 50 ( 66.0)	1.9 ( 1.2, 4.8)	0.90 ( 0.56, 1.46)	0.6671		
IGVH mutational status							0.1691	
mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 1.1, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.2, NE )	5.79 ( 0.57, 59.2)	0.1107		
unmutated	62/112 ( 55.4)	3.0 ( 1.9, NE )	66/111 ( 59.5)	3.0 ( 2.0, 4.9)	0.90 ( 0.64, 1.27)	0.5444		
TP53 mutation status							0.1693	
mutated	11/ 19 ( 57.9)	2.3 ( 1.2, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 2.9, NE )	1.82 ( 0.70, 4.70)	0.2121		
unmutated	55/ 99 ( 55.6)	3.0 ( 1.9, NE )	60/ 98 ( 61.2)	2.9 ( 1.8, 4.9)	0.86 ( 0.59, 1.23)	0.4049		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.7905
	Del (17p)	9/ 14 ( 64.3)	1.7 ( 1.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	3.0 ( 1.2, NE )	1.28 ( 0.48, 3.44)	0.6272	
	Del (11q)	15/ 27 ( 55.6)	3.0 ( 1.9, NE )	18/ 27 ( 66.7)	2.2 ( 1.1, NE )	0.69 ( 0.35, 1.37)	0.2849	
	Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 2.1, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 2.9, NE )	0.94 ( 0.42, 2.10)	0.8855	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	18/ 31 ( 58.1)	2.9 ( 1.2, NE )	12/ 20 ( 60.0)	3.2 ( 1.1, NE )	0.92 ( 0.44, 1.91)	0.8232	
	Del (13q)	12/ 21 ( 57.1)	2.3 ( 1.2, NE )	18/ 32 ( 56.3)	2.9 ( 1.7, NE )	1.18 ( 0.57, 2.45)	0.6501	
	Serum beta2-microglobulin							0.3861
	<= 3.5 mg/L	24/ 33 ( 72.7)	1.9 ( 1.2, 3.0)	22/ 36 ( 61.1)	1.2 ( 1.1, NE )	1.17 ( 0.66, 2.09)	0.5860	
	> 3.5 mg/L	39/ 79 ( 49.4)	30.9 ( 2.3, NE )	43/ 76 ( 56.6)	3.6 ( 2.9, NE )	0.86 ( 0.56, 1.33)	0.4965	
	ECOG Performance Status							0.6794
	0	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 2.8, NE )	25/ 52 ( 48.1)	NE ( 2.9, NE )	0.89 ( 0.50, 1.56)	0.6744	
	1	31/ 48 ( 64.6)	1.9 ( 1.2, 30.9)	33/ 53 ( 62.3)	2.9 ( 1.4, 21.2)	1.04 ( 0.64, 1.70)	0.8778	
	>=2	13/ 18 ( 72.2)	2.6 ( 1.9, 3.9)	9/ 10 ( 90.0)	1.7 ( 1.1, 3.7)	0.71 ( 0.30, 1.66)	0.4158	
	Binet Stage							0.0354
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	15/ 21 ( 71.4)	1.6 ( 1.0, 3.8)	0.48 ( 0.23, 1.00)	0.0471	
	Stage B	26/ 49 ( 53.1)	3.0 ( 1.9, NE )	26/ 46 ( 56.5)	3.2 ( 1.4, NE )	0.89 ( 0.52, 1.53)	0.6634	
	Stage C	28/ 44 ( 63.6)	1.9 ( 1.3, 30.9)	26/ 48 ( 54.2)	4.6 ( 2.0, NE )	1.53 ( 0.90, 2.62)	0.1155	
	Region							0.7316
	Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	2.3 ( 1.5, NE )	11/ 20 ( 55.0)	2.9 ( 1.2, NE )	1.15 ( 0.53, 2.51)	0.7220	
	Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	2.8 ( 1.9, NE )	21/ 36 ( 58.3)	2.9 ( 1.1, NE )	1.02 ( 0.56, 1.85)	0.9518	
	Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	6/ 7 ( 85.7)	3.0 ( 1.2, 21.2)	0.36 ( 0.09, 1.47)	0.1352	
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	2.0 ( 1.3, NE )	7/ 10 ( 70.0)	2.7 ( 1.1, NE )	0.83 ( 0.29, 2.38)	0.7283	
	Western Europe	20/ 40 ( 50.0)	3.0 ( 2.1, NE )	22/ 42 ( 52.4)	4.2 ( 2.0, NE )	1.00 ( 0.54, 1.83)	0.9781	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.6036
	< 3 years	41/ 69 ( 59.4)	2.8 ( 1.9, NE )	46/ 75 ( 61.3)	2.9 ( 1.8, 4.9)	0.90 ( 0.59, 1.37)	0.6089	
	>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 1.7, NE )	12/ 22 ( 54.5)	3.9 ( 1.2, NE )	0.91 ( 0.44, 1.91)	0.8024	
	>= 6 years	9/ 14 ( 64.3)	3.0 ( 1.2, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	1.51 ( 0.60, 3.82)	0.3723	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Age							0.4987
	< 75 years	46/ 83 ( 55.4)	6.5 ( 2.5, NE )	34/ 72 ( 47.2)	NE ( 3.1, NE )	1.29 ( 0.83, 2.00)	0.2737	
	>= 75 years	18/ 36 ( 50.0)	26.5 ( 2.6, NE )	20/ 43 ( 46.5)	NE ( 1.9, NE )	0.95 ( 0.50, 1.80)	0.8723	
	Gender							0.8440
	male	43/ 85 ( 50.6)	9.0 ( 3.2, NE )	36/ 80 ( 45.0)	NE ( 3.7, NE )	1.16 ( 0.74, 1.80)	0.5258	
	female	21/ 34 ( 61.8)	6.9 ( 2.1, NE )	18/ 35 ( 51.4)	11.8 ( 2.0, NE )	1.21 ( 0.64, 2.27)	0.5636	
	B-Symptom Fever							0.9756
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.1 ( 1.4, NE )	NE	NE	
	no	64/115 ( 55.7)	6.5 ( 2.9, NE )	48/106 ( 45.3)	NE ( 4.9, NE )	1.28 ( 0.88, 1.86)	0.1969	
	B-Symptom Night Sweat							0.3773
	yes	31/ 56 ( 55.4)	9.0 ( 2.5, NE )	28/ 53 ( 52.8)	4.9 ( 2.0, NE )	0.98 ( 0.59, 1.63)	0.9226	
	no	33/ 63 ( 52.4)	5.0 ( 2.3, NE )	26/ 62 ( 41.9)	NE ( 8.7, NE )	1.38 ( 0.82, 2.31)	0.2208	
	B-Symptom Weight Loss							0.2998
	yes	13/ 18 ( 72.2)	4.4 ( 1.9, 9.4)	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 3.0, NE )	1.71 ( 0.78, 3.75)	0.1762	
	no	51/101 ( 50.5)	21.1 ( 3.4, NE )	42/ 90 ( 46.7)	NE ( 2.8, NE )	1.08 ( 0.72, 1.63)	0.7169	
	Race Group 2							0.9811
	white	61/108 ( 56.5)	5.6 ( 2.6, NE )	50/107 ( 46.7)	NE ( 3.7, NE )	1.26 ( 0.87, 1.84)	0.2227	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.9 ( 1.7, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.0529
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.8, NE )	6/ 12 ( 50.0)	3.1 ( 1.2, NE )	0.44 ( 0.11, 1.78)	0.2407	
	medium	37/ 71 ( 52.1)	9.4 ( 3.2, NE )	38/ 74 ( 51.4)	9.3 ( 2.1, NE )	0.98 ( 0.63, 1.55)	0.9348	
	high	24/ 38 ( 63.2)	2.5 ( 1.9, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE ( 11.8, NE )	2.37 ( 1.13, 4.97)	0.0186	
	CIRS-Score							0.6045
	<= 6	9/ 16 ( 56.3)	5.6 ( 1.3, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 1.4, NE )	1.57 ( 0.60, 4.08)	0.3546	
	> 6	55/103 ( 53.4)	10.1 ( 2.9, NE )	46/ 97 ( 47.4)	NE ( 3.1, NE )	1.13 ( 0.76, 1.67)	0.5512	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5380
	< 70 mL/min	37/ 67 ( 55.2)	5.6 ( 2.5, NE )	27/ 62 ( 43.5)	NE ( 3.1, NE )	1.32 ( 0.80, 2.17)	0.2734	
	>= 70 mL/min	27/ 52 ( 51.9)	12.8 ( 1.9, NE )	25/ 50 ( 50.0)	11.8 ( 3.0, NE )	1.04 ( 0.61, 1.80)	0.8905	
	IGVH mutational status							0.9526
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 1.1, NE )	3/ 4 ( 75.0)	6.2 ( 1.4, NE )	1.51 ( 0.30, 7.70)	0.6691	
	unmutated	59/112 ( 52.7)	9.0 ( 3.4, NE )	51/111 ( 45.9)	NE ( 3.8, NE )	1.17 ( 0.80, 1.70)	0.4191	
	TP53 mutation status							0.9851
	mutated	10/ 19 ( 52.6)	12.8 ( 2.3, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 3.0, NE )	1.21 ( 0.48, 3.06)	0.6909	
	unmutated	54/ 99 ( 54.5)	6.5 ( 2.9, NE )	46/ 98 ( 46.9)	NE ( 3.1, NE )	1.19 ( 0.80, 1.76)	0.4013	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (17p)	10/ 14 ( 71.4)	6.6 ( 1.2, NE )	6/ 12 ( 50.0)	3.0 ( 1.4, NE )	1.45 ( 0.52, 3.99)	0.4626	0.9634
	Del (11q)	14/ 27 ( 51.9)	6.5 ( 1.9, NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	1.27 ( 0.59, 2.75)	0.5549	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 3.4, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 7.5, NE )	1.26 ( 0.51, 3.14)	0.6128	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	17/ 31 ( 54.8)	3.8 ( 1.9, NE )	11/ 20 ( 55.0)	3.1 ( 1.1, NE )	0.93 ( 0.43, 1.98)	0.8317	
	Del (13q)	12/ 21 ( 57.1)	5.6 ( 1.3, NE )	17/ 32 ( 53.1)	9.3 ( 2.0, NE )	1.20 ( 0.57, 2.51)	0.6287	
	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	19/ 33 ( 57.6)	5.6 ( 1.9, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 1.9, NE )	1.20 ( 0.62, 2.30)	0.5934	0.8873
	> 3.5 mg/L	39/ 79 ( 49.4)	26.5 ( 3.3, NE )	35/ 76 ( 46.1)	NE ( 3.8, NE )	1.12 ( 0.71, 1.78)	0.6273	
	ECOG Performance Status							
	0	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 3.3, NE )	25/ 52 ( 48.1)	NE ( 2.0, NE )	0.92 ( 0.53, 1.61)	0.7750	0.4418
	1	29/ 48 ( 60.4)	5.6 ( 2.4, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 3.8, NE )	1.53 ( 0.89, 2.65)	0.1261	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	8.3 ( 1.1, NE )	6/ 10 ( 60.0)	3.4 ( 2.3, NE )	1.05 ( 0.38, 2.90)	0.9287	
	Binet Stage							
	Stage A	16/ 26 ( 61.5)	7.7 ( 2.9, NE )	6/ 21 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	2.60 ( 1.01, 6.65)	0.0392	0.1571
	Stage B	23/ 49 ( 46.9)	NE ( 2.1, NE )	24/ 46 ( 52.2)	7.5 ( 2.0, NE )	0.85 ( 0.48, 1.51)	0.5727	
	Stage C	25/ 44 ( 56.8)	5.6 ( 2.3, NE )	24/ 48 ( 50.0)	11.8 ( 2.0, NE )	1.21 ( 0.69, 2.11)	0.5168	
	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	12/ 23 ( 52.2)	9.0 ( 2.3, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 11.8, NE )	2.13 ( 0.80, 5.70)	0.1198	0.4898
	Central and Eastern Europe	21/ 37 ( 56.8)	2.9 ( 1.1, NE )	21/ 36 ( 58.3)	2.9 ( 1.2, NE )	1.05 ( 0.58, 1.93)	0.8843	
Latin America	5/ 8 ( 62.5)	7.1 ( 1.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 3.0, NE )	3.15 ( 0.61, 16.4)	0.1532		
US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	10.1 ( 1.9, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	1.03 ( 0.31, 3.40)	0.9553		
Western Europe	20/ 40 ( 50.0)	26.5 ( 4.5, NE )	20/ 42 ( 47.6)	NE ( 2.0, NE )	0.91 ( 0.49, 1.69)	0.7592		
Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	41/ 69 ( 59.4)	3.8 ( 1.9, NE )	37/ 75 ( 49.3)	8.7 ( 2.8, NE )	1.24 ( 0.79, 1.93)	0.3482	0.8960	
>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	9.0 ( 2.9, NE )	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 1.5, NE )	1.17 ( 0.54, 2.54)	0.6911		
>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 10.1, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 3.7, NE )	0.87 ( 0.27, 2.78)	0.8191		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Age							
	< 75 years	36/ 83 ( 43.4)	NE ( 3.3, NE )	32/ 72 ( 44.4)	NE ( 4.8, NE )	1.04 ( 0.65, 1.67)	0.8816	0.5360
	>= 75 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	22/ 43 ( 51.2)	4.7 ( 2.0, NE )	0.80 ( 0.42, 1.53)	0.4934	
	Gender							
	male	39/ 85 ( 45.9)	NE ( 3.2, NE )	41/ 80 ( 51.3)	9.0 ( 2.9, NE )	0.90 ( 0.58, 1.40)	0.6333	0.7470
	female	13/ 34 ( 38.2)	NE ( 3.3, NE )	13/ 35 ( 37.1)	NE ( 4.0, NE )	1.05 ( 0.49, 2.26)	0.9073	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.0, NE )	5/ 9 ( 55.6)	4.8 ( 2.9, NE )	0.45 ( 0.05, 3.88)	0.4559	0.5255
	no	51/115 ( 44.3)	NE ( 3.3, NE )	49/106 ( 46.2)	NE ( 4.0, NE )	0.97 ( 0.65, 1.43)	0.8573	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	24/ 56 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 9.0, NE )	1.23 ( 0.68, 2.21)	0.5059	0.2169
	no	28/ 63 ( 44.4)	NE ( 3.2, NE )	33/ 62 ( 53.2)	4.0 ( 2.3, NE )	0.76 ( 0.46, 1.25)	0.2722	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	11/ 18 ( 61.1)	3.0 ( 2.3, NE )	13/ 25 ( 52.0)	9.0 ( 2.0, NE )	1.17 ( 0.52, 2.62)	0.6912	0.5521
	no	41/101 ( 40.6)	NE (12.8, NE )	41/ 90 ( 45.6)	NE ( 4.7, NE )	0.91 ( 0.59, 1.40)	0.6586	
	Race Group 2							
	white	44/108 ( 40.7)	NE ( 4.1, NE )	48/107 ( 44.9)	NE ( 4.9, NE )	0.93 ( 0.62, 1.39)	0.7023	0.3376
	non-white	3/ 3 (100.0)	1.9 ( 1.7, 3.0)	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.1, NE )	3.35 ( 0.34, 33.4)	0.2769	
	TLS risk category							
low	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	2.8 ( 1.9, NE )	0.96 ( 0.29, 3.16)	0.9664	0.9466	
medium	31/ 71 ( 43.7)	NE ( 3.3, NE )	36/ 74 ( 48.6)	NE ( 3.4, NE )	0.91 ( 0.56, 1.46)	0.6793		
high	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 3.0, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 2.3, NE )	1.07 ( 0.51, 2.26)	0.8719		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 3.4, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 2.1, NE )	0.73 ( 0.24, 2.24)	0.5748	0.6197	
> 6	47/103 ( 45.6)	NE ( 3.3, NE )	46/ 97 ( 47.4)	NE ( 3.7, NE )	0.97 ( 0.65, 1.46)	0.8817		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	27/ 67 ( 40.3)	NE ( 3.4, NE )	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 3.0, NE )	0.89 ( 0.52, 1.50)	0.6545	0.6384	
>= 70 mL/min	25/ 52 ( 48.1)	NE ( 2.8, NE )	24/ 50 ( 48.0)	NE ( 3.4, NE )	1.07 ( 0.61, 1.88)	0.8166		
IGVH mutational status								
mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 4 ( 75.0)	2.1 ( 1.2, NE )	0.57 ( 0.09, 3.61)	0.5498	0.5844	
unmutated	48/112 ( 42.9)	NE ( 3.4, NE )	51/111 ( 45.9)	NE ( 4.7, NE )	0.95 ( 0.64, 1.41)	0.7785		
TP53 mutation status								
mutated	11/ 19 ( 57.9)	2.6 ( 1.1, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.0, NE )	1.54 ( 0.62, 3.84)	0.3464	0.2728	
unmutated	40/ 99 ( 40.4)	NE (12.8, NE )	46/ 98 ( 46.9)	NE ( 4.0, NE )	0.84 ( 0.55, 1.29)	0.4175		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.1679
	Del (17p)	10/ 14 ( 71.4)	1.9 ( 1.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.3 ( 1.4, NE )	1.42 ( 0.54, 3.73)	0.4718	
	Del (11q)	11/ 27 ( 40.7)	NE ( 3.0, NE )	12/ 27 ( 44.4)	NE ( 3.4, NE )	0.98 ( 0.43, 2.21)	0.9331	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 2.0, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 5.7, NE )	1.31 ( 0.54, 3.18)	0.5471	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	15/ 31 ( 48.4)	NE ( 2.9, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 2.1, NE )	1.44 ( 0.59, 3.53)	0.4242	
	Del (13q)	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	19/ 32 ( 59.4)	3.8 ( 2.0, NE )	0.33 ( 0.12, 0.89)	0.0214	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	15/ 33 ( 45.5)	NE ( 1.9, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 4.9, NE )	1.28 ( 0.63, 2.63)	0.5107	0.2934
	> 3.5 mg/L	34/ 79 ( 43.0)	NE ( 3.3, NE )	38/ 76 ( 50.0)	8.3 ( 2.8, NE )	0.82 ( 0.52, 1.31)	0.4116	
ECOG Performance Status	0	22/ 53 ( 41.5)	NE ( 3.8, NE )	23/ 52 ( 44.2)	NE ( 4.0, NE )	0.89 ( 0.49, 1.59)	0.6871	0.7914
	1	20/ 48 ( 41.7)	NE ( 3.2, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 2.8, NE )	0.90 ( 0.50, 1.62)	0.7137	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	2.7 ( 1.7, NE )	6/ 10 ( 60.0)	6.9 ( 3.0, NE )	1.31 ( 0.47, 3.61)	0.6229	
Binet Stage	Stage A	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 3.8, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 4.7, NE )	0.80 ( 0.32, 2.02)	0.6398	0.7738
	Stage B	23/ 49 ( 46.9)	NE ( 2.1, NE )	20/ 46 ( 43.5)	NE ( 3.1, NE )	1.12 ( 0.62, 2.04)	0.7220	
	Stage C	20/ 44 ( 45.5)	NE ( 2.6, NE )	25/ 48 ( 52.1)	4.0 ( 2.3, NE )	0.88 ( 0.49, 1.59)	0.6768	
Region	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 1.7, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 4.7, NE )	1.39 ( 0.56, 3.47)	0.4783	0.5220
	Central and Eastern Europe	18/ 37 ( 48.6)	NE ( 1.9, NE )	18/ 36 ( 50.0)	14.1 ( 2.9, NE )	1.19 ( 0.62, 2.30)	0.6097	
	Latin America	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 3.8, NE )	4/ 7 ( 57.1)	3.4 ( 1.4, NE )	0.32 ( 0.06, 1.76)	0.1680	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 2.0, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.8, NE )	1.01 ( 0.27, 3.78)	0.9955	
	Western Europe	16/ 40 ( 40.0)	NE ( 3.3, NE )	20/ 42 ( 47.6)	NE ( 2.1, NE )	0.72 ( 0.37, 1.40)	0.3247	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	33/ 69 ( 47.8)	NE ( 3.2, NE )	35/ 75 ( 46.7)	NE ( 3.4, NE )	1.05 ( 0.65, 1.68)	0.8588	0.4082
	>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 2.6, NE )	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 2.0, NE )	0.99 ( 0.45, 2.19)	0.9800	
	>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 2.1, NE )	0.42 ( 0.11, 1.54)	0.1752	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Age							0.7625
	< 75 years	45/ 83 ( 54.2)	8.4 ( 2.0, NE )	33/ 72 ( 45.8)	NE ( 3.8, NE )	1.26 (0.81, 1.98)	0.3067	
	>= 75 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 4.7, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE ( 2.8, NE )	1.10 (0.56, 2.16)	0.7811	
	Gender							0.8001
	male	41/ 85 ( 48.2)	NE ( 4.8, NE )	33/ 80 ( 41.3)	NE ( 7.6, NE )	1.27 (0.80, 2.01)	0.3067	
	female	20/ 34 ( 58.8)	4.6 ( 1.9, NE )	18/ 35 ( 51.4)	5.4 ( 2.1, NE )	1.13 (0.60, 2.15)	0.6927	
	B-Symptom Fever							0.7421
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	5/ 9 ( 55.6)	3.0 ( 1.0, NE )	0.86 (0.17, 4.45)	0.8590	
	no	59/115 ( 51.3)	10.8 ( 3.8, NE )	46/106 ( 43.4)	NE ( 5.4, NE )	1.27 (0.86, 1.86)	0.2318	
	B-Symptom Night Sweat							0.0259
	yes	35/ 56 ( 62.5)	3.1 ( 1.5, 36.2)	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 7.2, NE )	1.84 (1.07, 3.16)	0.0260	
	no	26/ 63 ( 41.3)	NE ( 6.4, NE )	30/ 62 ( 48.4)	NE ( 3.0, NE )	0.81 (0.48, 1.38)	0.4426	
	B-Symptom Weight Loss							0.5359
	yes	12/ 18 ( 66.7)	2.9 ( 1.4, NE )	16/ 25 ( 64.0)	3.7 ( 2.0, NE )	1.03 (0.49, 2.18)	0.9339	
	no	49/101 ( 48.5)	36.2 ( 4.7, NE )	35/ 90 ( 38.9)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.88, 2.09)	0.1729	
	Race Group 2							0.5767
	white	58/108 ( 53.7)	8.4 ( 3.1, NE )	46/107 ( 43.0)	NE ( 7.2, NE )	1.36 (0.92, 2.00)	0.1206	
	non-white	3/ 3 (100.0)	1.7 ( 1.2, 1.9)	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1.80 (0.18, 17.9)	0.6104	
	TLS risk category							0.9421
	low	6/ 10 ( 60.0)	11.1 ( 1.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.0, NE )	1.30 (0.39, 4.33)	0.6688	
	medium	34/ 71 ( 47.9)	NE ( 3.8, NE )	32/ 74 ( 43.2)	NE ( 5.3, NE )	1.15 (0.71, 1.87)	0.5683	
	high	21/ 38 ( 55.3)	4.8 ( 1.5, NE )	14/ 29 ( 48.3)	NE ( 2.0, NE )	1.30 (0.66, 2.55)	0.4506	
	CIRS-Score							0.4910
	<= 6	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 3.4, NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	1.84 (0.58, 5.81)	0.2910	
	> 6	54/103 ( 52.4)	9.3 ( 2.0, NE )	46/ 97 ( 47.4)	NE ( 3.6, NE )	1.15 (0.78, 1.71)	0.4749	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8929
	< 70 mL/min	32/ 67 ( 47.8)	36.2 ( 4.7, NE )	25/ 62 ( 40.3)	NE ( 7.2, NE )	1.22 (0.73, 2.07)	0.4460	
	>= 70 mL/min	29/ 52 ( 55.8)	6.4 ( 1.9, NE )	24/ 50 ( 48.0)	NE ( 3.6, NE )	1.28 (0.75, 2.20)	0.3743	
	IGVH mutational status							0.5580
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	1.8 ( 1.1, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	2.50 (0.40, 15.4)	0.3091	
	unmutated	56/112 ( 50.0)	36.2 ( 4.5, NE )	49/111 ( 44.1)	NE ( 5.3, NE )	1.19 (0.81, 1.74)	0.3851	
	TP53 mutation status							0.4097
	mutated	11/ 19 ( 57.9)	2.0 ( 1.4, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 3.0, NE )	1.87 (0.72, 4.84)	0.1866	
	unmutated	50/ 99 ( 50.5)	11.1 ( 4.7, NE )	44/ 98 ( 44.9)	NE ( 4.9, NE )	1.15 (0.77, 1.73)	0.4966	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.6428
	Del (17p)	9/ 14 ( 64.3)	1.8 ( 1.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	5.4 ( 2.0, NE )	1.64 ( 0.58, 4.63)	0.3359	
	Del (11q)	15/ 27 ( 55.6)	3.8 ( 1.2, NE )	14/ 27 ( 51.9)	7.6 ( 1.2, NE )	1.08 ( 0.52, 2.25)	0.8550	
	Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	36.2 ( 3.1, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 3.8, NE )	1.14 ( 0.49, 2.67)	0.7579	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	17/ 31 ( 54.8)	10.8 ( 1.9, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (18.7, NE )	2.17 ( 0.85, 5.52)	0.0933	
	Del (13q)	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 2.3, NE )	15/ 32 ( 46.9)	NE ( 2.9, NE )	0.82 ( 0.35, 1.95)	0.6611	
	Serum beta2-microglobulin							0.4127
	<= 3.5 mg/L	18/ 33 ( 54.5)	4.7 ( 1.6, NE )	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 4.9, NE )	1.47 ( 0.75, 2.89)	0.2717	
	> 3.5 mg/L	38/ 79 ( 48.1)	36.2 ( 4.8, NE )	34/ 76 ( 44.7)	NE ( 3.7, NE )	1.08 ( 0.68, 1.71)	0.7508	
	ECOG Performance Status							0.2132
	0	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 8.4, NE )	23/ 52 ( 44.2)	NE ( 4.9, NE )	0.82 ( 0.46, 1.49)	0.5158	
	1	28/ 48 ( 58.3)	2.3 ( 1.5, NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE ( 3.7, NE )	1.68 ( 0.96, 2.94)	0.0645	
	>=2	12/ 18 ( 66.7)	3.4 ( 1.1, NE )	6/ 10 ( 60.0)	5.1 ( 1.4, NE )	1.20 ( 0.45, 3.21)	0.7284	
	Binet Stage							0.0049
	Stage A	14/ 26 ( 53.8)	11.0 ( 3.4, NE )	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	3.01 ( 0.99, 9.18)	0.0379	
	Stage B	21/ 49 ( 42.9)	NE ( 3.1, NE )	28/ 46 ( 60.9)	3.6 ( 2.0, NE )	0.61 ( 0.35, 1.08)	0.0818	
	Stage C	26/ 44 ( 59.1)	4.7 ( 1.5, NE )	19/ 48 ( 39.6)	NE ( 4.9, NE )	2.00 ( 1.10, 3.61)	0.0201	
	Region							0.3827
	Australia/New Zealand/Asia	18/ 23 ( 78.3)	1.5 ( 1.2, 4.7)	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	2.38 ( 1.09, 5.19)	0.0231	
	Central and Eastern Europe	21/ 37 ( 56.8)	3.1 ( 1.2, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 2.8, NE )	1.42 ( 0.75, 2.69)	0.2889	
	Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 3.8, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 3.0, NE )	0.78 ( 0.16, 3.87)	0.7592	
	US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	9.3 ( 1.5, NE )	6/ 10 ( 60.0)	2.9 ( 1.1, NE )	0.76 ( 0.25, 2.37)	0.6400	
	Western Europe	13/ 40 ( 32.5)	NE (36.2, NE )	15/ 42 ( 35.7)	NE (18.7, NE )	0.83 ( 0.39, 1.75)	0.6205	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.9524
	< 3 years	39/ 69 ( 56.5)	4.7 ( 1.9, NE )	36/ 75 ( 48.0)	NE ( 3.8, NE )	1.26 ( 0.80, 1.99)	0.3134	
	>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 6.0, NE )	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 2.0, NE )	1.16 ( 0.49, 2.75)	0.7280	
	>= 6 years	7/ 14 ( 50.0)	6.7 ( 1.5, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.9, NE )	1.47 ( 0.52, 4.21)	0.4650	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Age							
	< 75 years	29/ 83 ( 34.9)	NE ( NE , NE )	24/ 72 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.65, 1.93)	0.6799	0.5675
>= 75 years	11/ 36 ( 30.6)	NE ( NE , NE )	16/ 43 ( 37.2)	NE ( 3.8, NE )	0.86 (0.40, 1.86)	0.7026		
	Gender							
	male	23/ 85 ( 27.1)	NE ( NE , NE )	23/ 80 ( 28.8)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.55, 1.75)	0.9476	0.7666
female	17/ 34 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	17/ 35 ( 48.6)	NE ( 2.0, NE )	1.11 (0.56, 2.17)	0.7868		
B-Symptom Fever	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	6/ 9 ( 66.7)	2.8 ( 1.4, NE )	NE	NE	0.9811
	no	40/115 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	34/106 ( 32.1)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.74, 1.84)	0.5194	
B-Symptom Night Sweat	yes	19/ 56 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE ( 3.8, NE )	0.85 (0.46, 1.57)	0.5979	0.4260
	no	21/ 63 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	18/ 62 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.65, 2.31)	0.5191	
B-Symptom Weight Loss	yes	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 1.3, NE )	16/ 25 ( 64.0)	2.8 ( 1.4, NE )	0.64 (0.27, 1.50)	0.2965	0.1742
	no	32/101 ( 31.7)	NE ( NE , NE )	24/ 90 ( 26.7)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.76, 2.20)	0.3369	
Race Group 2	white	39/108 ( 36.1)	NE ( NE , NE )	36/107 ( 33.6)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.74, 1.83)	0.5112	0.9858
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.7, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TIS risk category	low	7/ 10 ( 70.0)	1.3 ( 1.1, 1.9)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.8, NE )	3.54 (1.09, 11.5)	0.0268	0.1741
	medium	21/ 71 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	25/ 74 ( 33.8)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.51, 1.62)	0.7395	
	high	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE ( 1.9, NE )	0.87 (0.38, 2.01)	0.7548	
CIRS-Score	<= 6	3/ 16 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.18, 3.23)	0.7115	0.6716
	> 6	37/103 ( 35.9)	NE ( NE , NE )	35/ 97 ( 36.1)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.65, 1.65)	0.8753	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	22/ 67 ( 32.8)	NE ( NE , NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.53, 1.69)	0.8465	0.5603
	>= 70 mL/min	18/ 52 ( 34.6)	NE ( NE , NE )	15/ 50 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.62, 2.45)	0.5458	
IGVH mutational status	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	0.55 (0.05, 6.08)	0.6195	0.5549
	unmutated	38/112 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	38/111 ( 34.2)	NE ( NE , NE )	1.05 (0.67, 1.65)	0.8327	
TP53 mutation status	mutated	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 1.4, NE )	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	2.62 (0.81, 8.54)	0.0935	0.1036
	unmutated	31/ 99 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	36/ 98 ( 36.7)	NE ( NE , NE )	0.87 (0.54, 1.41)	0.5784	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 2.1, NE )	1.74 (0.51, 5.95)	0.3637	0.8874
	Del (11q)	8/ 27 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 2.0, NE )	0.78 (0.31, 1.99)	0.6047	
	Trisomy 12	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 1.9, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE ( 3.7, NE )	0.90 (0.37, 2.22)	0.8142	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	9/ 31 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.22 (0.41, 3.65)	0.7279	
Del (13q)	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 2.0, NE )	11/ 32 ( 34.4)	NE ( 8.4, NE )	1.15 (0.44, 2.96)	0.7782		
Serum beta2-microglobulin	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	9/ 33 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.44, 2.82)	0.8035	0.8363
> 3.5 mg/L	28/ 79 ( 35.4)	NE ( NE , NE )	29/ 76 ( 38.2)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.59, 1.68)	0.9948		
ECOG Performance Status	ECOG Performance Status							
	0	13/ 53 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	12/ 52 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.51, 2.46)	0.7769	0.4623
	1	17/ 48 ( 35.4)	NE ( 5.0, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 2.5, NE )	0.78 (0.42, 1.47)	0.4447	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	1.7 ( 1.1, NE )	5/ 10 ( 50.0)	7.2 ( 1.9, NE )	1.65 (0.56, 4.85)	0.3626	
Binet Stage	Binet Stage							
Stage A	Stage A							
	8/ 26 ( 30.8)	NE ( NE , NE )	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	1.42 (0.46, 4.35)	0.5435	0.0369	
	13/ 49 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 2.0, NE )	0.53 (0.27, 1.06)	0.0676		
19/ 44 ( 43.2)	NE ( 2.0, NE )	14/ 48 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	1.87 (0.94, 3.72)	0.0725			
Region	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	9/ 23 ( 39.1)	NE ( 1.7, NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.68 (0.56, 5.02)	0.3432	0.8294
	Central and Eastern Europe	14/ 37 ( 37.8)	NE ( 1.9, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 3.8, NE )	1.02 (0.49, 2.11)	0.9639	
	Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 1.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.4, NE )	0.92 (0.19, 4.59)	0.9236	
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.0, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.7, NE )	1.26 (0.28, 5.64)	0.7630	
Western Europe	10/ 40 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	0.76 (0.34, 1.71)	0.5030		
Time from first diagnosis to randomisation	Time from first diagnosis to randomisation							
	< 3 years	29/ 69 ( 42.0)	NE ( 2.4, NE )	30/ 75 ( 40.0)	NE ( 3.8, NE )	1.10 (0.66, 1.84)	0.7072	0.8655
	>=3 and <6 years	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	6/ 22 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.36, 2.83)	0.9886	
	>= 6 years	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.72 (0.13, 3.93)	0.7091	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Age							0.6956
	< 75 years	17/ 83 ( 20.5)	NE ( NE , NE )	14/ 72 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	1.01 ( 0.50, 2.06)	0.9729	
	>= 75 years	12/ 36 ( 33.3)	NE (22.7, NE )	12/ 43 ( 27.9)	NE ( NE , NE )	1.26 ( 0.57, 2.81)	0.5656	
	Gender							0.6082
	male	20/ 85 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	16/ 80 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.17 ( 0.60, 2.25)	0.6480	
	female	9/ 34 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	10/ 35 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.88 ( 0.36, 2.16)	0.7776	
	B-Symptom Fever							1.0000
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	29/115 ( 25.2)	NE ( NE , NE )	26/106 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.99 ( 0.58, 1.68)	0.9746	
	B-Symptom Night Sweat							0.6471
	yes	13/ 56 ( 23.2)	NE ( NE , NE )	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	1.24 ( 0.54, 2.82)	0.6140	
	no	16/ 63 ( 25.4)	NE ( NE , NE )	16/ 62 ( 25.8)	NE ( NE , NE )	0.94 ( 0.47, 1.89)	0.8724	
	B-Symptom Weight Loss							0.6319
	yes	5/ 18 ( 27.8)	NE (22.7, NE )	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.32 ( 0.38, 4.57)	0.6600	
	no	24/101 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	21/ 90 ( 23.3)	NE ( NE , NE )	1.00 ( 0.56, 1.80)	0.9987	
	Race Group 2							0.8211
	white	26/108 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	23/107 ( 21.5)	NE ( NE , NE )	1.09 ( 0.62, 1.92)	0.7519	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.9, NE )	0.82 ( 0.05, 13.2)	0.8864	
	TLS risk category							0.7101
low	2/ 10 ( 20.0)	NE (34.9, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE )	0.47 ( 0.09, 2.62)	0.3817		
medium	13/ 71 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	12/ 74 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.51, 2.45)	0.7776		
high	14/ 38 ( 36.8)	NE ( 7.5, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE ( 8.1, NE )	1.03 ( 0.46, 2.32)	0.9456		
CIRS-Score							0.4884	
<= 6	3/ 16 ( 18.8)	NE (34.9, NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.93 ( 0.32, 11.6)	0.4625		
> 6	26/103 ( 25.2)	NE ( NE , NE )	24/ 97 ( 24.7)	NE ( NE , NE )	0.98 ( 0.56, 1.71)	0.9494		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4123	
< 70 mL/min	18/ 67 ( 26.9)	NE ( NE , NE )	13/ 62 ( 21.0)	NE ( NE , NE )	1.31 ( 0.64, 2.67)	0.4568		
>= 70 mL/min	11/ 52 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	12/ 50 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	0.82 ( 0.36, 1.86)	0.6252		
IGVH mutational status							0.9410	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	0.87 ( 0.05, 13.9)	0.9191		
unmutated	26/112 ( 23.2)	NE ( NE , NE )	25/111 ( 22.5)	NE ( NE , NE )	1.01 ( 0.58, 1.75)	0.9749		
TP53 mutation status							0.3098	
mutated	7/ 19 ( 36.8)	NE (22.7, NE )	3/ 17 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	1.94 ( 0.50, 7.51)	0.3297		
unmutated	22/ 99 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	23/ 98 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	0.94 ( 0.53, 1.69)	0.8428		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.9910
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 7.5, NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.0, NE )	1.09 (0.25, 4.67)	0.9116	
	Del (11q)	9/ 27 ( 33.3)	NE ( 34.9, NE )	8/ 27 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.39, 2.61)	0.9967	
	Trisomy 12	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	6/ 24 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.38, 3.40)	0.8109	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/ 31 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.28, 4.84)	0.8467	
	Del (13q)	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	6/ 32 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	0.76 (0.19, 3.06)	0.7037	
	Serum beta2-microglobulin							0.5585
	<= 3.5 mg/L	8/ 33 ( 24.2)	NE ( NE , NE )	10/ 36 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.33, 2.14)	0.7200	
	> 3.5 mg/L	18/ 79 ( 22.8)	NE ( NE , NE )	15/ 76 ( 19.7)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.59, 2.31)	0.6637	
	ECOG Performance Status							0.9813
0	11/ 53 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	10/ 52 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	1.03 (0.44, 2.42)	0.9531		
1	12/ 48 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	13/ 53 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.46, 2.20)	0.9861		
>=2	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (22.7, NE )	1.06 (0.26, 4.27)	0.9255		
Binet Stage							0.0470	
Stage A	5/ 26 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 1.6, NE )	0.33 (0.11, 1.02)	0.0436		
Stage B	15/ 49 ( 30.6)	NE ( NE , NE )	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.93 (0.82, 4.56)	0.1256		
Stage C	9/ 44 ( 20.5)	NE ( NE , NE )	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	1.09 (0.43, 2.74)	0.8593		
Region							0.3031	
Australia/New Zealand/Asia	5/ 23 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 8.1, NE )	0.73 (0.22, 2.38)	0.5942		
Central and Eastern Europe	12/ 37 ( 32.4)	NE ( 7.5, NE )	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	1.84 (0.72, 4.67)	0.1952		
Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE (22.7, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.70 (0.17, 17.1)	0.6470		
US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.0, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.88 (0.34, 10.3)	0.4597		
Western Europe	5/ 40 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	10/ 42 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	0.48 (0.16, 1.40)	0.1661		
Time from first diagnosis to randomisation							0.4663	
< 3 years	21/ 69 ( 30.4)	NE ( NE , NE )	18/ 75 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	1.22 (0.65, 2.29)	0.5373		
>=3 and <6 years	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 8.1, NE )	0.59 (0.21, 1.67)	0.3155		
>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.08, 21.5)	0.8332		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Age							
	< 75 years	14/ 83 ( 16.9)	NE ( NE , NE )	12/ 72 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.03 ( 0.48, 2.23)	0.9383	0.2214
	>= 75 years	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	14/ 43 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	0.48 ( 0.19, 1.26)	0.1277	
	Gender							
	male	14/ 85 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	21/ 80 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	0.62 ( 0.31, 1.21)	0.1571	0.3030
	female	6/ 34 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	5/ 35 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.26 ( 0.38, 4.13)	0.7060	
	B-Symptom Fever							
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9998
	no	20/115 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	26/106 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.69 ( 0.39, 1.24)	0.2169	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	10/ 56 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	11/ 53 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.88 ( 0.37, 2.07)	0.7584	0.6020
	no	10/ 63 ( 15.9)	NE ( NE , NE )	15/ 62 ( 24.2)	NE ( NE , NE )	0.64 ( 0.29, 1.42)	0.2715	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 9.2, NE )	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.67 ( 0.51, 5.48)	0.3911	0.1310
	no	14/101 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	21/ 90 ( 23.3)	NE ( NE , NE )	0.59 ( 0.30, 1.16)	0.1247	
	Race Group 2							
	white	20/108 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	25/107 ( 23.4)	NE ( NE , NE )	0.79 ( 0.44, 1.43)	0.4349	0.9999
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							
	low	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 1.7, NE )	0.42 ( 0.04, 4.04)	0.4379	0.3087
medium	12/ 71 ( 16.9)	NE ( NE , NE )	20/ 74 ( 27.0)	NE ( NE , NE )	0.62 ( 0.30, 1.26)	0.1821		
high	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	3/ 29 ( 10.3)	NE ( NE , NE )	1.84 ( 0.48, 7.11)	0.3696		
CIRS-Score								
<= 6	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	2.74 ( 0.25, 30.4)	0.3918	0.2456	
> 6	18/103 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	25/ 97 ( 25.8)	NE ( NE , NE )	0.65 ( 0.35, 1.19)	0.1552		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	13/ 67 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	18/ 62 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	0.67 ( 0.33, 1.38)	0.2773	0.7486	
>= 70 mL/min	7/ 52 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	8/ 50 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	0.81 ( 0.29, 2.24)	0.6878		
IGVH mutational status								
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 3.0, NE )	1.15 ( 0.07, 18.6)	0.9191	0.8011	
unmutated	19/112 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	25/111 ( 22.5)	NE ( NE , NE )	0.75 ( 0.41, 1.36)	0.3398		
TP53 mutation status								
mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	2.58 ( 0.50, 13.3)	0.2399	0.0876	
unmutated	14/ 99 ( 14.1)	NE ( NE , NE )	24/ 98 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	0.55 ( 0.29, 1.07)	0.0748		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
		Del (17p)	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.0, NE )	0.80 (0.16, 3.98)	0.7864	0.7087
		Del (11q)	5/ 27 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	7/ 27 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	0.65 (0.21, 2.04)	0.4545	
		Trisomy 12	2/ 25 ( 8.0)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.50 (0.09, 2.71)	0.4092	
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/ 31 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 4.1, NE )	0.49 (0.15, 1.62)	0.2337	
		Del (13q)	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	6/ 32 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	1.48 (0.45, 4.84)	0.5181	
		Serum beta2-microglobulin							
		<= 3.5 mg/L	5/ 33 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.28, 2.99)	0.8746	0.6994
		> 3.5 mg/L	14/ 79 ( 17.7)	NE ( NE , NE )	19/ 76 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.70 (0.35, 1.40)	0.3152	
		ECOG Performance Status							
		0	9/ 53 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	15/ 52 ( 28.8)	NE ( NE , NE )	0.54 (0.24, 1.25)	0.1426	0.6796
		1	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	11/ 53 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.39, 2.28)	0.8925	
		>=2	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0/ 10 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
		Binet Stage							
		Stage A	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.17 (0.26, 5.24)	0.8348	0.7952
		Stage B	9/ 49 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	0.73 (0.30, 1.75)	0.4790	
		Stage C	7/ 44 ( 15.9)	NE ( NE , NE )	12/ 48 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.63 (0.25, 1.61)	0.3330	
		Region							
		Australia/New Zealand/Asia	5/ 23 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.09 (0.29, 4.08)	0.8928	0.6816
	Central and Eastern Europe	7/ 37 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.22 (0.41, 3.63)	0.7200		
	Latin America	0/ 8 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
	US/Canada/Central America	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 8.8, NE )	0.30 (0.03, 2.86)	0.2646		
	Western Europe	7/ 40 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	13/ 42 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	0.53 (0.21, 1.34)	0.1692		
	Time from first diagnosis to randomisation								
	< 3 years	14/ 69 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	16/ 75 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.46, 1.95)	0.8921	0.4419	
	>=3 and <6 years	5/ 36 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 2.0, NE )	0.40 (0.13, 1.28)	0.1117		
	>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	3/ 18 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.45 (0.05, 4.36)	0.4818		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Age							
	< 75 years	45/ 83 ( 54.2)	7.1 ( 2.4, NE )	32/ 72 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	1.34 ( 0.85, 2.10)	0.2136	0.2076
	>= 75 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 2.8, NE )	23/ 43 ( 53.5)	5.1 ( 3.0, NE )	0.82 ( 0.43, 1.55)	0.5326	
	Gender							
	male	40/ 85 ( 47.1)	NE ( 3.0, NE )	40/ 80 ( 50.0)	16.6 ( 3.9, NE )	0.99 ( 0.64, 1.54)	0.9680	0.3097
	female	21/ 34 ( 61.8)	4.2 ( 1.5, NE )	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 2.1, NE )	1.51 ( 0.78, 2.92)	0.2245	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 3.0, NE )	1.23 ( 0.13, 11.9)	0.8584	0.9902
	no	60/115 ( 52.2)	7.6 ( 3.0, NE )	52/106 ( 49.1)	16.6 ( 3.9, NE )	1.10 ( 0.76, 1.59)	0.6309	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	32/ 56 ( 57.1)	3.9 ( 1.9, NE )	26/ 53 ( 49.1)	16.6 ( 3.7, NE )	1.27 ( 0.75, 2.12)	0.3764	0.4976
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 4.1, NE )	29/ 62 ( 46.8)	NE ( 3.0, NE )	1.00 ( 0.60, 1.67)	0.9823	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	10/ 18 ( 55.6)	5.5 ( 1.2, NE )	13/ 25 ( 52.0)	7.2 ( 2.5, NE )	1.20 ( 0.52, 2.74)	0.6767	0.8670
	no	51/101 ( 50.5)	7.6 ( 3.0, NE )	42/ 90 ( 46.7)	NE ( 3.9, NE )	1.12 ( 0.75, 1.69)	0.5881	
	Race Group 2							
	white	60/108 ( 55.6)	4.5 ( 2.4, NE )	48/107 ( 44.9)	NE ( 5.1, NE )	1.37 ( 0.94, 2.01)	0.1026	0.5422
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.2, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	0.82 ( 0.05, 13.2)	0.8864	
	TLS risk category							
	low	5/ 10 ( 50.0)	7.9 ( 1.9, NE )	6/ 12 ( 50.0)	5.1 ( 1.1, NE )	0.99 ( 0.30, 3.24)	0.9947	0.7184
medium	34/ 71 ( 47.9)	NE ( 4.1, NE )	35/ 74 ( 47.3)	NE ( 3.9, NE )	1.02 ( 0.63, 1.63)	0.9519		
high	22/ 38 ( 57.9)	2.9 ( 1.5, NE )	14/ 29 ( 48.3)	NE ( 1.9, NE )	1.41 ( 0.72, 2.76)	0.3134		
CIRS-Score								
<= 6	5/ 16 ( 31.3)	NE ( 2.8, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.3, NE )	1.09 ( 0.33, 3.57)	0.8952	0.9573	
> 6	56/103 ( 54.4)	6.2 ( 2.6, NE )	49/ 97 ( 50.5)	7.2 ( 3.7, NE )	1.11 ( 0.76, 1.63)	0.5993		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	35/ 67 ( 52.2)	7.6 ( 2.6, NE )	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 4.7, NE )	1.29 ( 0.79, 2.13)	0.3108	0.4973	
>= 70 mL/min	26/ 52 ( 50.0)	7.9 ( 2.3, NE )	25/ 50 ( 50.0)	16.6 ( 2.8, NE )	1.00 ( 0.58, 1.73)	0.9860		
IGVH mutational status								
mutated	4/ 4 (100.0)	3.2 ( 1.4, 7.1)	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.7, NE )	8.64 ( 0.92, 80.7)	0.0266	0.1363	
unmutated	55/112 ( 49.1)	13.1 ( 3.0, NE )	54/111 ( 48.6)	16.6 ( 3.7, NE )	1.05 ( 0.72, 1.53)	0.7973		
TP53 mutation status								
mutated	13/ 19 ( 68.4)	4.1 ( 1.9, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 4.0, NE )	2.10 ( 0.83, 5.27)	0.1102	0.1928	
unmutated	47/ 99 ( 47.5)	NE ( 3.0, NE )	48/ 98 ( 49.0)	16.6 ( 3.2, NE )	1.00 ( 0.67, 1.49)	0.9758		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								0.4802
	Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	2.8 ( 1.4, 8.4)	6/ 12 ( 50.0)	6.0 ( 3.0, NE )	1.84 (0.68, 4.99)	0.2218		
	Del (11q)	13/ 27 ( 48.1)	NE ( 1.6, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 3.9, NE )	1.51 (0.66, 3.44)	0.3253		
	Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 3.9, NE )	12/ 24 ( 50.0)	7.2 ( 3.0, NE )	0.70 (0.30, 1.62)	0.3968		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	18/ 31 ( 58.1)	4.5 ( 1.5, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.2, NE )	1.46 (0.66, 3.26)	0.3482		
	Del (13q)	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 1.2, NE )	18/ 32 ( 56.3)	4.2 ( 2.0, NE )	0.83 (0.37, 1.85)	0.6572		
	Serum beta2-microglobulin								0.3079
	<= 3.5 mg/L	17/ 33 ( 51.5)	13.1 ( 1.9, NE )	14/ 36 ( 38.9)	NE ( 7.2, NE )	1.60 (0.79, 3.25)	0.1968		
	> 3.5 mg/L	43/ 79 ( 54.4)	4.1 ( 2.4, NE )	40/ 76 ( 52.6)	4.7 ( 2.9, NE )	1.06 (0.69, 1.63)	0.7851		
	ECOG Performance Status								0.3318
	0	27/ 53 ( 50.9)	5.6 ( 2.8, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE ( 6.6, NE )	1.55 (0.87, 2.77)	0.1358		
	1	25/ 48 ( 52.1)	7.9 ( 2.3, NE )	29/ 53 ( 54.7)	3.9 ( 2.5, NE )	0.90 (0.53, 1.53)	0.6890		
	>=2	9/ 18 ( 50.0)	3.9 ( 1.9, NE )	6/ 10 ( 60.0)	5.1 ( 1.2, NE )	0.84 (0.30, 2.36)	0.7401		
	Binet Stage								0.2121
	Stage A	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.6, NE )	12/ 21 ( 57.1)	4.7 ( 1.6, NE )	0.59 (0.26, 1.34)	0.2051		
	Stage B	28/ 49 ( 57.1)	4.1 ( 1.9, NE )	23/ 46 ( 50.0)	16.6 ( 3.0, NE )	1.27 (0.73, 2.21)	0.4067		
	Stage C	22/ 44 ( 50.0)	7.1 ( 2.6, NE )	20/ 48 ( 41.7)	NE ( 4.0, NE )	1.39 (0.76, 2.55)	0.2865		
	Region								0.2782
	Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)	2.4 ( 1.3, NE )	14/ 20 ( 70.0)	3.8 ( 1.9, NE )	0.98 (0.47, 2.07)	0.9628		
	Central and Eastern Europe	20/ 37 ( 54.1)	7.6 ( 2.4, NE )	13/ 36 ( 36.1)	NE ( 7.2, NE )	1.64 (0.81, 3.29)	0.1620		
Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 3.0, NE )	2.35 (0.43, 12.9)	0.3174			
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.5, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2.45 (0.48, 12.7)	0.2681			
Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 2.8, NE )	24/ 42 ( 57.1)	3.2 ( 1.9, NE )	0.74 (0.40, 1.38)	0.3304			
Time from first diagnosis to randomisation								0.8434	
< 3 years	38/ 69 ( 55.1)	7.6 ( 2.4, NE )	37/ 75 ( 49.3)	16.6 ( 3.2, NE )	1.15 (0.73, 1.82)	0.5370			
>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 3.1, NE )	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 1.9, NE )	1.02 (0.45, 2.34)	0.9688			
>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	1.5 ( 1.2, NE )	9/ 18 ( 50.0)	6.6 ( 3.0, NE )	1.50 (0.58, 3.91)	0.3949			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Age							
	< 75 years	69/ 83 ( 83.1)	1.9 ( 1.5, 2.3)	54/ 72 ( 75.0)	2.8 ( 1.5, 4.4)	1.29 (0.90, 1.84)	0.1679	0.6455
	>= 75 years	30/ 36 ( 83.3)	1.4 ( 1.2, 2.1)	35/ 43 ( 81.4)	1.7 ( 1.2, 1.9)	1.12 (0.68, 1.83)	0.6515	
	Gender							
	male	69/ 85 ( 81.2)	2.0 ( 1.5, 2.3)	64/ 80 ( 80.0)	1.9 ( 1.4, 3.0)	1.06 (0.75, 1.49)	0.7414	0.1476
	female	30/ 34 ( 88.2)	1.4 ( 1.1, 1.9)	25/ 35 ( 71.4)	2.8 ( 1.4, 5.3)	1.65 (0.97, 2.82)	0.0676	
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	3.8 ( 2.0, 6.0)	7/ 9 ( 77.8)	2.0 ( 1.2, 3.1)	0.61 (0.15, 2.43)	0.4764	0.5171
	no	96/115 ( 83.5)	1.8 ( 1.3, 2.1)	82/106 ( 77.4)	1.9 ( 1.5, 3.7)	1.23 (0.92, 1.66)	0.1657	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	50/ 56 ( 89.3)	1.5 ( 1.1, 1.9)	43/ 53 ( 81.1)	2.1 ( 1.4, 3.1)	1.38 (0.92, 2.08)	0.1237	0.4068
	no	49/ 63 ( 77.8)	2.1 ( 1.5, 2.9)	46/ 62 ( 74.2)	1.9 ( 1.4, 4.0)	1.09 (0.73, 1.63)	0.6708	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	17/ 18 ( 94.4)	2.0 ( 1.3, 2.6)	21/ 25 ( 84.0)	1.9 ( 1.1, 3.1)	1.13 (0.59, 2.15)	0.7067	0.7821
	no	82/101 ( 81.2)	1.8 ( 1.3, 2.1)	68/ 90 ( 75.6)	1.9 ( 1.5, 3.9)	1.24 (0.90, 1.71)	0.1918	
	Race Group 2							
	white	93/108 ( 86.1)	1.7 ( 1.3, 2.0)	81/107 ( 75.7)	2.0 ( 1.6, 3.7)	1.39 (1.03, 1.87)	0.0330	0.0338
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.7 ( 1.2, NE )	2/ 2 (100.0)	1.1 ( 1.0, 1.2)	0.24 (0.02, 2.67)	0.2072	
	TLS risk category							
low	7/ 10 ( 70.0)	3.4 ( 1.9, 9.8)	8/ 12 ( 66.7)	2.8 ( 1.1, 3.7)	0.82 (0.30, 2.27)	0.6990	0.5421	
medium	59/ 71 ( 83.1)	1.9 ( 1.3, 2.3)	59/ 74 ( 79.7)	2.0 ( 1.4, 3.9)	1.14 (0.79, 1.63)	0.4887		
high	33/ 38 ( 86.8)	1.5 ( 1.1, 2.1)	22/ 29 ( 75.9)	1.9 ( 1.1, 5.3)	1.46 (0.85, 2.52)	0.1714		
CIRS-Score								
<= 6	12/ 16 ( 75.0)	2.9 ( 1.9, 5.5)	14/ 18 ( 77.8)	2.0 ( 1.4, 8.2)	1.15 (0.52, 2.52)	0.7364	0.8008	
> 6	87/103 ( 84.5)	1.6 ( 1.2, 1.9)	75/ 97 ( 77.3)	1.9 ( 1.4, 3.1)	1.22 (0.89, 1.66)	0.2175		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	56/ 67 ( 83.6)	2.0 ( 1.5, 2.3)	51/ 62 ( 82.3)	1.9 ( 1.2, 3.1)	1.11 (0.76, 1.63)	0.5733	0.4364	
>= 70 mL/min	43/ 52 ( 82.7)	1.6 ( 1.2, 1.9)	36/ 50 ( 72.0)	2.1 ( 1.5, 5.0)	1.39 (0.89, 2.17)	0.1452		
IGVH mutational status								
mutated	4/ 4 (100.0)	1.4 ( 1.1, 2.3)	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	8.64 (0.92, 80.7)	0.0288	0.0980	
unmutated	93/112 ( 83.0)	1.9 ( 1.3, 2.1)	87/111 ( 78.4)	1.9 ( 1.5, 2.8)	1.16 (0.87, 1.56)	0.3266		
TP53 mutation status								
mutated	17/ 19 ( 89.5)	1.4 ( 1.1, 2.0)	12/ 17 ( 70.6)	2.1 ( 1.7, 8.3)	1.95 (0.92, 4.12)	0.0715	0.2370	
unmutated	81/ 99 ( 81.8)	1.9 ( 1.5, 2.3)	77/ 98 ( 78.6)	1.9 ( 1.4, 2.9)	1.12 (0.82, 1.53)	0.4911		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (17p)	13/ 14 ( 92.9)	1.3 ( 1.1, 1.8)	9/ 12 ( 75.0)	2.1 ( 1.4, 8.3)	1.92 (0.82, 4.53)	0.1254	0.8474	
	Del (11q)	25/ 27 ( 92.6)	1.9 ( 1.1, 2.1)	22/ 27 ( 81.5)	1.9 ( 1.1, 5.0)	1.25 (0.70, 2.24)	0.4308		
	Trisomy 12	18/ 25 ( 72.0)	3.5 ( 2.0, 9.8)	16/ 24 ( 66.7)	3.5 ( 1.6, NE )	1.02 (0.52, 2.00)	0.9600		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	25/ 31 ( 80.6)	1.7 ( 1.1, 2.4)	16/ 20 ( 80.0)	2.1 ( 1.2, 4.1)	1.13 (0.60, 2.11)	0.7126		
	Del (13q)	17/ 21 ( 81.0)	1.5 ( 1.1, 2.3)	26/ 32 ( 81.3)	1.7 ( 1.1, 3.9)	1.25 (0.68, 2.32)	0.4782		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	30/ 33 ( 90.9)	1.8 ( 1.1, 2.3)	22/ 36 ( 61.1)	3.9 ( 1.2, NE )	1.90 (1.09, 3.32)	0.0209		0.0258
	> 3.5 mg/L	62/ 79 ( 78.5)	1.9 ( 1.3, 2.2)	65/ 76 ( 85.5)	1.9 ( 1.5, 2.4)	0.95 (0.67, 1.35)	0.7608		
	ECOG Performance Status								
	0	41/ 53 ( 77.4)	1.9 ( 1.4, 2.3)	39/ 52 ( 75.0)	2.1 ( 1.5, 4.7)	1.10 (0.71, 1.71)	0.6650		0.7621
	1	42/ 48 ( 87.5)	1.8 ( 1.2, 2.4)	42/ 53 ( 79.2)	1.9 ( 1.4, 2.8)	1.20 (0.78, 1.84)	0.4106		
	>=2	16/ 18 ( 88.9)	1.1 ( 1.0, 2.1)	8/ 10 ( 80.0)	1.4 ( 1.1, 5.8)	1.51 (0.64, 3.55)	0.3363		
	Binet Stage								
	Stage A	21/ 26 ( 80.8)	1.9 ( 1.5, 6.0)	15/ 21 ( 71.4)	4.1 ( 1.6, 8.3)	1.21 (0.62, 2.36)	0.5713		0.5247
	Stage B	40/ 49 ( 81.6)	2.0 ( 1.2, 2.6)	37/ 46 ( 80.4)	1.9 ( 1.2, 3.9)	1.03 (0.66, 1.61)	0.9191		
	Stage C	38/ 44 ( 86.4)	1.5 ( 1.2, 2.3)	37/ 48 ( 77.1)	1.9 ( 1.4, 3.1)	1.51 (0.96, 2.38)	0.0782		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	21/ 23 ( 91.3)	1.5 ( 1.2, 1.9)	17/ 20 ( 85.0)	1.8 ( 1.1, 5.3)	1.16 (0.61, 2.21)	0.6452		0.7187
	Central and Eastern Europe	30/ 37 ( 81.1)	1.5 ( 1.0, 2.9)	29/ 36 ( 80.6)	1.4 ( 1.1, 2.8)	1.11 (0.67, 1.86)	0.6927		
Latin America	7/ 8 ( 87.5)	1.2 ( 1.0, 2.3)	4/ 7 ( 57.1)	1.4 ( 1.1, NE )	2.09 (0.61, 7.18)	0.2406			
US/Canada/Central America	10/ 11 ( 90.9)	1.9 ( 1.3, 3.6)	7/ 10 ( 70.0)	4.5 ( 1.8, NE )	1.87 (0.69, 5.06)	0.2155			
Western Europe	31/ 40 ( 77.5)	2.3 ( 1.7, 3.8)	32/ 42 ( 76.2)	2.1 ( 1.6, 4.1)	1.05 (0.64, 1.72)	0.8615			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	59/ 69 ( 85.5)	1.9 ( 1.2, 2.4)	57/ 75 ( 76.0)	2.0 ( 1.4, 4.0)	1.21 (0.84, 1.74)	0.3121	0.9930		
>=3 and <6 years	28/ 36 ( 77.8)	1.7 ( 1.1, 2.2)	17/ 22 ( 77.3)	2.1 ( 1.6, 3.0)	1.28 (0.70, 2.35)	0.4260			
>= 6 years	12/ 14 ( 85.7)	1.8 ( 1.2, 3.0)	15/ 18 ( 83.3)	1.4 ( 1.2, 4.1)	1.15 (0.53, 2.48)	0.7058			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Age							
	< 75 years	23/ 83 ( 27.7)	NE (41.2, NE )	17/ 72 ( 23.6)	NE ( NE , NE )	1.10 (0.58, 2.06)	0.7775	0.5103
>= 75 years	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	5/ 43 ( 11.6)	NE ( NE , NE )	1.80 (0.57, 5.69)	0.3067		
	Gender							
	male	22/ 85 ( 25.9)	NE ( NE , NE )	14/ 80 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	1.42 (0.72, 2.77)	0.3091	0.6142
female	8/ 34 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	8/ 35 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.42, 2.97)	0.8269		
B-Symptom Fever	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.0, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 2.0, NE )	1.08 (0.10, 12.0)	0.9661	0.8106
	no	29/115 ( 25.2)	NE ( NE , NE )	20/106 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	1.34 (0.76, 2.37)	0.3176	
B-Symptom Night Sweat	yes	19/ 56 ( 33.9)	NE (41.2, NE )	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	1.79 (0.83, 3.87)	0.1330	0.1872
	no	11/ 63 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	12/ 62 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.39, 1.99)	0.7562	
B-Symptom Weight Loss	yes	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 2.3, NE )	7/ 25 ( 28.0)	NE (21.2, NE )	1.71 (0.62, 4.71)	0.2925	0.6567
	no	22/101 ( 21.8)	NE ( NE , NE )	15/ 90 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.67, 2.48)	0.4559	
Race Group 2	white	29/108 ( 26.9)	NE ( NE , NE )	20/107 ( 18.7)	NE ( NE , NE )	1.46 (0.82, 2.58)	0.1966	0.9891
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.2, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TLS risk category	low	4/ 10 ( 40.0)	NE (17.4, NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	5.23 (0.58, 46.8)	0.0986	0.2766
	medium	17/ 71 ( 23.9)	NE (41.2, NE )	13/ 74 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	1.37 (0.66, 2.82)	0.3984	
	high	9/ 38 ( 23.7)	NE ( NE , NE )	8/ 29 ( 27.6)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.32, 2.17)	0.7079	
CIRS-Score	<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE (22.9, NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	4.60 (0.51, 41.2)	0.1355	0.2146
	> 6	26/103 ( 25.2)	NE ( NE , NE )	21/ 97 ( 21.6)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.64, 2.03)	0.6600	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	11/ 67 ( 16.4)	NE ( NE , NE )	7/ 62 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	1.45 (0.56, 3.75)	0.4404	0.8956
	>= 70 mL/min	19/ 52 ( 36.5)	NE (22.9, NE )	12/ 50 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	1.52 (0.73, 3.13)	0.2606	
IGVH mutational status	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9839
	unmutated	27/112 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	22/111 ( 19.8)	NE ( NE , NE )	1.19 (0.68, 2.09)	0.5471	
TP53 mutation status	mutated	7/ 19 ( 36.8)	NE ( 2.9, NE )	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	3.27 (0.68, 15.8)	0.1176	0.2125
	unmutated	23/ 99 ( 23.2)	NE ( NE , NE )	20/ 98 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.61, 2.03)	0.7337	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.1893
	Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	7.11 (0.87, 57.9)	0.0324	
	Del (11q)	9/ 27 ( 33.3)	NE (22.9, NE )	8/ 27 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	0.94 (0.36, 2.48)	0.8986	
	Trisomy 12	2/ 25 ( 8.0)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.35 (0.07, 1.82)	0.1923	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	9/ 31 ( 29.0)	41.2 (41.2, NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	2.25 (0.60, 8.37)	0.2181	
	Del (13q)	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	5/ 32 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	0.92 (0.22, 3.84)	0.9027	
	Serum beta2-microglobulin							0.0217
	<= 3.5 mg/L	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	12/ 36 ( 33.3)	NE (22.6, NE )	0.60 (0.24, 1.53)	0.2742	
	> 3.5 mg/L	22/ 79 ( 27.8)	NE (41.2, NE )	9/ 76 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	2.44 (1.12, 5.31)	0.0199	
	ECOG Performance Status							0.4125
	0	8/ 53 ( 15.1)	NE ( NE , NE )	9/ 52 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.34, 2.27)	0.7836	
	1	16/ 48 ( 33.3)	41.2 (41.2, NE )	12/ 53 ( 22.6)	NE ( NE , NE )	1.37 (0.65, 2.90)	0.4097	
	>=2	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 2.9, NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	4.10 (0.49, 34.2)	0.1574	
	Binet Stage							0.6290
	Stage A	7/ 26 ( 26.9)	NE (41.2, NE )	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	2.02 (0.41, 9.96)	0.3768	
	Stage B	13/ 49 ( 26.5)	NE ( NE , NE )	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.51, 2.54)	0.7621	
	Stage C	10/ 44 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	1.27 (0.52, 3.13)	0.6043	
	Region							0.1249
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.66 (0.15, 2.93)	0.5696	
	Central and Eastern Europe	19/ 37 ( 51.4)	24.0 ( 2.9, NE )	7/ 36 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	2.90 (1.22, 6.92)	0.0124	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	22.9 ( 1.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	21.2 ( 3.4, NE )	1.03 (0.23, 4.69)	0.9663	
	US/Canada/Central America	1/ 11 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.41 (0.04, 4.57)	0.4545	
	Western Europe	3/ 40 ( 7.5)	NE ( NE , NE )	6/ 42 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	0.49 (0.12, 1.96)	0.3017	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.9975
	< 3 years	23/ 69 ( 33.3)	NE (41.2, NE )	18/ 75 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	1.33 (0.72, 2.47)	0.3638	
	>=3 and <6 years	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	3/ 22 ( 13.6)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.32, 5.15)	0.7237	
	>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	1.36 (0.09, 21.8)	0.8268	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Age							0.1510
	< 75 years	47/ 83 ( 56.6)	4.7 ( 2.1, NE )	38/ 72 ( 52.8)	8.5 ( 3.1, NE )	1.21 ( 0.79, 1.85)	0.3966	
	>= 75 years	23/ 36 ( 63.9)	2.1 ( 1.3, 26.5)	18/ 43 ( 41.9)	NE ( 3.0, NE )	2.06 ( 1.11, 3.83)	0.0202	
	Gender							0.3973
	male	48/ 85 ( 56.5)	3.7 ( 1.9, NE )	40/ 80 ( 50.0)	21.5 ( 3.4, NE )	1.31 ( 0.86, 1.99)	0.2130	
	female	22/ 34 ( 64.7)	3.0 ( 1.1, NE )	16/ 35 ( 45.7)	NE ( 2.9, NE )	1.80 ( 0.94, 3.42)	0.0757	
	B-Symptom Fever							0.4397
	yes	2/ 4 ( 50.0)	1.1 ( 1.1, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.1, NE )	2.67 ( 0.48, 15.0)	0.2469	
	no	68/115 ( 59.1)	3.0 ( 2.0, 14.0)	52/106 ( 49.1)	10.3 ( 3.5, NE )	1.40 ( 0.97, 2.00)	0.0714	
	B-Symptom Night Sweat							0.0919
	yes	41/ 56 ( 73.2)	1.9 ( 1.1, 3.7)	28/ 53 ( 52.8)	8.5 ( 2.9, NE )	1.93 ( 1.19, 3.12)	0.0073	
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 3.0, NE )	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 3.7, NE )	1.08 ( 0.64, 1.82)	0.7717	
	B-Symptom Weight Loss							0.7361
	yes	12/ 18 ( 66.7)	3.3 ( 1.3, NE )	14/ 25 ( 56.0)	3.1 ( 2.0, NE )	1.28 ( 0.59, 2.78)	0.5381	
	no	58/101 ( 57.4)	3.0 ( 1.9, NE )	42/ 90 ( 46.7)	NE ( 4.6, NE )	1.50 ( 1.01, 2.23)	0.0470	
	Race Group 2							0.4529
	white	62/108 ( 57.4)	3.7 ( 2.1, NE )	49/107 ( 45.8)	NE ( 3.9, NE )	1.50 ( 1.03, 2.19)	0.0335	
	non-white	3/ 3 (100.0)	1.2 ( 1.0, 1.7)	2/ 2 (100.0)	11.7 ( 1.9, 21.5)	28E7 ( 0.00, Inf)	0.0634	
	TLS risk category							0.0990
low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 2.0, NE )	6/ 12 ( 50.0)	5.7 ( 1.1, NE )	0.57 ( 0.14, 2.29)	0.4229		
medium	42/ 71 ( 59.2)	3.8 ( 2.2, NE )	39/ 74 ( 52.7)	8.5 ( 3.0, NE )	1.26 ( 0.81, 1.95)	0.3090		
high	25/ 38 ( 65.8)	1.9 ( 1.1, 7.6)	11/ 29 ( 37.9)	NE ( 3.5, NE )	2.45 ( 1.20, 5.00)	0.0108		
CIRS-Score							0.6720	
<= 6	7/ 16 ( 43.8)	10.0 ( 1.4, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 21.5, NE )	1.86 ( 0.62, 5.56)	0.2568		
> 6	63/103 ( 61.2)	2.9 ( 1.9, 12.0)	50/ 97 ( 51.5)	5.7 ( 3.0, NE )	1.38 ( 0.95, 2.00)	0.0911		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0206	
< 70 mL/min	39/ 67 ( 58.2)	2.3 ( 1.8, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE ( 21.5, NE )	2.18 ( 1.30, 3.66)	0.0025		
>= 70 mL/min	31/ 52 ( 59.6)	4.0 ( 1.9, NE )	31/ 50 ( 62.0)	3.0 ( 2.1, NE )	0.93 ( 0.57, 1.54)	0.7868		
IGVH mutational status							0.8711	
mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 1.4, NE )	3/ 4 ( 75.0)	6.6 ( 2.3, NE )	1.85 ( 0.36, 9.57)	0.4643		
unmutated	66/112 ( 58.9)	3.0 ( 1.9, 14.0)	53/111 ( 47.7)	NE ( 3.7, NE )	1.47 ( 1.02, 2.11)	0.0367		
TP53 mutation status							0.6960	
mutated	11/ 19 ( 57.9)	2.3 ( 1.3, NE )	8/ 17 ( 47.1)	10.3 ( 3.0, NE )	1.80 ( 0.72, 4.49)	0.2018		
unmutated	58/ 99 ( 58.6)	3.7 ( 1.9, 26.5)	48/ 98 ( 49.0)	21.5 ( 3.4, NE )	1.39 ( 0.95, 2.04)	0.0935		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
		8/ 14 ( 57.1)	2.6 ( 1.3, NE )	6/ 12 ( 50.0)	3.0 ( 2.3, NE )	1.33 (0.46, 3.83)	0.5978	0.5763	
	Del (11q)	16/ 27 ( 59.3)	3.0 ( 1.2, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 3.4, NE )	2.11 (0.96, 4.65)	0.0638		
	Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 2.1, NE )	12/ 24 ( 50.0)	NE ( 1.8, NE )	0.89 (0.40, 2.00)	0.7782		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	19/ 31 ( 61.3)	4.0 ( 1.8, NE )	10/ 20 ( 50.0)	21.5 ( 3.1, NE )	1.44 (0.67, 3.10)	0.3494		
	Del (13q)	14/ 21 ( 66.7)	1.3 ( 1.1, 3.8)	18/ 32 ( 56.3)	4.7 ( 2.0, NE )	1.95 (0.96, 3.93)	0.0594		
		Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	21/ 33 ( 63.6)	3.7 ( 1.7, NE )	18/ 36 ( 50.0)	5.1 ( 2.8, NE )	1.54 (0.82, 2.88)	0.1888	0.9645	
	> 3.5 mg/L	47/ 79 ( 59.5)	2.3 ( 1.9, 26.5)	37/ 76 ( 48.7)	21.5 ( 3.4, NE )	1.49 (0.97, 2.30)	0.0679		
		ECOG Performance Status							
	0	28/ 53 ( 52.8)	7.6 ( 1.9, NE )	21/ 52 ( 40.4)	NE ( 5.7, NE )	1.54 (0.88, 2.72)	0.1309	0.9075	
	1	29/ 48 ( 60.4)	3.7 ( 2.1, NE )	27/ 53 ( 50.9)	21.5 ( 3.0, NE )	1.32 (0.78, 2.23)	0.2987		
	>=2	13/ 18 ( 72.2)	1.3 ( 1.0, 4.7)	8/ 10 ( 80.0)	2.6 ( 1.9, 3.1)	1.28 (0.53, 3.11)	0.5897		
		Binet Stage							
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 3.0, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 3.5, NE )	1.42 (0.59, 3.44)	0.4387	0.6952	
Stage B	33/ 49 ( 67.3)	2.1 ( 1.2, 5.3)	23/ 46 ( 50.0)	21.5 ( 2.9, NE )	1.68 (0.99, 2.87)	0.0539			
Stage C	24/ 44 ( 54.5)	4.0 ( 1.9, NE )	25/ 48 ( 52.1)	5.4 ( 3.0, NE )	1.25 (0.72, 2.20)	0.4294			
	Region								
Australia/New Zealand/Asia	16/ 23 ( 69.6)	1.6 ( 1.3, 3.0)	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.5, NE )	2.89 (1.18, 7.10)	0.0156	0.1465		
Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	2.1 ( 1.1, NE )	17/ 36 ( 47.2)	21.5 ( 3.1, NE )	1.80 (0.95, 3.40)	0.0708			
Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.5, NE )	1.09 (0.24, 4.90)	0.9247			
US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 2.9, NE )	6/ 10 ( 60.0)	3.6 ( 1.8, NE )	0.47 (0.13, 1.68)	0.2344			
Western Europe	24/ 40 ( 60.0)	3.7 ( 1.9, NE )	23/ 42 ( 54.8)	4.6 ( 2.0, NE )	1.16 (0.65, 2.05)	0.6173			
	Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	45/ 69 ( 65.2)	2.2 ( 1.8, 4.0)	35/ 75 ( 46.7)	NE ( 3.5, NE )	1.79 (1.15, 2.79)	0.0091	0.3117		
>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	10.0 ( 2.0, NE )	12/ 22 ( 54.5)	7.1 ( 1.9, NE )	0.94 (0.45, 1.96)	0.8635			
>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	7.6 ( 1.2, NE )	9/ 18 ( 50.0)	21.5 ( 2.0, NE )	1.24 (0.48, 3.22)	0.6655			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Age							0.5510
	< 75 years	13/ 83 ( 15.7)	NE ( NE , NE )	10/ 72 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.50, 2.61)	0.7498	
	>= 75 years	8/ 36 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	6/ 43 ( 14.0)	NE ( NE , NE )	1.73 (0.60, 4.98)	0.3038	
	Gender							0.5497
	male	14/ 85 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	9/ 80 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.66, 3.55)	0.3091	
	female	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	7/ 35 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.36, 2.89)	0.9803	
	B-Symptom Fever							0.9999
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	21/115 ( 18.3)	NE ( NE , NE )	16/106 ( 15.1)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.65, 2.37)	0.5141	
	B-Symptom Night Sweat							0.9879
	yes	12/ 56 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	9/ 53 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.55, 3.11)	0.5303	
	no	9/ 63 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	7/ 62 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.48, 3.49)	0.6026	
	B-Symptom Weight Loss							0.1806
	yes	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	2/ 25 ( 8.0)	NE ( NE , NE )	3.60 (0.70, 18.6)	0.1005	
	no	16/101 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	14/ 90 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	1.05 (0.51, 2.15)	0.8909	
	Race Group 2							0.9998
	white	21/108 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	13/107 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	1.69 (0.84, 3.37)	0.1333	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.9796
low	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	1.34 (0.08, 21.5)	0.8350		
medium	14/ 71 ( 19.7)	NE ( NE , NE )	11/ 74 ( 14.9)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.63, 3.03)	0.4235		
high	6/ 38 ( 15.8)	NE ( NE , NE )	4/ 29 ( 13.8)	NE ( NE , NE )	1.18 (0.33, 4.17)	0.8011		
CIRS-Score							0.9903	
<= 6	0/ 16 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
> 6	21/103 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	15/ 97 ( 15.5)	NE ( NE , NE )	1.36 (0.70, 2.64)	0.3598		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6824	
< 70 mL/min	11/ 67 ( 16.4)	NE ( NE , NE )	9/ 62 ( 14.5)	NE ( NE , NE )	1.21 (0.50, 2.92)	0.6692		
>= 70 mL/min	10/ 52 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	6/ 50 ( 12.0)	NE ( NE , NE )	1.59 (0.58, 4.39)	0.3600		
IGVH mutational status							0.9866	
mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
unmutated	19/112 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	16/111 ( 14.4)	NE ( NE , NE )	1.22 (0.63, 2.37)	0.5526		
TP53 mutation status							0.1316	
mutated	6/ 19 ( 31.6)	NE (11.1, NE )	1/ 17 ( 5.9)	NE ( NE , NE )	5.76 (0.69, 47.9)	0.0651		
unmutated	15/ 99 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	15/ 98 ( 15.3)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.50, 2.10)	0.9476		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
		Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 2.3, NE )	0/ 12 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.9374
		Del (11q)	4/ 27 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	3/ 27 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.38 (0.31, 6.17)	0.6836	
		Trisomy 12	4/ 25 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.98 (0.24, 3.91)	0.9758	
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	4/ 31 ( 12.9)	NE ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.16, 2.58)	0.5313	
		Del (13q)	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	5/ 32 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.36, 5.02)	0.6529	
		Serum beta2-microglobulin							
		<= 3.5 mg/L	7/ 33 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	5/ 36 ( 13.9)	NE ( NE , NE )	1.63 (0.52, 5.14)	0.4014	0.7498
		> 3.5 mg/L	13/ 79 ( 16.5)	NE ( NE , NE )	10/ 76 ( 13.2)	NE ( NE , NE )	1.29 (0.56, 2.93)	0.5442	
		ECOG Performance Status							
		0	5/ 53 ( 9.4)	NE ( NE , NE )	6/ 52 ( 11.5)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.25, 2.67)	0.7370	0.6443
		1	10/ 48 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	8/ 53 ( 15.1)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.56, 3.58)	0.4616	
		>=2	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 1.1, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.90 (0.38, 9.42)	0.4213	
		Binet Stage							
		Stage A	4/ 26 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.23, 4.56)	0.9545	0.7816
	Stage B	9/ 49 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	8/ 46 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.44, 2.96)	0.7880		
	Stage C	8/ 44 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	5/ 48 ( 10.4)	NE ( NE , NE )	1.80 (0.59, 5.49)	0.2943		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	3/ 23 ( 13.0)	NE ( NE , NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.21, 7.68)	0.7827	0.2493	
	Central and Eastern Europe	8/ 37 ( 21.6)	NE ( NE , NE )	4/ 36 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	2.15 (0.65, 7.15)	0.1974		
	Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 2.0, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	2.48 (0.26, 23.9)	0.4149		
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 1.1, NE )	1/ 10 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3.94 (0.44, 35.3)	0.1854		
	Western Europe	3/ 40 ( 7.5)	NE ( NE , NE )	8/ 42 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	0.38 (0.10, 1.43)	0.1363		
	Time from first diagnosis to randomisation								
	< 3 years	15/ 69 ( 21.7)	NE ( NE , NE )	10/ 75 ( 13.3)	NE ( NE , NE )	1.67 (0.75, 3.71)	0.2037	0.9708	
	>=3 and <6 years	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	2/ 22 ( 9.1)	NE ( NE , NE )	2.06 (0.42, 10.2)	0.3682		
	>= 6 years	0/ 14 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	NE	NE		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Age							
	< 75 years	39/ 83 ( 47.0)	NE ( 2.3, NE )	26/ 72 ( 36.1)	NE ( NE , NE )	1.54 (0.94, 2.53)	0.0923	0.1506
	>= 75 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 5.0, NE )	20/ 43 ( 46.5)	NE ( 2.0, NE )	0.84 (0.43, 1.64)	0.6088	
	Gender							
	male	38/ 85 ( 44.7)	NE ( 3.3, NE )	27/ 80 ( 33.8)	NE ( NE , NE )	1.51 (0.92, 2.48)	0.1007	0.1711
	female	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 1.5, NE )	19/ 35 ( 54.3)	4.1 ( 1.4, NE )	0.86 (0.44, 1.67)	0.6570	
	B-Symptom Fever							
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	5/ 9 ( 55.6)	3.1 ( 2.0, NE )	NE	NE	0.9784
	no	54/115 ( 47.0)	NE ( 3.2, NE )	41/106 ( 38.7)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.90, 2.03)	0.1443	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	29/ 56 ( 51.8)	6.9 ( 2.3, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 2.0, NE )	1.19 (0.70, 2.03)	0.5315	0.8608
	no	25/ 63 ( 39.7)	NE ( 3.2, NE )	21/ 62 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.73, 2.33)	0.3694	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 1.9, NE )	14/ 25 ( 56.0)	3.8 ( 1.4, NE )	0.63 (0.26, 1.58)	0.3252	0.0923
	no	47/101 ( 46.5)	NE ( 3.2, NE )	32/ 90 ( 35.6)	NE ( NE , NE )	1.50 (0.96, 2.36)	0.0752	
	Race Group 2							
	white	51/108 ( 47.2)	NE ( 2.8, NE )	40/107 ( 37.4)	NE ( NE , NE )	1.43 (0.95, 2.17)	0.0896	0.2875
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	2/ 2 (100.0)	3.0 ( 2.1, 3.8)	0.34 (0.03, 3.85)	0.3636	
	TLS risk category							
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.0, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.9, NE )	0.70 (0.17, 2.96)	0.6248	0.0462
medium	39/ 71 ( 54.9)	6.1 ( 1.6, NE )	27/ 74 ( 36.5)	NE ( NE , NE )	1.84 (1.12, 3.00)	0.0142		
high	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	14/ 29 ( 48.3)	NE ( 1.6, NE )	0.64 (0.30, 1.39)	0.2607		
CIRS-Score								
<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.1, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.2, NE )	1.17 (0.39, 3.48)	0.7851	0.9033	
> 6	48/103 ( 46.6)	NE ( 3.2, NE )	39/ 97 ( 40.2)	NE ( 7.4, NE )	1.25 (0.82, 1.91)	0.3054		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	28/ 67 ( 41.8)	NE ( 6.1, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.71, 2.14)	0.4642	0.8849	
>= 70 mL/min	26/ 52 ( 50.0)	6.9 ( 1.6, NE )	21/ 50 ( 42.0)	NE ( 2.8, NE )	1.32 (0.74, 2.35)	0.3534		
IGVH mutational status								
mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.2, NE )	0.97 (0.13, 7.00)	0.9770	0.7995	
unmutated	50/112 ( 44.6)	NE ( 5.0, NE )	44/111 ( 39.6)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.82, 1.85)	0.3181		
TP53 mutation status								
mutated	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 1.3, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 1.4, NE )	1.07 (0.41, 2.76)	0.8937	0.7040	
unmutated	45/ 99 ( 45.5)	NE ( 3.3, NE )	38/ 98 ( 38.8)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.84, 2.00)	0.2446		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value		
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value			
Pain	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								0.2193	
		Del (17p)	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.3 ( 1.4, NE )	0.68 (0.23, 2.02)	0.4917		
		Del (11q)	14/ 27 ( 51.9)	7.7 ( 1.6, NE )	13/ 27 ( 48.1)	NE ( 2.1, NE )	1.14 (0.53, 2.42)	0.7560		
		Trisomy 12	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 1.5, NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE ( NE , NE )	1.41 (0.53, 3.80)	0.4915		
		Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	13/ 31 ( 41.9)	NE ( 2.9, NE )	10/ 20 ( 50.0)	4.1 ( 1.2, NE )	0.81 (0.36, 1.86)	0.6233		
		Del (13q)	12/ 21 ( 57.1)	2.3 ( 1.1, NE )	9/ 32 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	2.69 (1.13, 6.39)	0.0201		
		Serum beta2-microglobulin								0.6862
		<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 1.9, NE )	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 2.8, NE )	1.11 (0.55, 2.21)	0.7754		
		> 3.5 mg/L	33/ 79 ( 41.8)	NE ( 5.0, NE )	27/ 76 ( 35.5)	NE ( NE , NE )	1.31 (0.79, 2.18)	0.2994		
		ECOG Performance Status								0.4195
		0	20/ 53 ( 37.7)	NE ( 7.3, NE )	15/ 52 ( 28.8)	NE ( NE , NE )	1.47 (0.75, 2.87)	0.2563		
		1	27/ 48 ( 56.3)	3.3 ( 1.5, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 2.0, NE )	1.30 (0.76, 2.24)	0.3450		
		>=2	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 1.9, NE )	6/ 10 ( 60.0)	3.1 ( 1.4, NE )	0.61 (0.20, 1.82)	0.3697		
		Binet Stage								0.1886
		Stage A	14/ 26 ( 53.8)	4.9 ( 1.2, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 1.9, NE )	1.49 (0.65, 3.46)	0.3532		
	Stage B	19/ 49 ( 38.8)	NE ( 7.3, NE )	22/ 46 ( 47.8)	NE ( 2.1, NE )	0.80 (0.43, 1.47)	0.4657			
	Stage C	21/ 44 ( 47.7)	NE ( 1.6, NE )	15/ 48 ( 31.3)	NE ( NE , NE )	1.79 (0.92, 3.48)	0.0796			
	Region								0.4116	
	Australia/New Zealand/Asia	9/ 23 ( 39.1)	NE ( 1.2, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.8, NE )	1.27 (0.47, 3.41)	0.6389			
	Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	2.8 ( 1.1, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 2.1, NE )	1.88 (0.97, 3.63)	0.0590			
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 1.1, NE )	2.08 (0.38, 11.4)	0.3553			
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.3, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 2.2, NE )	1.01 (0.29, 3.48)	0.9762			
	Western Europe	14/ 40 ( 35.0)	NE ( 7.3, NE )	17/ 42 ( 40.5)	NE ( 2.8, NE )	0.75 (0.37, 1.53)	0.4322			
	Time from first diagnosis to randomisation								0.5779	
	< 3 years	31/ 69 ( 44.9)	NE ( 3.2, NE )	32/ 75 ( 42.7)	NE ( 3.1, NE )	1.09 (0.67, 1.79)	0.7290			
	>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 2.9, NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 7.4, NE )	1.55 (0.63, 3.81)	0.3293			
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	1.7 ( 1.1, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.1, NE )	1.86 (0.67, 5.15)	0.2263			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Global Health Status/QoL	Number of subjects with events, n (%)	57 ( 47.9)	62 ( 53.9)
	Number of censored subjects, n (%)	62 ( 52.1)	53 ( 46.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.8 ( 1.9, 8.5)	3.1 ( 2.1, 4.8)
	Median (95% CI)	40.3 (13.3, NE )	10.3 ( 7.3, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	69.25 (60.88, 77.62)	62.82 (53.90, 71.75)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.28 (52.40, 70.16)	49.71 (40.36, 59.06)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	56.73 (47.66, 65.81)	46.39 (36.94, 55.84)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	53.84 (44.66, 63.03)	45.20 (35.71, 54.69)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	50.73 (41.43, 60.03)	43.39 (33.64, 53.14)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.721	
	95% CI	0.492, 1.057	
	p-value	0.0922	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.790	
	95% CI	0.550, 1.134	
	p-value	0.1992	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Physical Functioning	Number of subjects with events, n (%)	56 ( 47.1)	48 ( 41.7)
	Number of censored subjects, n (%)	63 ( 52.9)	67 ( 58.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.7 ( 3.1, 10.2)	3.9 ( 1.9, 8.0)
	Median (95% CI)	40.9 (20.2, 47.3)	NE (18.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	47.3 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	71.40 (63.14, 79.66)	69.97 (61.52, 78.43)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	62.48 (53.59, 71.37)	63.45 (54.50, 72.39)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	59.70 (50.67, 68.74)	61.28 (52.15, 70.41)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	56.87 (47.72, 66.03)	56.49 (46.94, 66.04)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.88 (44.60, 63.16)	54.67 (44.78, 64.56)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.013	
	95% CI	0.682, 1.506	
	p-value	0.9461	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.004		
95% CI	0.681, 1.481		
p-value	0.9816		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Role Functioning	Number of subjects with events, n (%)	63 ( 52.9)	63 ( 54.8)
	Number of censored subjects, n (%)	56 ( 47.1)	52 ( 45.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.0 ( 1.4, 4.0)	1.6 ( 1.2, 2.9)
	Median (95% CI)	26.0 (10.8, NE )	9.5 ( 4.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	64.98 (56.32, 73.64)	56.80 (47.67, 65.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	58.75 (49.78, 67.72)	48.24 (38.92, 57.56)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	50.65 (41.48, 59.81)	46.13 (36.77, 55.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	50.65 (41.48, 59.81)	44.98 (35.58, 54.37)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	46.75 (37.53, 55.97)	44.98 (35.58, 54.37)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.850	
	95% CI	0.594, 1.216	
	p-value	0.3689	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.856	
	95% CI	0.603, 1.215	
	p-value	0.3803	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Emotional Functioning	Number of subjects with events, n (%)	57 ( 47.9)	48 ( 41.7)
	Number of censored subjects, n (%)	62 ( 52.1)	67 ( 58.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	5.0 ( 3.0, 13.7)	4.8 ( 2.8, 9.0)
	Median (95% CI)	40.2 (23.5, NE )	NE (26.0, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (44.2, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	72.66 (64.57, 80.74)	73.61 (65.51, 81.72)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	68.28 (59.82, 76.74)	63.67 (54.78, 72.56)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	62.91 (54.09, 71.72)	61.52 (52.45, 70.60)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	57.33 (48.24, 66.43)	59.28 (50.02, 68.55)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.37 (44.11, 62.63)	56.39 (46.75, 66.03)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.058	
	95% CI	0.711, 1.575	
p-value	0.7793		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.026		
95% CI	0.697, 1.511		
p-value	0.8939		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Cognitive Functioning	Number of subjects with events, n (%)	76 ( 63.9)	65 ( 56.5)
	Number of censored subjects, n (%)	43 ( 36.1)	50 ( 43.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.9, 3.6)	2.2 ( 1.6, 3.9)
	Median (95% CI)	9.4 ( 5.6, 20.5)	11.3 ( 6.7, 34.7)
	75%-ile (95% CI)	44.2 (35.4, NE )	41.7 (41.7, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	56.81 (47.75, 65.87)	60.26 (51.23, 69.29)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	46.89 (37.71, 56.07)	49.22 (39.93, 58.51)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	41.30 (32.19, 50.41)	47.33 (38.03, 56.63)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	38.48 (29.45, 47.51)	46.05 (36.67, 55.43)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	37.41 (28.39, 46.43)	40.59 (30.49, 50.69)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.055	
	95% CI	0.748, 1.489	
	p-value	0.7482	
	Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.077		
95% CI	0.772, 1.503		
p-value	0.6608		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Social Functioning	Number of subjects with events, n (%)	69 ( 58.0)	66 ( 57.4)
	Number of censored subjects, n (%)	50 ( 42.0)	49 ( 42.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 2.8)	1.9 ( 1.4, 2.1)
	Median (95% CI)	12.8 ( 4.4, 35.4)	7.0 ( 3.0, 28.9)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	54.82 (45.79, 63.85)	51.65 (42.45, 60.85)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	51.28 (42.20, 60.37)	47.89 (38.65, 57.13)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	47.73 (38.63, 56.83)	43.63 (34.31, 52.95)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.83 (35.71, 53.95)	42.30 (32.92, 51.69)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	41.90 (32.80, 51.01)	39.09 (29.41, 48.77)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.842	
	95% CI	0.594, 1.194	
p-value	0.3335		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.935		
95% CI	0.667, 1.312		
p-value	0.6947		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Appetite Loss	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 43.7)	46 ( 40.0)
	Number of censored subjects, n (%)	67 ( 56.3)	69 ( 60.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.8 ( 2.6, 11.5)	5.1 ( 3.7, 9.5)
	Median (95% CI)	NE (25.9, NE)	NE (23.6, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	73.01 (64.88, 81.14)	74.29 (66.22, 82.37)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	65.80 (57.07, 74.53)	64.96 (56.06, 73.86)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	59.34 (50.24, 68.43)	62.05 (52.97, 71.14)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	59.34 (50.24, 68.43)	58.07 (48.50, 67.63)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	56.22 (46.94, 65.50)	58.07 (48.50, 67.63)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.011	
	95% CI	0.671, 1.524	
p-value	0.9558		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.068		
95% CI	0.718, 1.589		
p-value	0.7446		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Constipation		
Number of subjects with events, n (%)	64 ( 53.8)	61 ( 53.0)
Number of censored subjects, n (%)	55 ( 46.2)	54 ( 47.0)
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	3.0 ( 2.0, 4.3)	3.1 ( 2.0, 6.0)
Median (95% CI)	23.7 ( 6.4, NE )	14.6 ( 9.3, NE )
75%-ile (95% CI)	NE (42.9, NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis		
Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	62.05 (53.20, 70.91)	66.80 (58.16, 75.43)
Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.07 (44.95, 63.20)	52.12 (42.86, 61.39)
Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	50.42 (41.23, 59.60)	48.03 (38.67, 57.40)
Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	49.43 (40.22, 58.63)	45.33 (35.75, 54.91)
Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	45.28 (35.99, 54.57)	43.65 (33.87, 53.42)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.988	
95% CI	0.682, 1.431	
p-value	0.9386	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	1.006	
95% CI	0.708, 1.431	
p-value	0.9747	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	76 ( 63.9)	54 ( 47.0)
	Number of censored subjects, n (%)	43 ( 36.1)	61 ( 53.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.4 ( 2.9, 4.7)	4.9 ( 3.9, 8.0)
	Median (95% CI)	9.0 ( 6.8, 17.3)	34.6 (14.2, NE )
	75%-ile (95% CI)	44.2 (40.2, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	60.90 (52.06, 69.73)	74.22 (66.13, 82.31)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	48.72 (39.63, 57.80)	61.18 (52.06, 70.29)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	40.56 (31.57, 49.56)	52.94 (43.42, 62.45)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	39.57 (30.59, 48.56)	51.76 (42.18, 61.34)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	37.54 (28.59, 46.50)	51.76 (42.18, 61.34)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.384	
	95% CI	0.963, 1.989	
	p-value	0.0761	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.478	
	95% CI	1.042, 2.097	
	p-value	0.0273	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	49 ( 41.2)	44 ( 38.3)
	Number of censored subjects, n (%)	70 ( 58.8)	71 ( 61.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	9.7 ( 5.6, 26.3)	5.7 ( 3.9, 12.6)
	Median (95% CI)	41.2 (31.8, NE )	NE (23.0, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	81.17 (74.07, 88.26)	73.92 (65.75, 82.10)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	74.04 (66.03, 82.05)	67.33 (58.55, 76.12)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	68.63 (60.11, 77.14)	62.26 (53.07, 71.44)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	66.75 (58.08, 75.42)	58.66 (49.13, 68.18)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	59.71 (50.51, 68.90)	58.66 (49.13, 68.18)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.930	
	95% CI	0.611, 1.414	
p-value	0.7319		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.935		
95% CI	0.621, 1.407		
p-value	0.7464		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq$ 10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	62 ( 52.1)	65 ( 56.5)
	Number of censored subjects, n (%)	57 ( 47.9)	50 ( 43.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	2.9 ( 1.4, 4.7)	1.9 ( 1.2, 2.3)
	Median (95% CI)	20.5 ( 9.9, NE )	8.3 ( 3.1, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.52 (52.68, 70.35)	51.82 (42.65, 60.99)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	54.38 (45.29, 63.47)	46.36 (37.17, 55.55)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	51.68 (42.54, 60.82)	44.22 (34.99, 53.45)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	47.81 (38.60, 57.02)	43.09 (33.83, 52.35)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	46.81 (37.59, 56.04)	41.21 (31.66, 50.77)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.827	
	95% CI	0.578, 1.182	
p-value	0.2966		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.807		
95% CI	0.569, 1.144		
p-value	0.2276		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Financial Difficulties	Number of subjects with events, n (%)	41 ( 34.5)	38 ( 33.0)
	Number of censored subjects, n (%)	78 ( 65.5)	77 ( 67.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	5.9 ( 4.0, 26.7)	6.5 ( 3.0, 28.4)
	Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	74.69 (66.71, 82.67)	75.80 (67.85, 83.75)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	70.19 (61.78, 78.61)	69.29 (60.68, 77.90)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	67.36 (58.69, 76.02)	69.29 (60.68, 77.90)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	67.36 (58.69, 76.02)	68.07 (59.29, 76.85)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	65.30 (56.44, 74.16)	62.31 (52.12, 72.50)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.915	
	95% CI	0.581, 1.440	
p-value	0.7085		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.973		
95% CI	0.624, 1.516		
p-value	0.9042		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	57 ( 47.9)	58 ( 50.4)
	Number of censored subjects, n (%)	62 ( 52.1)	57 ( 49.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.5 ( 2.4, 7.5)	3.4 ( 2.0, 4.8)
	Median (95% CI)	39.6 (17.1, NE )	17.5 ( 6.6, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	66.42 (57.81, 75.02)	59.50 (50.46, 68.54)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.03 (52.11, 69.95)	52.97 (43.72, 62.23)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	58.30 (49.26, 67.34)	49.80 (40.43, 59.17)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	57.37 (48.29, 66.45)	49.80 (40.43, 59.17)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	54.32 (45.09, 63.56)	49.80 (40.43, 59.17)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.887	
	95% CI	0.606, 1.298	
p-value	0.5459		
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.865		
95% CI	0.599, 1.248		
p-value	0.4357		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Nausea And Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	58 ( 48.7)	46 ( 40.0)
	Number of censored subjects, n (%)	61 ( 51.3)	69 ( 60.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.7 ( 3.4, 7.4)	4.9 ( 3.5, 9.3)
	Median (95% CI)	23.7 (12.3, NE )	NE (16.6, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	69.32 (60.84, 77.80)	71.60 (63.26, 79.94)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	60.30 (51.27, 69.34)	62.18 (53.11, 71.24)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	52.86 (43.58, 62.14)	58.96 (49.66, 68.26)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	49.86 (40.51, 59.21)	58.96 (49.66, 68.26)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.82 (39.45, 58.20)	57.17 (47.52, 66.83)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.147	
	95% CI	0.767, 1.714	
	p-value	0.5032	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	1.209		
95% CI	0.821, 1.781		
p-value	0.3351		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to  $\geq 10$  Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=115)
Pain	Number of subjects with events, n (%)	70 ( 58.8)	76 ( 66.1)
	Number of censored subjects, n (%)	49 ( 41.2)	39 ( 33.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.2 ( 2.4, 5.6)	2.8 ( 1.9, 3.1)
	Median (95% CI)	17.7 ( 8.3, 40.2)	7.3 ( 4.8, 12.9)
	75%-ile (95% CI)	44.2 (40.9, 47.3)	NE (23.3, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	64.74 (56.05, 73.44)	51.45 (42.24, 60.66)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	53.24 (44.12, 62.37)	41.36 (32.22, 50.50)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	49.63 (40.46, 58.80)	34.40 (25.46, 43.35)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.08 (34.92, 53.24)	33.13 (24.17, 42.08)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	43.12 (33.97, 52.27)	29.96 (20.84, 39.07)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.765	
	95% CI	0.543, 1.078	
	p-value	0.1258	
Unstratified Analysis			
Hazard Ratio	0.732		
95% CI	0.528, 1.015		
p-value	0.0602		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoL	Age							0.4711
	< 75 years	41/ 83 ( 49.4)	28.9 (10.2, NE )	37/ 72 ( 51.4)	16.5 ( 7.7, NE )	0.87 (0.56, 1.36)	0.5325	
	>= 75 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 4.8, NE )	25/ 43 ( 58.1)	9.7 ( 3.9, NE )	0.67 (0.36, 1.28)	0.2238	
	Gender							0.9891
	male	39/ 85 ( 45.9)	40.3 (10.2, NE )	43/ 80 ( 53.8)	10.2 ( 6.5, NE )	0.79 (0.51, 1.22)	0.2885	
	female	18/ 34 ( 52.9)	26.4 (13.1, NE )	19/ 35 ( 54.3)	16.5 ( 4.0, NE )	0.77 (0.40, 1.46)	0.4209	
	B-Symptom Fever							0.0002
	yes	4/ 4 (100.0)	1.1 ( 1.0, 3.3)	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 5.1, NE )	8.03 (1.41, 45.6)	0.0061	
	no	53/115 ( 46.1)	40.3 (17.8, NE )	59/106 ( 55.7)	10.2 ( 6.8, 34.7)	0.71 (0.49, 1.03)	0.0693	
	B-Symptom Night Sweat							0.5848
	yes	23/ 56 ( 41.1)	NE (28.9, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 9.8, NE )	0.88 (0.49, 1.57)	0.6526	
	no	34/ 63 ( 54.0)	17.8 ( 6.6, NE )	39/ 62 ( 62.9)	7.3 ( 4.7, 16.5)	0.72 (0.46, 1.15)	0.1675	
	B-Symptom Weight Loss							0.9084
	yes	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 9.0, NE )	13/ 25 ( 52.0)	18.6 ( 4.8, NE )	0.74 (0.30, 1.79)	0.4916	
no	49/101 ( 48.5)	40.3 (12.4, NE )	49/ 90 ( 54.4)	10.2 ( 6.8, NE )	0.80 (0.53, 1.19)	0.2582		
Race Group 2							0.9653	
white	50/108 ( 46.3)	40.3 (17.8, NE )	58/107 ( 54.2)	10.2 ( 6.8, NE )	0.73 (0.50, 1.07)	0.1102		
non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.7 ( 1.0, NE )	2/ 2 (100.0)	4.9 ( 4.6, 5.1)	1.07 (0.15, 7.90)	0.9458		
TLS risk category							0.0044	
low	8/ 10 ( 80.0)	4.3 ( 1.3, 10.2)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.9, NE )	2.18 (0.71, 6.69)	0.1603		
medium	37/ 71 ( 52.1)	28.9 (13.1, NE )	36/ 74 ( 48.6)	28.9 ( 9.3, NE )	0.98 (0.62, 1.56)	0.9435		
high	12/ 38 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	21/ 29 ( 72.4)	5.3 ( 2.8, 17.1)	0.34 (0.16, 0.69)	0.0017		
CIRS-Score							0.2298	
<= 6	11/ 16 ( 68.8)	6.8 ( 1.1, NE )	11/ 18 ( 61.1)	9.7 ( 4.9, NE )	1.29 (0.55, 2.98)	0.5614		
> 6	46/103 ( 44.7)	NE (22.9, NE )	51/ 97 ( 52.6)	15.1 ( 7.3, NE )	0.73 (0.49, 1.09)	0.1196		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6784	
< 70 mL/min	35/ 67 ( 52.2)	23.4 ( 9.0, NE )	36/ 62 ( 58.1)	9.3 ( 5.3, NE )	0.83 (0.52, 1.32)	0.4219		
>= 70 mL/min	22/ 52 ( 42.3)	NE (13.7, NE )	25/ 50 ( 50.0)	28.9 ( 6.0, NE )	0.70 (0.39, 1.25)	0.2260		
IGVH mutational status							0.2971	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	3/ 4 ( 75.0)	9.1 ( 2.1, NE )	0.32 (0.03, 3.11)	0.3000		
unmutated	55/112 ( 49.1)	29.0 (13.1, NE )	59/111 ( 53.2)	10.3 ( 7.3, NE )	0.83 (0.57, 1.20)	0.3188		
TP53 mutation status							0.3997	
mutated	11/ 19 ( 57.9)	10.2 ( 1.4, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.1, NE )	1.21 (0.48, 3.02)	0.6940		
unmutated	46/ 99 ( 46.5)	40.3 (13.7, NE )	54/ 98 ( 55.1)	10.2 ( 6.8, NE )	0.74 (0.50, 1.10)	0.1335		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Global Health Status/QoL	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.1386
	Del (17p)	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 6.2, NE )	5/ 12 ( 41.7)	15.1 ( 3.9, NE )	0.77 ( 0.23, 2.61)	0.6783	
	Del (11q)	9/ 27 ( 33.3)	NE ( 40.3, NE )	14/ 27 ( 51.9)	7.9 ( 2.8, NE )	0.40 ( 0.17, 0.96)	0.0338	
	Trisomy 12	13/ 25 ( 52.0)	13.7 ( 2.9, NE )	19/ 24 ( 79.2)	5.1 ( 2.7, 10.2)	0.56 ( 0.27, 1.13)	0.1004	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	19/ 31 ( 61.3)	9.0 ( 3.8, NE )	9/ 20 ( 45.0)	28.9 ( 9.3, NE )	1.64 ( 0.74, 3.62)	0.2188	
	Del (13q)	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 3.2, NE )	15/ 32 ( 46.9)	NE ( 7.3, NE )	1.08 ( 0.48, 2.41)	0.8534	
	Serum beta2-microglobulin							0.0451
	<= 3.5 mg/L	18/ 33 ( 54.5)	29.0 ( 9.7, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 7.9, NE )	1.23 ( 0.61, 2.45)	0.5653	
	> 3.5 mg/L	33/ 79 ( 41.8)	NE ( 13.7, NE )	47/ 76 ( 61.8)	8.4 ( 4.9, 18.6)	0.56 ( 0.36, 0.87)	0.0097	
	ECOG Performance Status							0.8583
	0	27/ 53 ( 50.9)	22.9 ( 10.0, NE )	30/ 52 ( 57.7)	10.2 ( 4.8, NE )	0.80 ( 0.47, 1.34)	0.3869	
	1	18/ 48 ( 37.5)	NE ( 26.4, NE )	25/ 53 ( 47.2)	34.7 ( 6.8, NE )	0.70 ( 0.38, 1.28)	0.2415	
	>=2	12/ 18 ( 66.7)	8.5 ( 1.7, 40.3)	7/ 10 ( 70.0)	6.5 ( 2.8, 28.9)	0.81 ( 0.31, 2.11)	0.6701	
	Binet Stage							0.2436
	Stage A	17/ 26 ( 65.4)	19.1 ( 9.0, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 4.9, NE )	1.39 ( 0.62, 3.11)	0.4297	
	Stage B	20/ 49 ( 40.8)	NE ( 13.7, NE )	26/ 46 ( 56.5)	10.2 ( 4.7, NE )	0.61 ( 0.34, 1.10)	0.0967	
	Stage C	20/ 44 ( 45.5)	NE ( 6.3, NE )	27/ 48 ( 56.3)	9.3 ( 6.0, NE )	0.77 ( 0.43, 1.37)	0.3703	
	Region							0.3988
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 9.0, NE )	14/ 20 ( 70.0)	5.5 ( 2.7, 17.1)	0.55 ( 0.25, 1.22)	0.1352	
	Central and Eastern Europe	14/ 37 ( 37.8)	NE ( 26.4, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 7.9, NE )	0.74 ( 0.36, 1.52)	0.4101	
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	8.2 ( 3.2, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 1.3, NE )	1.66 ( 0.41, 6.69)	0.4745	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	28.9 ( 13.3, NE )	8/ 10 ( 80.0)	5.7 ( 3.1, 34.7)	0.37 ( 0.12, 1.15)	0.0754	
	Western Europe	21/ 40 ( 52.5)	17.8 ( 5.6, NE )	20/ 42 ( 47.6)	28.9 ( 4.9, NE )	1.06 ( 0.58, 1.96)	0.8525	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.3271
	< 3 years	29/ 69 ( 42.0)	NE ( 22.9, NE )	41/ 75 ( 54.7)	10.2 ( 6.3, NE )	0.62 ( 0.38, 1.01)	0.0508	
	>=3 and <6 years	21/ 36 ( 58.3)	12.4 ( 3.2, NE )	11/ 22 ( 50.0)	10.3 ( 4.9, NE )	1.27 ( 0.61, 2.63)	0.5250	
	>= 6 years	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 4.7, NE )	10/ 18 ( 55.6)	16.5 ( 2.9, NE )	0.77 ( 0.29, 2.03)	0.5958	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Age							
	< 75 years	36/ 83 ( 43.4)	NE (23.7, NE )	26/ 72 ( 36.1)	NE (20.3, NE )	1.11 (0.67, 1.84)	0.6911	0.6628
>= 75 years	20/ 36 ( 55.6)	28.8 ( 7.7, 47.3)	22/ 43 ( 51.2)	19.6 ( 5.8, NE )	0.90 (0.48, 1.68)	0.7314		
	Gender							
	male	44/ 85 ( 51.8)	28.8 (14.0, NE )	30/ 80 ( 37.5)	NE (26.5, NE )	1.32 (0.83, 2.10)	0.2406	0.0236
female	12/ 34 ( 35.3)	47.3 ( NE , NE )	18/ 35 ( 51.4)	18.0 ( 5.8, NE )	0.53 (0.25, 1.12)	0.0912		
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	3.0 ( 1.4, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 8.0, NE )	4.41 (0.61, 32.0)	0.1102	0.1249
no	54/115 ( 47.0)	40.9 (20.5, 47.3)	46/106 ( 43.4)	NE (18.0, NE )	0.93 (0.62, 1.38)	0.7199		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	21/ 56 ( 37.5)	NE (32.1, NE )	21/ 53 ( 39.6)	NE (18.0, NE )	0.85 (0.46, 1.56)	0.5955	0.4964
no	35/ 63 ( 55.6)	23.7 ( 8.6, 47.3)	27/ 62 ( 43.5)	NE ( 8.1, NE )	1.13 (0.68, 1.87)	0.6424		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 18 ( 38.9)	40.9 (28.8, NE )	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 5.2, NE )	0.82 (0.30, 2.25)	0.6989	0.7591
no	49/101 ( 48.5)	35.4 (14.0, 47.3)	39/ 90 ( 43.3)	NE (18.0, NE )	1.03 (0.68, 1.58)	0.8808		
	Race Group 2							
	white	50/108 ( 46.3)	40.9 (20.5, 47.3)	44/107 ( 41.1)	NE (18.1, NE )	0.99 (0.66, 1.49)	0.9622	0.7026
non-white	2/ 3 ( 66.7)	2.6 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835		
	TLS risk category							
	low	5/ 10 ( 50.0)	23.7 ( 5.6, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 2.2, NE )	1.48 (0.40, 5.53)	0.5588	0.8319
	medium	36/ 71 ( 50.7)	35.4 (14.0, 47.3)	34/ 74 ( 45.9)	NE ( 8.0, NE )	0.98 (0.61, 1.58)	0.9481	
high	15/ 38 ( 39.5)	NE (10.9, NE )	10/ 29 ( 34.5)	NE (17.1, NE )	0.99 (0.44, 2.25)	0.9918		
	CIRS-Score							
	<= 6	10/ 16 ( 62.5)	5.6 ( 1.6, NE )	10/ 18 ( 55.6)	8.1 ( 1.9, NE )	1.28 (0.53, 3.09)	0.5814	0.5950
> 6	46/103 ( 44.7)	47.3 (26.9, 47.3)	38/ 97 ( 39.2)	NE (19.6, NE )	0.98 (0.64, 1.52)	0.9369		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	33/ 67 ( 49.3)	40.9 (10.3, 47.3)	31/ 62 ( 50.0)	20.3 ( 7.9, NE )	0.90 (0.54, 1.47)	0.6646	0.4822
>= 70 mL/min	23/ 52 ( 44.2)	NE (20.2, NE )	16/ 50 ( 32.0)	NE ( NE , NE )	1.20 (0.63, 2.27)	0.5813		
	IGVH mutational status							
	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (20.5, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.1, NE )	0.50 (0.03, 9.46)	0.6394	0.8273
unmutated	53/112 ( 47.3)	40.9 (16.0, 47.3)	47/111 ( 42.3)	NE (18.1, NE )	1.01 (0.68, 1.50)	0.9662		
	TP53 mutation status							
	mutated	8/ 19 ( 42.1)	35.4 (20.5, NE )	7/ 17 ( 41.2)	26.5 ( 8.0, NE )	0.76 (0.27, 2.14)	0.6034	0.7589
unmutated	47/ 99 ( 47.5)	40.9 (16.0, 47.3)	41/ 98 ( 41.8)	NE (17.1, NE )	1.03 (0.68, 1.58)	0.8732		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Physical Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3376
	Del (17p)	6/ 14 ( 42.9)	35.4 (20.2, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.3, NE )	0.47 (0.13, 1.68)	0.2341	
	Del (11q)	10/ 27 ( 37.0)	40.9 (32.1, NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE ( 3.9, NE )	0.55 (0.22, 1.34)	0.1859	
	Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	23.7 ( 5.2, NE )	10/ 24 ( 41.7)	NE (17.1, NE )	1.24 (0.53, 2.89)	0.6136	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	16/ 31 ( 51.6)	10.3 ( 3.8, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (15.0, NE )	2.07 (0.81, 5.30)	0.1212	
	Del (13q)	12/ 21 ( 57.1)	23.7 ( 4.7, 47.3)	16/ 32 ( 50.0)	26.5 ( 5.8, NE )	1.09 (0.51, 2.36)	0.8229	
	Serum beta2-microglobulin							0.5667
	<= 3.5 mg/L	15/ 33 ( 45.5)	35.4 (20.2, NE )	12/ 36 ( 33.3)	NE (15.0, NE )	1.23 (0.57, 2.63)	0.5897	
	> 3.5 mg/L	36/ 79 ( 45.6)	40.9 (16.0, 47.3)	33/ 76 ( 43.4)	NE (18.0, NE )	0.93 (0.58, 1.51)	0.7824	
	ECOG Performance Status							0.8634
	0	27/ 53 ( 50.9)	35.4 (10.3, 47.3)	26/ 52 ( 50.0)	19.6 ( 8.1, NE )	0.89 (0.51, 1.53)	0.6667	
	1	19/ 48 ( 39.6)	NE (20.2, NE )	18/ 53 ( 34.0)	NE (26.5, NE )	1.08 (0.57, 2.06)	0.8197	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	28.8 ( 7.7, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.9, NE )	1.02 (0.31, 3.34)	0.9591	
	Binet Stage							0.7448
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	32.1 ( 5.6, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 8.0, NE )	1.32 (0.54, 3.20)	0.5392	
	Stage B	25/ 49 ( 51.0)	28.8 ( 8.7, NE )	21/ 46 ( 45.7)	20.3 ( 7.9, NE )	0.94 (0.53, 1.69)	0.8479	
	Stage C	18/ 44 ( 40.9)	47.3 (23.7, 47.3)	19/ 48 ( 39.6)	NE (15.0, NE )	0.89 (0.46, 1.72)	0.7322	
	Region							0.9673
	Australia/New Zealand/Asia	10/ 23 ( 43.5)	NE (16.0, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 5.2, NE )	1.06 (0.41, 2.70)	0.9102	
	Central and Eastern Europe	14/ 37 ( 37.8)	40.9 (26.9, NE )	13/ 36 ( 36.1)	NE (18.1, NE )	0.94 (0.44, 2.02)	0.8833	
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	10.3 ( 4.2, NE )	0/ 7 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	20.2 ( 5.6, 47.3)	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.8, NE )	1.00 (0.31, 3.31)	0.9941	
	Western Europe	19/ 40 ( 47.5)	NE ( 7.7, NE )	22/ 42 ( 52.4)	7.4 ( 3.9, NE )	0.76 (0.41, 1.41)	0.3902	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.8660
	< 3 years	35/ 69 ( 50.7)	35.4 (10.3, NE )	35/ 75 ( 46.7)	20.3 ( 8.8, NE )	0.96 (0.60, 1.54)	0.8685	
	>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	47.3 (16.0, 47.3)	7/ 22 ( 31.8)	NE (26.5, NE )	1.26 (0.51, 3.09)	0.6146	
	>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 6.7, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 5.8, NE )	1.02 (0.31, 3.34)	0.9783	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Age							0.6632
	< 75 years	39/ 83 ( 47.0)	NE (12.1, NE )	33/ 72 ( 45.8)	NE ( 8.4, NE )	0.95 (0.60, 1.51)	0.8201	
	>= 75 years	24/ 36 ( 66.7)	12.3 ( 2.9, 26.7)	30/ 43 ( 69.8)	4.7 ( 1.9, 11.5)	0.78 (0.45, 1.34)	0.3670	
	Gender							0.6076
	male	45/ 85 ( 52.9)	26.3 (12.1, NE )	41/ 80 ( 51.3)	12.3 ( 3.9, NE )	0.90 (0.59, 1.38)	0.6438	
	female	18/ 34 ( 52.9)	9.0 ( 3.7, NE )	22/ 35 ( 62.9)	8.8 ( 2.0, NE )	0.80 (0.43, 1.50)	0.4863	
	B-Symptom Fever							0.1722
	yes	3/ 4 ( 75.0)	2.7 ( 1.0, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.1, NE )	2.31 (0.51, 10.4)	0.2644	
	no	60/115 ( 52.2)	26.3 (12.0, NE )	59/106 ( 55.7)	9.3 ( 4.7, NE )	0.81 (0.57, 1.17)	0.2596	
	B-Symptom Night Sweat							0.6240
	yes	26/ 56 ( 46.4)	35.6 (12.1, NE )	25/ 53 ( 47.2)	34.7 ( 4.8, NE )	0.94 (0.54, 1.63)	0.8279	
	no	37/ 63 ( 58.7)	12.3 ( 6.0, NE )	38/ 62 ( 61.3)	8.2 ( 2.3, 18.6)	0.79 (0.50, 1.24)	0.3005	
	B-Symptom Weight Loss							0.7244
	yes	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.7, NE )	13/ 25 ( 52.0)	18.6 ( 2.3, NE )	0.74 (0.31, 1.80)	0.5106	
	no	55/101 ( 54.5)	26.0 ( 9.0, NE )	50/ 90 ( 55.6)	9.3 ( 4.7, NE )	0.87 (0.60, 1.28)	0.4893	
	Race Group 2							0.8941
	white	57/108 ( 52.8)	17.1 (10.8, NE )	60/107 ( 56.1)	9.3 ( 4.7, 34.7)	0.84 (0.58, 1.21)	0.3397	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	35.6 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835	
	TLS risk category							0.7482
low	6/ 10 ( 60.0)	10.8 ( 1.6, NE )	7/ 12 ( 58.3)	9.3 ( 2.1, NE )	0.93 (0.31, 2.78)	0.8894		
medium	40/ 71 ( 56.3)	17.1 ( 8.5, NE )	40/ 74 ( 54.1)	8.8 ( 3.9, NE )	0.94 (0.61, 1.46)	0.7845		
high	17/ 38 ( 44.7)	NE ( 9.0, NE )	16/ 29 ( 55.2)	17.1 ( 2.3, NE )	0.67 (0.33, 1.33)	0.2474		
CIRS-Score							0.5138	
<= 6	12/ 16 ( 75.0)	2.7 ( 1.1, 12.4)	13/ 18 ( 72.2)	2.1 ( 1.2, 18.6)	1.16 (0.53, 2.55)	0.7242		
> 6	51/103 ( 49.5)	35.3 (12.3, NE )	50/ 97 ( 51.5)	12.3 ( 7.0, NE )	0.83 (0.56, 1.23)	0.3506		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6875	
< 70 mL/min	39/ 67 ( 58.2)	12.4 ( 4.0, NE )	38/ 62 ( 61.3)	8.6 ( 3.7, NE )	0.94 (0.60, 1.47)	0.7817		
>= 70 mL/min	24/ 52 ( 46.2)	NE (12.1, NE )	23/ 50 ( 46.0)	34.7 ( 4.8, NE )	0.79 (0.44, 1.40)	0.4186		
IGVH mutational status							0.3301	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (12.4, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.36 (0.03, 4.01)	0.3834		
unmutated	60/112 ( 53.6)	17.1 ( 9.0, NE )	61/111 ( 55.0)	9.5 ( 4.8, NE )	0.88 (0.62, 1.26)	0.4937		
TP53 mutation status							0.0864	
mutated	8/ 19 ( 42.1)	NE (12.0, NE )	11/ 17 ( 64.7)	3.7 ( 1.2, NE )	0.40 (0.16, 1.02)	0.0488		
unmutated	54/ 99 ( 54.5)	17.1 ( 8.5, NE )	52/ 98 ( 53.1)	12.3 ( 5.8, NE )	0.96 (0.66, 1.41)	0.8383		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Role Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.7130
	Del (17p)	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 9.0, NE )	7/ 12 ( 58.3)	3.0 ( 2.1, NE )	0.44 ( 0.14, 1.37)	0.1452	
	Del (11q)	17/ 27 ( 63.0)	17.1 ( 4.0, 35.6)	14/ 27 ( 51.9)	8.8 ( 1.9, NE )	0.96 ( 0.47, 1.96)	0.9136	
	Trisomy 12	14/ 25 ( 56.0)	10.8 ( 1.5, NE )	15/ 24 ( 62.5)	10.5 ( 1.7, NE )	0.92 ( 0.44, 1.91)	0.8129	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	16/ 31 ( 51.6)	13.1 ( 6.3, NE )	9/ 20 ( 45.0)	34.3 ( 4.7, NE )	1.12 ( 0.49, 2.53)	0.7890	
	Del (13q)	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 2.8, NE )	18/ 32 ( 56.3)	7.7 ( 2.3, NE )	0.80 ( 0.37, 1.74)	0.5682	
	Serum beta2-microglobulin							0.4090
	<= 3.5 mg/L	17/ 33 ( 51.5)	26.3 ( 12.1, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 4.8, NE )	1.14 ( 0.57, 2.28)	0.7154	
	> 3.5 mg/L	42/ 79 ( 53.2)	26.3 ( 6.3, NE )	45/ 76 ( 59.2)	9.3 ( 3.9, 34.7)	0.80 ( 0.52, 1.22)	0.2972	
	ECOG Performance Status							0.2532
	0	29/ 53 ( 54.7)	17.0 ( 10.5, NE )	33/ 52 ( 63.5)	5.8 ( 1.9, 18.6)	0.68 ( 0.41, 1.12)	0.1286	
	1	24/ 48 ( 50.0)	35.3 ( 6.3, NE )	27/ 53 ( 50.9)	12.3 ( 4.2, NE )	0.91 ( 0.53, 1.58)	0.7399	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	17.1 ( 1.3, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 9.3, NE )	2.04 ( 0.56, 7.44)	0.2724	
	Binet Stage							0.0568
	Stage A	16/ 26 ( 61.5)	12.6 ( 3.7, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 3.7, NE )	1.34 ( 0.61, 2.95)	0.4760	
	Stage B	29/ 49 ( 59.2)	12.4 ( 3.9, NE )	22/ 46 ( 47.8)	18.6 ( 4.7, NE )	1.14 ( 0.65, 1.98)	0.6407	
	Stage C	18/ 44 ( 40.9)	NE ( 12.3, NE )	31/ 48 ( 64.6)	5.8 ( 2.3, 34.3)	0.49 ( 0.27, 0.88)	0.0152	
	Region							0.7187
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	35.6 ( 12.2, NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	0.83 ( 0.35, 1.98)	0.6809	
	Central and Eastern Europe	18/ 37 ( 48.6)	35.3 ( 2.0, NE )	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 9.3, NE )	1.22 ( 0.62, 2.40)	0.5749	
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	10.5 ( 4.0, NE )	5/ 7 ( 71.4)	7.1 ( 2.3, 18.6)	0.56 ( 0.16, 1.97)	0.3596	
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	26.0 ( 1.4, NE )	6/ 10 ( 60.0)	7.0 ( 1.1, NE )	0.95 ( 0.32, 2.84)	0.9156	
	Western Europe	22/ 40 ( 55.0)	17.0 ( 4.1, NE )	26/ 42 ( 61.9)	3.7 ( 1.6, NE )	0.67 ( 0.38, 1.19)	0.1686	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.6335
	< 3 years	40/ 69 ( 58.0)	13.1 ( 8.5, NE )	46/ 75 ( 61.3)	8.4 ( 3.7, 18.6)	0.79 ( 0.51, 1.21)	0.2699	
	>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 8.5, NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE ( 5.8, NE )	1.34 ( 0.55, 3.30)	0.5204	
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	26.0 ( 1.2, NE )	10/ 18 ( 55.6)	7.2 ( 1.9, NE )	0.96 ( 0.38, 2.46)	0.9277	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Emotional Functioning	Age							0.0833
	< 75 years	35/ 83 ( 42.2)	44.2 (29.2, NE )	32/ 72 ( 44.4)	NE ( 9.0, NE )	0.81 (0.50, 1.31)	0.3821	
	>= 75 years	22/ 36 ( 61.1)	18.8 ( 6.5, NE )	16/ 43 ( 37.2)	NE (26.5, NE )	1.64 (0.86, 3.13)	0.1279	
	Gender							0.9411
	male	39/ 85 ( 45.9)	44.2 (23.5, 44.2)	31/ 80 ( 38.8)	NE (26.5, NE )	1.03 (0.64, 1.65)	0.9125	
	female	18/ 34 ( 52.9)	29.2 ( 6.5, NE )	17/ 35 ( 48.6)	26.0 ( 6.7, NE )	1.07 (0.55, 2.08)	0.8527	
	B-Symptom Fever							0.7534
	yes	2/ 4 ( 50.0)	2.9 ( 1.1, NE )	5/ 9 ( 55.6)	8.1 ( 6.5, NE )	1.53 (0.29, 7.99)	0.6094	
	no	55/115 ( 47.8)	40.2 (23.5, NE )	43/106 ( 40.6)	NE (26.0, NE )	1.05 (0.70, 1.57)	0.8198	
	B-Symptom Night Sweat							0.2706
	yes	27/ 56 ( 48.2)	40.2 (13.7, NE )	27/ 53 ( 50.9)	26.0 ( 8.1, NE )	0.82 (0.48, 1.41)	0.4697	
	no	30/ 63 ( 47.6)	35.7 (20.5, NE )	21/ 62 ( 33.9)	NE ( NE , NE )	1.28 (0.73, 2.25)	0.3800	
	B-Symptom Weight Loss							0.6050
	yes	9/ 18 ( 50.0)	23.7 ( 5.7, NE )	13/ 25 ( 52.0)	34.7 ( 4.4, NE )	0.90 (0.38, 2.10)	0.8011	
	no	48/101 ( 47.5)	40.2 (23.5, NE )	35/ 90 ( 38.9)	NE (26.0, NE )	1.10 (0.71, 1.70)	0.6810	
	Race Group 2							0.9841
	white	52/108 ( 48.1)	35.7 (21.0, NE )	46/107 ( 43.0)	NE (18.1, NE )	1.01 (0.68, 1.51)	0.9458	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 5.8, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.4607
	low	7/ 10 ( 70.0)	5.0 ( 3.0, 23.7)	6/ 12 ( 50.0)	26.0 ( 2.2, NE )	1.63 (0.54, 4.90)	0.3765	
	medium	35/ 71 ( 49.3)	35.4 (17.1, NE )	29/ 74 ( 39.2)	NE (26.5, NE )	1.15 (0.70, 1.89)	0.5752	
	high	15/ 38 ( 39.5)	NE (23.5, NE )	13/ 29 ( 44.8)	NE ( 8.1, NE )	0.71 (0.33, 1.50)	0.3661	
	CIRS-Score							0.1829
	<= 6	11/ 16 ( 68.8)	7.1 ( 2.9, 27.1)	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 4.4, NE )	1.89 (0.76, 4.71)	0.1624	
	> 6	46/103 ( 44.7)	44.2 (26.9, NE )	40/ 97 ( 41.2)	NE (18.3, NE )	0.92 (0.60, 1.41)	0.7052	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0064
	< 70 mL/min	36/ 67 ( 53.7)	27.1 (16.4, NE )	20/ 62 ( 32.3)	NE ( NE , NE )	1.64 (0.94, 2.84)	0.0759	
	>= 70 mL/min	21/ 52 ( 40.4)	NE (26.9, NE )	28/ 50 ( 56.0)	9.4 ( 6.5, NE )	0.56 (0.32, 0.99)	0.0445	
	IGVH mutational status							0.9521
	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.4, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 6.6, NE )	0.83 (0.11, 6.26)	0.8533	
	unmutated	54/112 ( 48.2)	40.2 (23.5, NE )	46/111 ( 41.4)	NE (26.0, NE )	1.04 (0.70, 1.54)	0.8620	
	TP53 mutation status							0.9701
	mutated	12/ 19 ( 63.2)	20.5 ( 2.0, NE )	11/ 17 ( 64.7)	18.1 ( 6.6, NE )	0.99 (0.43, 2.25)	0.9696	
	unmutated	44/ 99 ( 44.4)	44.2 (26.9, NE )	37/ 98 ( 37.8)	NE (34.7, NE )	1.02 (0.66, 1.59)	0.9202	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Emotional Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
		8/ 14 ( 57.1)	23.8 ( 2.8, NE )	8/ 12 ( 66.7)	10.2 ( 4.4, 26.0)	0.63 (0.23, 1.76)	0.3690	0.2880	
	Del (17p)	12/ 27 ( 44.4)	44.2 (19.9, 44.2)	14/ 27 ( 51.9)	14.9 ( 3.0, NE )	0.54 (0.24, 1.19)	0.1215		
	Del (11q)	10/ 25 ( 40.0)	NE (23.7, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE (18.1, NE )	0.93 (0.36, 2.38)	0.8784		
	Trisomy 12	16/ 31 ( 51.6)	29.2 ( 3.5, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 8.9, NE )	1.63 (0.67, 3.96)	0.2784		
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	11/ 21 ( 52.4)	40.2 ( 4.9, NE )	11/ 32 ( 34.4)	NE (26.5, NE )	1.60 (0.69, 3.70)	0.2723		
		Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	19/ 33 ( 57.6)	29.2 ( 5.7, NE )	17/ 36 ( 47.2)	26.0 ( 8.3, NE )	1.06 (0.55, 2.08)	0.8550	0.7165	
	> 3.5 mg/L	33/ 79 ( 41.8)	NE (23.5, NE )	30/ 76 ( 39.5)	NE (26.5, NE )	0.92 (0.56, 1.52)	0.7585		
		ECOG Performance Status							
	0	27/ 53 ( 50.9)	35.4 (20.5, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE (18.1, NE )	1.30 (0.73, 2.32)	0.3757	0.4823	
	1	21/ 48 ( 43.8)	44.2 (19.9, 44.2)	23/ 53 ( 43.4)	NE (10.2, NE )	0.84 (0.46, 1.52)	0.5558		
	>=2	9/ 18 ( 50.0)	26.7 ( 5.0, NE )	5/ 10 ( 50.0)	26.0 ( 2.2, NE )	0.71 (0.23, 2.19)	0.5500		
		Binet Stage							
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	44.2 ( 7.1, NE )	11/ 21 ( 52.4)	26.0 ( 5.2, NE )	0.75 (0.33, 1.72)	0.5012	0.6935	
Stage B	21/ 49 ( 42.9)	40.2 (19.9, NE )	16/ 46 ( 34.8)	NE (18.3, NE )	1.11 (0.58, 2.13)	0.7547			
Stage C	23/ 44 ( 52.3)	27.1 (12.2, NE )	21/ 48 ( 43.8)	NE (17.5, NE )	1.13 (0.62, 2.05)	0.6865			
	Region								
Australia/New Zealand/Asia	8/ 23 ( 34.8)	NE (20.5, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 3.4, NE )	1.03 (0.36, 2.98)	0.9635	0.8252		
Central and Eastern Europe	16/ 37 ( 43.2)	44.2 (19.9, NE )	17/ 36 ( 47.2)	26.0 ( 9.0, NE )	0.68 (0.33, 1.38)	0.2845			
Latin America	6/ 8 ( 75.0)	5.3 ( 2.0, NE )	4/ 7 ( 57.1)	8.9 ( 5.2, NE )	1.48 (0.42, 5.26)	0.5441			
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 2.8, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 4.0, NE )	1.21 (0.33, 4.54)	0.7703			
Western Europe	22/ 40 ( 55.0)	27.1 (13.0, NE )	17/ 42 ( 40.5)	NE (17.5, NE )	1.23 (0.65, 2.32)	0.5247			
	Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	34/ 69 ( 49.3)	35.4 (20.5, 44.2)	31/ 75 ( 41.3)	NE (18.1, NE )	0.98 (0.60, 1.60)	0.9215	0.2916		
>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	26.9 ( 3.4, NE )	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 6.6, NE )	1.61 (0.70, 3.71)	0.2577			
>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE (26.7, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 3.4, NE )	0.53 (0.18, 1.61)	0.2589			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Cognitive Functioning	Age							0.1858
	< 75 years	55/ 83 ( 66.3)	10.5 ( 5.6, 23.7)	36/ 72 ( 50.0)	27.7 ( 6.7, NE )	1.28 ( 0.84, 1.96)	0.2468	
	>= 75 years	21/ 36 ( 58.3)	9.4 ( 2.9, NE )	29/ 43 ( 67.4)	9.7 ( 3.4, 29.1)	0.81 ( 0.46, 1.43)	0.4687	
	Gender							0.9592
	male	54/ 85 ( 63.5)	10.5 ( 5.3, 23.7)	45/ 80 ( 56.3)	12.7 ( 6.7, 41.7)	1.07 ( 0.72, 1.59)	0.7379	
	female	22/ 34 ( 64.7)	8.2 ( 3.6, 40.2)	20/ 35 ( 57.1)	9.8 ( 4.8, NE )	1.09 ( 0.60, 2.01)	0.7744	
	B-Symptom Fever							0.8310
	yes	3/ 4 ( 75.0)	14.6 ( 9.4, 34.7)	6/ 9 ( 66.7)	5.8 ( 4.1, NE )	0.68 ( 0.17, 2.83)	0.5982	
	no	73/115 ( 63.5)	8.2 ( 5.6, 20.5)	59/106 ( 55.7)	12.5 ( 6.8, 41.7)	1.10 ( 0.78, 1.55)	0.6004	
	B-Symptom Night Sweat							0.3867
	yes	39/ 56 ( 69.6)	7.6 ( 5.6, 14.6)	35/ 53 ( 66.0)	6.7 ( 2.9, 11.3)	0.92 ( 0.58, 1.46)	0.7251	
	no	37/ 63 ( 58.7)	15.6 ( 3.6, NE )	30/ 62 ( 48.4)	29.1 ( 7.2, NE )	1.25 ( 0.77, 2.02)	0.3640	
	B-Symptom Weight Loss							0.3948
	yes	12/ 18 ( 66.7)	5.6 ( 2.9, 34.7)	17/ 25 ( 68.0)	6.7 ( 1.9, 28.1)	0.80 ( 0.38, 1.69)	0.5559	
	no	64/101 ( 63.4)	9.4 ( 5.6, 17.8)	48/ 90 ( 53.3)	19.6 ( 6.8, NE )	1.19 ( 0.82, 1.73)	0.3657	
	Race Group 2							0.9999
	white	72/108 ( 66.7)	7.6 ( 5.3, 17.1)	60/107 ( 56.1)	12.5 ( 6.7, 34.7)	1.17 ( 0.83, 1.65)	0.3738	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.8315
low	7/ 10 ( 70.0)	2.0 ( 1.1, 23.7)	7/ 12 ( 58.3)	6.6 ( 1.2, NE )	1.67 ( 0.58, 4.80)	0.3356		
medium	43/ 71 ( 60.6)	10.6 ( 5.6, 35.4)	41/ 74 ( 55.4)	10.4 ( 5.8, 41.7)	1.03 ( 0.67, 1.58)	0.9086		
high	26/ 38 ( 68.4)	7.4 ( 3.6, 35.0)	17/ 29 ( 58.6)	12.5 ( 3.9, NE )	1.13 ( 0.61, 2.08)	0.7100		
CIRS-Score							0.5944	
<= 6	10/ 16 ( 62.5)	15.6 ( 1.3, 20.5)	10/ 18 ( 55.6)	12.7 ( 1.9, NE )	1.40 ( 0.57, 3.46)	0.4579		
> 6	66/103 ( 64.1)	7.6 ( 5.6, 29.1)	55/ 97 ( 56.7)	10.4 ( 6.7, 29.1)	1.05 ( 0.73, 1.51)	0.7828		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.2726	
< 70 mL/min	43/ 67 ( 64.2)	7.6 ( 3.6, 20.5)	33/ 62 ( 53.2)	28.1 ( 7.2, NE )	1.28 ( 0.81, 2.03)	0.2836		
>= 70 mL/min	33/ 52 ( 63.5)	10.6 ( 5.6, 35.4)	30/ 50 ( 60.0)	8.5 ( 4.0, 34.7)	0.86 ( 0.52, 1.41)	0.5474		
IGVH mutational status							0.8131	
mutated	3/ 4 ( 75.0)	12.9 ( 1.4, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1.03 ( 0.14, 7.42)	0.9770		
unmutated	70/112 ( 62.5)	10.5 ( 5.6, 23.5)	63/111 ( 56.8)	11.3 ( 6.6, 34.7)	1.05 ( 0.75, 1.48)	0.7673		
TP53 mutation status							0.5851	
mutated	12/ 19 ( 63.2)	20.5 ( 5.1, NE )	9/ 17 ( 52.9)	7.2 ( 2.8, NE )	0.85 ( 0.35, 2.07)	0.7278		
unmutated	63/ 99 ( 63.6)	7.6 ( 4.9, 17.8)	56/ 98 ( 57.1)	11.3 ( 6.6, 34.7)	1.11 ( 0.77, 1.59)	0.5788		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Cognitive Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
		9/ 14 ( 64.3)	25.0 ( 4.1, NE )	6/ 12 ( 50.0)	29.1 ( 2.3, 29.1)	0.75 (0.24, 2.28)	0.6052	0.5877	
	Del (17p)	18/ 27 ( 66.7)	10.6 ( 2.9, 44.2)	17/ 27 ( 63.0)	6.7 ( 2.3, NE )	0.89 (0.45, 1.76)	0.7359		
	Trisomy 12	14/ 25 ( 56.0)	17.8 ( 2.9, NE )	14/ 24 ( 58.3)	10.5 ( 3.4, NE )	0.89 (0.42, 1.86)	0.7506		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	21/ 31 ( 67.7)	7.6 ( 3.6, 17.1)	13/ 20 ( 65.0)	9.7 ( 1.2, 41.7)	1.11 (0.54, 2.26)	0.7727		
	Del (13q)	14/ 21 ( 66.7)	5.9 ( 2.1, 40.2)	15/ 32 ( 46.9)	28.1 ( 6.7, NE )	1.75 (0.84, 3.67)	0.1322		
		Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	20/ 33 ( 60.6)	29.1 ( 5.6, 44.2)	19/ 36 ( 52.8)	11.3 ( 6.7, NE )	0.95 (0.50, 1.81)	0.8830	0.6741	
	> 3.5 mg/L	52/ 79 ( 65.8)	7.6 ( 4.9, 14.9)	43/ 76 ( 56.6)	12.7 ( 4.1, 41.7)	1.18 (0.78, 1.76)	0.4314		
		ECOG Performance Status							
	0	37/ 53 ( 69.8)	9.4 ( 2.9, 20.5)	28/ 52 ( 53.8)	27.7 ( 8.3, 41.7)	1.42 (0.87, 2.32)	0.1608	0.2632	
	1	27/ 48 ( 56.3)	12.0 ( 5.9, 44.2)	31/ 53 ( 58.5)	7.2 ( 3.9, NE )	0.76 (0.45, 1.29)	0.3075		
	>=2	12/ 18 ( 66.7)	5.6 ( 1.8, 34.7)	6/ 10 ( 60.0)	6.6 ( 1.9, NE )	1.10 (0.40, 2.99)	0.8511		
		Binet Stage							
	Stage A	20/ 26 ( 76.9)	7.4 ( 4.4, 17.8)	15/ 21 ( 71.4)	6.7 ( 2.3, 27.7)	0.88 (0.45, 1.75)	0.7215	0.6652	
Stage B	33/ 49 ( 67.3)	6.5 ( 2.9, 20.5)	25/ 46 ( 54.3)	9.7 ( 3.0, NE )	1.26 (0.75, 2.12)	0.3806			
Stage C	23/ 44 ( 52.3)	23.5 ( 7.6, NE )	25/ 48 ( 52.1)	28.1 ( 7.2, NE )	0.96 (0.54, 1.69)	0.8897			
	Region								
Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	35.4 (10.5, NE )	11/ 20 ( 55.0)	28.1 ( 3.0, NE )	0.78 (0.34, 1.80)	0.5567	0.2170		
Central and Eastern Europe	24/ 37 ( 64.9)	7.4 ( 4.4, 35.0)	17/ 36 ( 47.2)	27.7 ( 6.7, NE )	1.50 (0.80, 2.83)	0.2033			
Latin America	6/ 8 ( 75.0)	2.0 ( 1.0, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 4.1, NE )	2.66 (0.65, 10.8)	0.1546			
US/Canada/Central America	10/ 11 ( 90.9)	2.9 ( 1.8, 5.6)	7/ 10 ( 70.0)	4.5 ( 1.2, NE )	1.71 (0.61, 4.78)	0.2956			
Western Europe	25/ 40 ( 62.5)	15.6 ( 3.9, NE )	27/ 42 ( 64.3)	5.8 ( 2.3, 19.6)	0.79 (0.46, 1.36)	0.3920			
	Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	48/ 69 ( 69.6)	8.2 ( 5.6, 23.7)	43/ 75 ( 57.3)	10.3 ( 5.8, 34.7)	1.07 (0.71, 1.62)	0.7493	0.7411		
>=3 and <6 years	19/ 36 ( 52.8)	10.6 ( 5.6, NE )	12/ 22 ( 54.5)	28.1 ( 3.4, 41.7)	1.03 (0.50, 2.13)	0.9343			
>= 6 years	9/ 14 ( 64.3)	3.0 ( 1.8, NE )	10/ 18 ( 55.6)	6.5 ( 3.9, NE )	1.60 (0.65, 3.95)	0.3055			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Age							0.6240
	< 75 years	46/ 83 ( 55.4)	12.8 ( 3.8, NE )	38/ 72 ( 52.8)	8.3 ( 3.0, NE )	1.02 ( 0.66, 1.56)	0.9411	
	>= 75 years	23/ 36 ( 63.9)	13.4 ( 3.1, NE )	28/ 43 ( 65.1)	4.8 ( 2.3, 21.3)	0.82 ( 0.47, 1.42)	0.4699	
	Gender							0.9501
	male	49/ 85 ( 57.6)	12.3 ( 4.4, 36.9)	46/ 80 ( 57.5)	12.7 ( 3.0, 28.9)	0.93 ( 0.62, 1.39)	0.7111	
	female	20/ 34 ( 58.8)	12.8 ( 2.2, NE )	20/ 35 ( 57.1)	4.8 ( 2.0, NE )	0.97 ( 0.52, 1.81)	0.9211	
	B-Symptom Fever							0.5214
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.4, NE )	5/ 9 ( 55.6)	8.3 ( 2.3, NE )	0.52 ( 0.06, 4.47)	0.5436	
	no	68/115 ( 59.1)	12.3 ( 4.0, 35.4)	61/106 ( 57.5)	7.0 ( 2.9, 28.9)	0.95 ( 0.67, 1.34)	0.7483	
	B-Symptom Night Sweat							0.6824
	yes	30/ 56 ( 53.6)	14.0 ( 2.1, NE )	32/ 53 ( 60.4)	3.8 ( 2.1, NE )	0.90 ( 0.54, 1.48)	0.6573	
	no	39/ 63 ( 61.9)	12.8 ( 4.4, 36.9)	34/ 62 ( 54.8)	14.3 ( 3.5, NE )	0.98 ( 0.61, 1.55)	0.9169	
	B-Symptom Weight Loss							0.4073
	yes	11/ 18 ( 61.1)	9.5 ( 1.3, NE )	13/ 25 ( 52.0)	8.3 ( 3.4, NE )	1.20 ( 0.54, 2.71)	0.6523	
no	58/101 ( 57.4)	12.8 ( 4.4, 36.9)	53/ 90 ( 58.9)	4.7 ( 2.3, 28.9)	0.87 ( 0.60, 1.27)	0.4774		
Race Group 2							0.9802	
white	62/108 ( 57.4)	12.3 ( 4.0, 35.4)	60/107 ( 56.1)	6.3 ( 2.8, NE )	0.96 ( 0.67, 1.37)	0.8223		
non-white	2/ 3 ( 66.7)	36.9 ( 3.3, 36.9)	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE		
TLS risk category							0.4685	
low	8/ 10 ( 80.0)	1.9 ( 1.1, 6.5)	8/ 12 ( 66.7)	8.3 ( 2.0, NE )	1.81 ( 0.67, 4.85)	0.2247		
medium	43/ 71 ( 60.6)	10.3 ( 3.7, 35.4)	46/ 74 ( 62.2)	3.8 ( 2.8, 24.2)	0.87 ( 0.58, 1.33)	0.5205		
high	18/ 38 ( 47.4)	36.9 ( 10.9, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE ( 2.3, NE )	1.02 ( 0.49, 2.12)	0.9658		
CIRS-Score							0.6847	
<= 6	9/ 16 ( 56.3)	6.5 ( 1.6, NE )	12/ 18 ( 66.7)	3.2 ( 1.9, NE )	0.82 ( 0.34, 1.98)	0.6678		
> 6	60/103 ( 58.3)	12.8 ( 3.8, 36.9)	54/ 97 ( 55.7)	7.4 ( 3.4, NE )	0.97 ( 0.67, 1.40)	0.8531		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.9039	
< 70 mL/min	37/ 67 ( 55.2)	22.8 ( 4.0, NE )	35/ 62 ( 56.5)	12.7 ( 2.8, NE )	0.91 ( 0.57, 1.44)	0.6804		
>= 70 mL/min	32/ 52 ( 61.5)	9.5 ( 3.1, 35.4)	29/ 50 ( 58.0)	4.8 ( 2.3, NE )	0.95 ( 0.58, 1.58)	0.8539		
IGVH mutational status							0.4073	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 6.0, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	0.36 ( 0.03, 4.01)	0.3834		
unmutated	67/112 ( 59.8)	12.3 ( 3.8, 27.1)	64/111 ( 57.7)	7.0 ( 3.0, 28.9)	0.98 ( 0.69, 1.38)	0.8877		
TP53 mutation status							0.3707	
mutated	9/ 19 ( 47.4)	35.4 ( 6.5, NE )	10/ 17 ( 58.8)	12.7 ( 2.1, NE )	0.58 ( 0.23, 1.46)	0.2404		
unmutated	59/ 99 ( 59.6)	10.3 ( 3.1, 27.1)	56/ 98 ( 57.1)	7.0 ( 3.4, NE )	1.00 ( 0.70, 1.45)	0.9842		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Social Functioning	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.1913
	Del (17p)	6/ 14 ( 42.9)	35.4 (12.8, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.8 ( 2.1, NE )	0.43 (0.13, 1.38)	0.1454	
	Del (11q)	14/ 27 ( 51.9)	22.8 ( 3.7, NE )	16/ 27 ( 59.3)	3.9 ( 1.3, NE )	0.65 (0.31, 1.34)	0.2409	
	Trisomy 12	17/ 25 ( 68.0)	21.4 ( 2.1, 36.9)	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 3.5, NE )	1.48 (0.69, 3.18)	0.3161	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 31 ( 64.5)	5.6 ( 2.1, NE )	11/ 20 ( 55.0)	16.6 ( 2.0, NE )	1.28 (0.61, 2.68)	0.5070	
	Del (13q)	11/ 21 ( 52.4)	14.5 ( 2.1, NE )	21/ 32 ( 65.6)	4.7 ( 2.3, NE )	0.78 (0.37, 1.62)	0.4990	
	Serum beta2-microglobulin							0.3893
	<= 3.5 mg/L	23/ 33 ( 69.7)	21.4 ( 3.7, 35.4)	18/ 36 ( 50.0)	8.3 ( 2.1, NE )	1.20 (0.65, 2.22)	0.5607	
	> 3.5 mg/L	43/ 79 ( 54.4)	10.9 ( 3.1, NE )	46/ 76 ( 60.5)	6.3 ( 2.9, 24.2)	0.89 (0.59, 1.35)	0.5823	
	ECOG Performance Status							0.3446
	0	30/ 53 ( 56.6)	14.5 ( 3.1, NE )	27/ 52 ( 51.9)	7.0 ( 2.0, NE )	0.98 (0.58, 1.65)	0.9461	
	1	28/ 48 ( 58.3)	12.3 ( 3.7, NE )	35/ 53 ( 66.0)	4.8 ( 2.8, 16.6)	0.77 (0.47, 1.27)	0.3031	
	>=2	11/ 18 ( 61.1)	22.8 ( 1.1, NE )	4/ 10 ( 40.0)	28.9 (14.3, NE )	1.68 (0.52, 5.38)	0.3796	
	Binet Stage							0.5240
	Stage A	17/ 26 ( 65.4)	4.7 ( 1.9, NE )	15/ 21 ( 71.4)	2.3 ( 1.6, 21.3)	0.77 (0.38, 1.55)	0.4630	
	Stage B	29/ 49 ( 59.2)	6.0 ( 2.8, NE )	23/ 46 ( 50.0)	28.9 ( 2.8, NE )	1.17 (0.68, 2.02)	0.5715	
	Stage C	23/ 44 ( 52.3)	27.1 (10.9, NE )	28/ 48 ( 58.3)	12.7 ( 3.4, NE )	0.77 (0.44, 1.34)	0.3440	
	Region							0.8833
	Australia/New Zealand/Asia	13/ 23 ( 56.5)	35.4 ( 2.6, NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 1.6, NE )	0.98 (0.43, 2.26)	0.9693	
	Central and Eastern Europe	18/ 37 ( 48.6)	26.4 (10.9, NE )	19/ 36 ( 52.8)	8.3 ( 2.1, NE )	0.82 (0.43, 1.57)	0.5469	
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	4.3 ( 1.3, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.3, NE )	2.01 (0.50, 8.10)	0.3145	
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	3.7 ( 2.1, NE )	6/ 10 ( 60.0)	4.9 ( 1.2, NE )	0.89 (0.30, 2.67)	0.8239	
	Western Europe	25/ 40 ( 62.5)	7.6 ( 2.1, NE )	28/ 42 ( 66.7)	3.9 ( 2.3, 24.2)	0.91 (0.53, 1.57)	0.7248	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.7695
	< 3 years	43/ 69 ( 62.3)	10.9 ( 3.3, 35.4)	45/ 75 ( 60.0)	4.8 ( 2.8, 16.7)	0.92 (0.61, 1.40)	0.6974	
	>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 3.1, NE )	11/ 22 ( 50.0)	24.2 ( 2.0, NE )	0.93 (0.44, 1.99)	0.8548	
	>= 6 years	9/ 14 ( 64.3)	13.5 ( 1.1, NE )	10/ 18 ( 55.6)	16.4 ( 2.3, NE )	1.26 (0.51, 3.10)	0.6263	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Age							
	< 75 years	35/ 83 ( 42.2)	NE (25.9, NE )	26/ 72 ( 36.1)	NE (23.6, NE )	1.17 (0.70, 1.95)	0.5427	0.5765
>= 75 years	17/ 36 ( 47.2)	NE (10.3, NE )	20/ 43 ( 46.5)	NE ( 7.2, NE )	0.95 (0.50, 1.82)	0.8841		
	Gender							
	male	36/ 85 ( 42.4)	NE (17.3, NE )	29/ 80 ( 36.3)	NE (23.6, NE )	1.14 (0.70, 1.87)	0.5900	0.5817
female	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 7.2, NE )	17/ 35 ( 48.6)	NE ( 4.3, NE )	0.95 (0.48, 1.88)	0.8794		
B-Symptom Fever	yes	3/ 4 ( 75.0)	4.8 ( 1.4, 25.9)	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	13.7 (1.38, 136)	0.0040	0.0203
	no	49/115 ( 42.6)	NE (26.7, NE )	45/106 ( 42.5)	NE (19.5, NE )	0.95 (0.63, 1.43)	0.8082	
B-Symptom Night Sweat	yes	24/ 56 ( 42.9)	NE (13.1, NE )	19/ 53 ( 35.8)	NE (21.3, NE )	1.29 (0.71, 2.36)	0.4056	0.3428
	no	28/ 63 ( 44.4)	NE (12.4, NE )	27/ 62 ( 43.5)	36.0 ( 9.3, NE )	0.89 (0.52, 1.51)	0.6604	
B-Symptom Weight Loss	yes	5/ 18 ( 27.8)	NE (25.9, NE )	8/ 25 ( 32.0)	NE (12.7, NE )	0.73 (0.24, 2.25)	0.5861	0.5097
	no	47/101 ( 46.5)	35.4 (12.4, NE )	38/ 90 ( 42.2)	NE (19.5, NE )	1.10 (0.72, 1.70)	0.6459	
Race Group 2	white	48/108 ( 44.4)	NE (17.1, NE )	43/107 ( 40.2)	NE (23.6, NE )	1.10 (0.73, 1.65)	0.6624	0.7083
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 6.3, NE )	0.82 (0.05, 13.2)	0.8864	
TLS risk category	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 3.9, NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE (36.0, NE )	1.23 (0.25, 6.10)	0.8019	0.3395
	medium	30/ 71 ( 42.3)	NE (17.1, NE )	34/ 74 ( 45.9)	NE ( 9.3, NE )	0.87 (0.53, 1.42)	0.5730	
	high	19/ 38 ( 50.0)	29.3 (10.9, NE )	9/ 29 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	1.73 (0.78, 3.84)	0.1705	
CIRS-Score	<= 6	8/ 16 ( 50.0)	12.4 ( 3.7, NE )	11/ 18 ( 61.1)	10.0 ( 6.3, NE )	1.02 (0.41, 2.55)	0.9628	0.7221
	> 6	44/103 ( 42.7)	NE (26.7, NE )	35/ 97 ( 36.1)	NE (36.0, NE )	1.13 (0.72, 1.76)	0.5976	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	28/ 67 ( 41.8)	NE (17.3, NE )	25/ 62 ( 40.3)	NE (12.7, NE )	1.03 (0.60, 1.76)	0.9277	0.9553
	>= 70 mL/min	24/ 52 ( 46.2)	35.4 (12.2, NE )	21/ 50 ( 42.0)	NE (10.8, NE )	1.03 (0.57, 1.85)	0.9249	
IGVH mutational status	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	0.84 (0.12, 6.02)	0.8629	0.6668
	unmutated	47/112 ( 42.0)	NE (25.9, NE )	44/111 ( 39.6)	NE (23.6, NE )	1.04 (0.69, 1.56)	0.8668	
TP53 mutation status	mutated	9/ 19 ( 47.4)	35.4 ( 3.7, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 2.8, NE )	0.95 (0.37, 2.47)	0.9166	0.7390
	unmutated	42/ 99 ( 42.4)	NE (25.9, NE )	38/ 98 ( 38.8)	NE (23.6, NE )	1.07 (0.69, 1.66)	0.7633	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Appetite Loss	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	35.4 ( 3.2, NE )	6/ 12 ( 50.0)	6.5 ( 2.8, NE )	0.67 (0.21, 2.11)	0.4961	0.6127
	Del (11q)	10/ 27 ( 37.0)	NE (29.3, NE )	10/ 27 ( 37.0)	NE ( 7.7, NE )	0.77 (0.32, 1.86)	0.5639	
	Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 5.6, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE (10.8, NE )	1.14 (0.46, 2.83)	0.7728	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	14/ 31 ( 45.2)	25.9 (10.4, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 6.3, NE )	1.08 (0.45, 2.58)	0.8594	
Del (13q)	11/ 21 ( 52.4)	12.2 ( 1.5, NE )	13/ 32 ( 40.6)	NE (21.3, NE )	1.77 (0.79, 3.97)	0.1590		
Serum beta2-microglobulin	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	19/ 33 ( 57.6)	32.0 (13.1, NE )	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 9.3, NE )	1.21 (0.61, 2.39)	0.5746	0.4623
> 3.5 mg/L	28/ 79 ( 35.4)	NE ( NE , NE )	29/ 76 ( 38.2)	NE (21.3, NE )	0.95 (0.56, 1.59)	0.8371		
ECOG Performance Status	ECOG Performance Status							
	0	25/ 53 ( 47.2)	35.4 (10.5, NE )	21/ 52 ( 40.4)	NE (13.6, NE )	1.14 (0.64, 2.04)	0.6484	0.9403
	1	20/ 48 ( 41.7)	NE (12.3, NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE ( 9.5, NE )	1.01 (0.55, 1.86)	0.9737	
>=2	7/ 18 ( 38.9)	NE (17.1, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (19.5, NE )	1.08 (0.28, 4.21)	0.9077		
Binet Stage	Binet Stage							
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	34.7 ( 3.7, NE )	11/ 21 ( 52.4)	13.6 ( 4.3, NE )	0.95 (0.42, 2.12)	0.8946	0.3674
	Stage B	21/ 49 ( 42.9)	35.4 (17.1, NE )	12/ 46 ( 26.1)	NE ( NE , NE )	1.59 (0.78, 3.24)	0.1945	
Stage C	18/ 44 ( 40.9)	NE (12.3, NE )	23/ 48 ( 47.9)	36.0 ( 7.7, NE )	0.85 (0.46, 1.57)	0.5960		
Region	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	10/ 23 ( 43.5)	NE (11.5, NE )	7/ 20 ( 35.0)	36.0 (12.7, NE )	1.38 (0.52, 3.65)	0.5100	0.4719
	Central and Eastern Europe	14/ 37 ( 37.8)	NE (17.1, NE )	11/ 36 ( 30.6)	NE (23.6, NE )	1.34 (0.61, 2.95)	0.4725	
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	4.8 ( 2.8, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 3.8, NE )	1.51 (0.36, 6.34)	0.5721	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	34.7 ( 5.6, NE )	7/ 10 ( 70.0)	6.7 ( 5.0, NE )	0.39 (0.12, 1.27)	0.1064	
Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE (12.2, NE )	18/ 42 ( 42.9)	NE ( 7.7, NE )	0.90 (0.47, 1.74)	0.7633		
Time from first diagnosis to randomisation	Time from first diagnosis to randomisation							
	< 3 years	30/ 69 ( 43.5)	NE (17.1, NE )	30/ 75 ( 40.0)	NE (12.7, NE )	1.01 (0.61, 1.68)	0.9732	0.6081
	>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	17.3 ( 7.2, NE )	7/ 22 ( 31.8)	NE (13.6, NE )	1.58 (0.65, 3.84)	0.3099	
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 1.5, NE )	9/ 18 ( 50.0)	23.6 ( 6.3, NE )	0.77 (0.27, 2.19)	0.6133	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Age							0.2939
	< 75 years	45/ 83 ( 54.2)	23.7 ( 4.5, NE )	36/ 72 ( 50.0)	18.0 ( 8.9, NE )	1.16 ( 0.74, 1.79)	0.5212	
	>= 75 years	19/ 36 ( 52.8)	26.7 ( 7.6, NE )	25/ 43 ( 58.1)	10.2 ( 5.2, NE )	0.76 ( 0.42, 1.39)	0.3731	
	Gender							0.4467
	male	46/ 85 ( 54.1)	15.2 ( 6.1, 42.9)	41/ 80 ( 51.3)	18.0 ( 9.7, NE )	1.07 ( 0.70, 1.64)	0.7455	
	female	18/ 34 ( 52.9)	25.5 ( 4.5, NE )	20/ 35 ( 57.1)	10.7 ( 5.2, NE )	0.85 ( 0.45, 1.61)	0.6126	
	B-Symptom Fever							0.7008
	yes	2/ 4 ( 50.0)	25.9 ( 2.0, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	1.18 ( 0.21, 6.68)	0.8519	
	no	62/115 ( 53.9)	15.2 ( 6.4, NE )	57/106 ( 53.8)	14.3 ( 9.3, NE )	0.98 ( 0.69, 1.41)	0.9304	
	B-Symptom Night Sweat							0.0869
	yes	26/ 56 ( 46.4)	40.3 ( 6.1, NE )	31/ 53 ( 58.5)	10.7 ( 5.7, NE )	0.72 ( 0.43, 1.22)	0.2211	
	no	38/ 63 ( 60.3)	9.5 ( 5.3, 42.9)	30/ 62 ( 48.4)	28.1 ( 9.8, NE )	1.33 ( 0.82, 2.15)	0.2475	
	B-Symptom Weight Loss							0.4115
	yes	8/ 18 ( 44.4)	NE (14.9, NE )	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 1.9, NE )	0.70 ( 0.28, 1.72)	0.4304	
	no	56/101 ( 55.4)	13.0 ( 4.7, NE )	49/ 90 ( 54.4)	14.6 ( 9.3, NE )	1.08 ( 0.73, 1.59)	0.7008	
	Race Group 2							0.9811
	white	59/108 ( 54.6)	14.9 ( 6.1, NE )	56/107 ( 52.3)	16.1 ( 9.3, NE )	1.08 ( 0.75, 1.56)	0.6873	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	42.9 ( 1.2, 42.9)	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.1519
low	7/ 10 ( 70.0)	3.9 ( 2.9, 23.7)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.0, NE )	2.25 ( 0.70, 7.18)	0.1604		
medium	39/ 71 ( 54.9)	14.9 ( 6.2, NE )	45/ 74 ( 60.8)	9.8 ( 6.0, 23.6)	0.84 ( 0.55, 1.30)	0.4326		
high	18/ 38 ( 47.4)	42.9 ( 5.3, NE )	11/ 29 ( 37.9)	NE (12.9, NE )	1.32 ( 0.62, 2.83)	0.4709		
CIRS-Score							0.3518	
<= 6	7/ 16 ( 43.8)	13.6 ( 2.8, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 8.9, NE )	1.60 ( 0.56, 4.58)	0.3761		
> 6	57/103 ( 55.3)	23.7 ( 6.3, NE )	54/ 97 ( 55.7)	12.9 ( 8.3, NE )	0.92 ( 0.63, 1.34)	0.6664		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.5149	
< 70 mL/min	36/ 67 ( 53.7)	25.9 ( 6.4, 42.9)	31/ 62 ( 50.0)	28.1 ( 9.3, NE )	1.10 ( 0.68, 1.79)	0.6881		
>= 70 mL/min	28/ 52 ( 53.8)	15.2 ( 4.1, NE )	28/ 50 ( 56.0)	10.7 ( 4.0, NE )	0.90 ( 0.53, 1.52)	0.6866		
IGVH mutational status							0.9879	
mutated	3/ 4 ( 75.0)	10.7 ( 2.3, NE )	3/ 4 ( 75.0)	11.5 ( 2.3, NE )	1.00 ( 0.20, 5.09)	0.9969		
unmutated	59/112 ( 52.7)	25.5 ( 6.4, NE )	58/111 ( 52.3)	16.1 ( 9.2, NE )	0.99 ( 0.69, 1.42)	0.9512		
TP53 mutation status							0.1906	
mutated	12/ 19 ( 63.2)	7.8 ( 2.0, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 5.7, NE )	1.69 ( 0.69, 4.14)	0.2477		
unmutated	51/ 99 ( 51.5)	26.7 ( 7.5, NE )	53/ 98 ( 54.1)	14.3 ( 8.9, NE )	0.90 ( 0.61, 1.32)	0.5867		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Constipation	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.8958
	Del (17p)	9/ 14 ( 64.3)	5.9 ( 2.0, NE )	6/ 12 ( 50.0)	11.0 ( 5.7, NE )	1.49 ( 0.53, 4.19)	0.4493	
	Del (11q)	15/ 27 ( 55.6)	29.3 ( 6.2, NE )	16/ 27 ( 59.3)	14.6 ( 4.0, 28.1)	0.75 ( 0.36, 1.56)	0.4440	
	Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	42.9 ( 4.3, 42.9)	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 3.5, NE )	0.85 ( 0.37, 1.97)	0.7113	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 31 ( 58.1)	7.5 ( 3.2, NE )	10/ 20 ( 50.0)	9.7 ( 2.1, NE )	1.20 ( 0.55, 2.60)	0.6471	
	Del (13q)	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 4.1, NE )	18/ 32 ( 56.3)	12.9 ( 7.6, NE )	0.95 ( 0.44, 2.06)	0.8966	
	Serum beta2-microglobulin							0.1278
	<= 3.5 mg/L	21/ 33 ( 63.6)	23.7 ( 4.7, 42.9)	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 10.2, NE )	1.48 ( 0.76, 2.85)	0.2435	
	> 3.5 mg/L	38/ 79 ( 48.1)	29.3 ( 7.5, NE )	42/ 76 ( 55.3)	12.9 ( 5.7, NE )	0.83 ( 0.54, 1.30)	0.4201	
	ECOG Performance Status							0.0507
	0	31/ 53 ( 58.5)	9.5 ( 4.0, NE )	26/ 52 ( 50.0)	23.6 ( 9.8, NE )	1.36 ( 0.80, 2.29)	0.2544	
	1	23/ 48 ( 47.9)	NE ( 4.7, NE )	27/ 53 ( 50.9)	14.3 ( 8.1, NE )	0.93 ( 0.53, 1.62)	0.7855	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	40.3 ( 7.5, NE )	8/ 10 ( 80.0)	2.2 ( 1.9, 3.0)	0.32 ( 0.11, 0.89)	0.0243	
	Binet Stage							0.3600
	Stage A	16/ 26 ( 61.5)	8.4 ( 3.8, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 10.7, NE )	1.69 ( 0.75, 3.84)	0.2020	
	Stage B	24/ 49 ( 49.0)	40.3 ( 4.0, NE )	24/ 46 ( 52.2)	11.0 ( 5.7, NE )	0.97 ( 0.55, 1.70)	0.9002	
	Stage C	24/ 44 ( 54.5)	25.9 ( 7.5, NE )	28/ 48 ( 58.3)	12.9 ( 8.1, NE )	0.81 ( 0.47, 1.41)	0.4520	
	Region							0.7545
	Australia/New Zealand/Asia	12/ 23 ( 52.2)	42.9 ( 6.2, 42.9)	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 7.6, NE )	1.54 ( 0.60, 3.98)	0.3698	
	Central and Eastern Europe	16/ 37 ( 43.2)	40.3 ( 4.7, NE )	17/ 36 ( 47.2)	23.6 ( 9.7, NE )	0.96 ( 0.48, 1.92)	0.9143	
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	20.2 ( 2.8, 29.3)	5/ 7 ( 71.4)	8.9 ( 3.0, NE )	0.59 ( 0.15, 2.27)	0.4368	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.8, NE )	6/ 10 ( 60.0)	7.2 ( 1.8, NE )	0.66 ( 0.20, 2.19)	0.4944	
	Western Europe	25/ 40 ( 62.5)	6.4 ( 4.0, NE )	26/ 42 ( 61.9)	9.8 ( 3.7, NE )	0.98 ( 0.57, 1.70)	0.9386	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.7645
	< 3 years	41/ 69 ( 59.4)	14.9 ( 4.1, 42.9)	41/ 75 ( 54.7)	14.3 ( 6.2, NE )	1.04 ( 0.68, 1.61)	0.8474	
	>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 4.7, NE )	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 9.7, NE )	1.27 ( 0.56, 2.84)	0.5704	
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 7.5, NE )	11/ 18 ( 61.1)	12.0 ( 7.6, NE )	0.70 ( 0.26, 1.93)	0.4917	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Diarrhoea	Age							
	< 75 years	50/ 83 ( 60.2)	14.1 ( 8.5, 40.2)	31/ 72 ( 43.1)	NE (14.3, NE )	1.52 (0.97, 2.38)	0.0657	0.9426
	>= 75 years	26/ 36 ( 72.2)	6.8 ( 4.8, 12.2)	23/ 43 ( 53.5)	15.1 ( 6.7, NE )	1.48 (0.85, 2.61)	0.1641	
	Gender							
	male	54/ 85 ( 63.5)	8.5 ( 6.1, 28.3)	35/ 80 ( 43.8)	NE (14.2, NE )	1.63 (1.06, 2.50)	0.0242	0.3965
	female	22/ 34 ( 64.7)	13.7 ( 5.6, 40.2)	19/ 35 ( 54.3)	17.1 ( 4.9, NE )	1.20 (0.65, 2.21)	0.5651	
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	6.6 ( 1.0, NE )	5/ 9 ( 55.6)	17.1 ( 4.1, NE )	1.61 (0.38, 6.81)	0.5139	0.7518
	no	73/115 ( 63.5)	9.0 ( 6.8, 21.9)	49/106 ( 46.2)	34.8 (14.2, NE )	1.48 (1.03, 2.13)	0.0328	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	36/ 56 ( 64.3)	10.3 ( 5.6, 40.2)	23/ 53 ( 43.4)	NE (14.2, NE )	1.61 (0.95, 2.72)	0.0720	0.6609
	no	40/ 63 ( 63.5)	8.8 ( 6.0, 35.4)	31/ 62 ( 50.0)	34.6 ( 8.6, NE )	1.36 (0.85, 2.18)	0.1954	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	13/ 18 ( 72.2)	6.8 ( 3.2, 12.2)	8/ 25 ( 32.0)	NE (17.5, NE )	3.13 (1.28, 7.62)	0.0085	0.0502
	no	63/101 ( 62.4)	13.0 ( 7.4, 28.3)	46/ 90 ( 51.1)	16.8 ( 9.2, NE )	1.25 (0.85, 1.83)	0.2489	
	Race Group 2							
	white	67/108 ( 62.0)	12.1 ( 7.4, 28.3)	49/107 ( 45.8)	34.8 (14.2, NE )	1.46 (1.01, 2.11)	0.0437	0.5345
	non-white	3/ 3 (100.0)	7.9 ( 1.7, 7.9)	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 6.3, NE )	2.33 (0.24, 22.8)	0.4547	
	TLS risk category							
low	7/ 10 ( 70.0)	3.3 ( 2.0, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.9, NE )	2.24 (0.71, 7.09)	0.1531	0.6132	
medium	46/ 71 ( 64.8)	8.7 ( 5.6, 28.3)	35/ 74 ( 47.3)	34.8 ( 9.2, NE )	1.43 (0.92, 2.23)	0.1117		
high	23/ 38 ( 60.5)	14.1 ( 7.4, NE )	14/ 29 ( 48.3)	34.6 (10.5, NE )	1.37 (0.70, 2.66)	0.3556		
CIRS-Score								
<= 6	12/ 16 ( 75.0)	8.8 ( 1.9, 41.3)	12/ 18 ( 66.7)	6.9 ( 4.9, NE )	1.15 (0.52, 2.59)	0.7277	0.5652	
> 6	64/103 ( 62.1)	10.3 ( 6.7, 21.9)	42/ 97 ( 43.3)	34.8 (15.1, NE )	1.56 (1.06, 2.31)	0.0235		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	42/ 67 ( 62.7)	9.0 ( 6.1, 41.3)	27/ 62 ( 43.5)	NE (12.9, NE )	1.61 (0.99, 2.63)	0.0515	0.5274	
>= 70 mL/min	34/ 52 ( 65.4)	10.3 ( 4.8, 28.3)	26/ 50 ( 52.0)	16.8 ( 8.1, NE )	1.29 (0.77, 2.15)	0.3277		
IGVH mutational status								
mutated	3/ 4 ( 75.0)	14.4 ( 3.3, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 6.1, NE )	1.53 (0.25, 9.40)	0.6459	0.8464	
unmutated	70/112 ( 62.5)	12.1 ( 7.4, 26.1)	52/111 ( 46.8)	34.6 (13.9, NE )	1.43 (1.00, 2.05)	0.0495		
TP53 mutation status								
mutated	14/ 19 ( 73.7)	10.3 ( 3.5, 35.4)	8/ 17 ( 47.1)	15.1 ( 4.7, NE )	1.61 (0.67, 3.84)	0.2804	0.8310	
unmutated	61/ 99 ( 61.6)	9.0 ( 7.4, 28.3)	46/ 98 ( 46.9)	34.8 (13.9, NE )	1.43 (0.98, 2.10)	0.0642		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value	
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Diarrhoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)								
	Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	11.2 ( 3.7, 21.9)	7/ 12 ( 58.3)	14.3 ( 3.9, NE )	1.02 (0.39, 2.70)	0.9657	0.8774	
	Del (11q)	17/ 27 ( 63.0)	8.7 ( 5.1, 44.2)	12/ 27 ( 44.4)	19.8 ( 9.2, NE )	1.42 (0.67, 3.01)	0.3556		
	Trisomy 12	15/ 25 ( 60.0)	13.7 ( 4.8, NE )	13/ 24 ( 54.2)	22.7 ( 4.9, NE )	1.14 (0.54, 2.40)	0.7275		
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 31 ( 64.5)	9.0 ( 4.5, 41.3)	8/ 20 ( 40.0)	NE (16.8, NE )	1.90 (0.83, 4.34)	0.1183		
	Del (13q)	13/ 21 ( 61.9)	8.5 ( 3.4, NE )	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 6.0, NE )	1.66 (0.78, 3.57)	0.1855		
	Serum beta2-microglobulin								
	<= 3.5 mg/L	22/ 33 ( 66.7)	8.7 ( 3.7, 44.2)	17/ 36 ( 47.2)	19.8 ( 8.1, NE )	1.46 (0.77, 2.75)	0.2426		0.9985
	> 3.5 mg/L	48/ 79 ( 60.8)	13.0 ( 7.7, 28.3)	35/ 76 ( 46.1)	34.8 (14.3, NE )	1.45 (0.94, 2.24)	0.0918		
	ECOG Performance Status								
	0	34/ 53 ( 64.2)	8.5 ( 5.6, 17.3)	22/ 52 ( 42.3)	NE (13.9, NE )	1.80 (1.05, 3.08)	0.0302		0.3518
	1	30/ 48 ( 62.5)	14.1 ( 6.7, 41.3)	28/ 53 ( 52.8)	14.3 ( 7.6, NE )	1.11 (0.66, 1.86)	0.6920		
	>=2	12/ 18 ( 66.7)	5.7 ( 2.9, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE (15.1, NE )	2.22 (0.71, 6.90)	0.1575		
	Binet Stage								
	Stage A	15/ 26 ( 57.7)	15.2 ( 4.7, NE )	10/ 21 ( 47.6)	19.8 ( 8.0, NE )	1.22 (0.55, 2.71)	0.6309		0.8017
	Stage B	32/ 49 ( 65.3)	8.5 ( 4.8, 28.3)	22/ 46 ( 47.8)	17.5 ( 9.2, NE )	1.54 (0.90, 2.66)	0.1163		
	Stage C	29/ 44 ( 65.9)	8.7 ( 5.1, 26.1)	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 6.7, NE )	1.59 (0.91, 2.76)	0.0992		
	Region								
	Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	7.9 ( 3.5, 35.4)	11/ 20 ( 55.0)	24.2 ( 4.7, NE )	1.37 (0.63, 3.00)	0.4194		0.8378
	Central and Eastern Europe	21/ 37 ( 56.8)	26.1 ( 7.7, 44.2)	15/ 36 ( 41.7)	NE (14.3, NE )	1.38 (0.70, 2.69)	0.3511		
Latin America	7/ 8 ( 87.5)	5.7 ( 1.1, 14.9)	3/ 7 ( 42.9)	17.5 ( 4.1, NE )	2.93 (0.74, 11.5)	0.1065			
US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	4.8 ( 1.8, NE )	7/ 10 ( 70.0)	8.6 ( 3.7, 34.8)	0.99 (0.35, 2.85)	0.9885			
Western Europe	26/ 40 ( 65.0)	10.4 ( 5.1, 28.3)	18/ 42 ( 42.9)	NE ( 8.0, NE )	1.54 (0.85, 2.82)	0.1526			
Time from first diagnosis to randomisation									
< 3 years	42/ 69 ( 60.9)	14.1 ( 7.6, 40.2)	37/ 75 ( 49.3)	19.8 (10.7, NE )	1.19 (0.77, 1.86)	0.4337	0.2079		
>=3 and <6 years	23/ 36 ( 63.9)	8.0 ( 3.7, 41.3)	7/ 22 ( 31.8)	NE (13.9, NE )	2.72 (1.17, 6.37)	0.0160			
>= 6 years	11/ 14 ( 78.6)	7.1 ( 1.8, 26.1)	10/ 18 ( 55.6)	12.4 ( 6.7, NE )	1.82 (0.77, 4.30)	0.1662			

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Age							
	< 75 years	34/ 83 ( 41.0)	41.2 (29.2, NE )	26/ 72 ( 36.1)	NE ( NE , NE )	0.99 (0.59, 1.66)	0.9708	0.6715
	>= 75 years	15/ 36 ( 41.7)	NE (16.9, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE (10.0, NE )	0.86 (0.43, 1.71)	0.6729	
	Gender							
	male	33/ 85 ( 38.8)	41.2 (35.3, NE )	30/ 80 ( 37.5)	NE (23.0, NE )	0.90 (0.55, 1.48)	0.6819	0.7691
	female	16/ 34 ( 47.1)	40.2 (15.4, NE )	14/ 35 ( 40.0)	NE ( 9.5, NE )	1.03 (0.50, 2.11)	0.9353	
	B-Symptom Fever							
	yes	3/ 4 ( 75.0)	5.4 ( 1.0, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 4.8, NE )	2.14 (0.47, 9.67)	0.3117	0.1973
	no	46/115 ( 40.0)	NE (35.3, NE )	40/106 ( 37.7)	NE (23.0, NE )	0.90 (0.59, 1.38)	0.6419	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	21/ 56 ( 37.5)	NE (29.2, NE )	21/ 53 ( 39.6)	NE (12.3, NE )	0.77 (0.42, 1.41)	0.3862	0.4069
	no	28/ 63 ( 44.4)	41.2 (19.4, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE (19.2, NE )	1.11 (0.64, 1.94)	0.6998	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	4/ 18 ( 22.2)	NE (41.2, NE )	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 7.4, NE )	0.30 (0.08, 1.08)	0.0500	0.1285
	no	45/101 ( 44.6)	40.2 (26.4, NE )	34/ 90 ( 37.8)	NE (19.2, NE )	1.06 (0.68, 1.66)	0.7926	
	Race Group 2							
	white	45/108 ( 41.7)	41.2 (29.2, NE )	40/107 ( 37.4)	NE (23.0, NE )	0.97 (0.63, 1.49)	0.8837	0.9848
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE (10.9, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							
	low	7/ 10 ( 70.0)	21.0 ( 3.5, NE )	6/ 12 ( 50.0)	18.1 ( 7.4, NE )	1.12 (0.36, 3.51)	0.8325	0.1319
medium	26/ 71 ( 36.6)	NE (31.8, NE )	32/ 74 ( 43.2)	NE (12.3, NE )	0.70 (0.42, 1.18)	0.1743		
high	16/ 38 ( 42.1)	40.2 (19.4, NE )	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	1.91 (0.74, 4.90)	0.1718		
CIRS-Score								
<= 6	8/ 16 ( 50.0)	28.1 ( 3.5, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 5.4, NE )	1.04 (0.39, 2.80)	0.9309	0.8307	
> 6	41/103 ( 39.8)	41.2 (35.3, NE )	36/ 97 ( 37.1)	NE (23.0, NE )	0.92 (0.58, 1.44)	0.7067		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	27/ 67 ( 40.3)	NE (28.1, NE )	24/ 62 ( 38.7)	NE (19.2, NE )	0.97 (0.56, 1.68)	0.9130	0.8086	
>= 70 mL/min	22/ 52 ( 42.3)	41.2 (26.4, NE )	19/ 50 ( 38.0)	NE (12.3, NE )	0.86 (0.46, 1.61)	0.6345		
IGVH mutational status								
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (20.5, NE )	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.2, NE )	0.50 (0.03, 9.46)	0.6394	0.8303	
unmutated	47/112 ( 42.0)	41.2 (29.2, NE )	43/111 ( 38.7)	NE (19.2, NE )	0.95 (0.63, 1.43)	0.7980		
TP53 mutation status								
mutated	9/ 19 ( 47.4)	31.8 (26.3, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 5.4, NE )	0.75 (0.27, 2.07)	0.5798	0.7827	
unmutated	40/ 99 ( 40.4)	41.2 (35.3, NE )	37/ 98 ( 37.8)	NE (23.0, NE )	0.97 (0.62, 1.52)	0.8900		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Dyspnoea	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE (26.3, NE )	7/ 12 ( 58.3)	5.6 ( 3.2, NE )	0.29 (0.09, 0.97)	0.0335	0.0409
	Del (11q)	10/ 27 ( 37.0)	NE (26.4, NE )	14/ 27 ( 51.9)	9.5 ( 4.8, NE )	0.52 (0.23, 1.20)	0.1183	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	41.2 (19.4, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE (18.1, NE )	1.04 (0.41, 2.66)	0.9313	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	13/ 31 ( 41.9)	NE (12.2, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (23.0, NE )	1.49 (0.57, 3.93)	0.4151	
Del (13q)	10/ 21 ( 47.6)	40.2 ( 6.0, NE )	9/ 32 ( 28.1)	NE ( NE , NE )	1.83 (0.74, 4.52)	0.1840		
Serum beta2-microglobulin	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	41.2 (19.4, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 4.9, NE )	0.72 (0.36, 1.45)	0.3586	0.6063
> 3.5 mg/L	28/ 79 ( 35.4)	NE (35.3, NE )	26/ 76 ( 34.2)	NE ( NE , NE )	0.93 (0.54, 1.58)	0.7762		
ECOG Performance Status	ECOG Performance Status							
	0	21/ 53 ( 39.6)	41.2 (26.4, NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE (23.0, NE )	1.11 (0.59, 2.09)	0.7404	0.6069
	1	20/ 48 ( 41.7)	40.2 (19.4, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 7.4, NE )	0.78 (0.43, 1.43)	0.4290	
>=2	8/ 18 ( 44.4)	31.8 (15.4, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (16.8, NE )	1.18 (0.31, 4.45)	0.8123		
Binet Stage	Binet Stage							
	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	26.8 ( 7.4, NE )	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 7.4, NE )	1.19 (0.49, 2.90)	0.7020	0.8400
	Stage B	18/ 49 ( 36.7)	NE (35.3, NE )	17/ 46 ( 37.0)	NE (16.8, NE )	0.89 (0.46, 1.74)	0.7383	
Stage C	18/ 44 ( 40.9)	41.2 (28.1, NE )	19/ 48 ( 39.6)	NE (17.1, NE )	0.85 (0.45, 1.63)	0.6283		
Region	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	8/ 23 ( 34.8)	NE (20.5, NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2.02 (0.61, 6.72)	0.2431	0.6055
	Central and Eastern Europe	15/ 37 ( 40.5)	NE (29.2, NE )	17/ 36 ( 47.2)	18.1 ( 8.6, NE )	0.70 (0.35, 1.42)	0.3163	
	Latin America	3/ 8 ( 37.5)	NE ( 5.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 2.0, NE )	0.81 (0.11, 5.81)	0.8334	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 2.8, NE )	7/ 10 ( 70.0)	7.9 ( 3.3, NE )	0.64 (0.20, 2.01)	0.4377	
Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	41.2 (26.3, NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE (16.8, NE )	1.15 (0.57, 2.32)	0.6919		
Time from first diagnosis to randomisation	Time from first diagnosis to randomisation							
	< 3 years	27/ 69 ( 39.1)	41.2 (35.3, NE )	33/ 75 ( 44.0)	NE (12.3, NE )	0.67 (0.40, 1.11)	0.1180	0.0856
	>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	26.4 ( 6.0, NE )	5/ 22 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	2.34 (0.87, 6.30)	0.0838	
	>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (13.7, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (16.5, NE )	0.81 (0.23, 2.86)	0.7371	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Age							
	< 75 years	43/ 83 ( 51.8)	20.3 ( 5.6, NE )	39/ 72 ( 54.2)	10.2 ( 3.1, NE )	0.84 ( 0.54, 1.30)	0.4290	0.8621
	>= 75 years	19/ 36 ( 52.8)	20.5 ( 5.9, NE )	26/ 43 ( 60.5)	4.7 ( 2.9, NE )	0.77 ( 0.42, 1.39)	0.3824	
	Gender							
	male	44/ 85 ( 51.8)	20.5 ( 5.1, NE )	40/ 80 ( 50.0)	17.7 ( 3.9, NE )	1.01 ( 0.66, 1.56)	0.9510	0.0692
	female	18/ 34 ( 52.9)	27.1 ( 9.9, NE )	25/ 35 ( 71.4)	3.0 ( 1.6, 8.8)	0.46 ( 0.25, 0.86)	0.0125	
	B-Symptom Fever							
	yes	4/ 4 ( 100.0)	1.3 ( 1.0, 2.9)	5/ 9 ( 55.6)	17.7 ( 3.0, NE )	7.09 ( 1.26, 39.7)	0.0102	0.0049
	no	58/ 115 ( 50.4)	23.7 ( 10.3, NE )	60/ 106 ( 56.6)	6.8 ( 3.1, NE )	0.75 ( 0.52, 1.08)	0.1236	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	22/ 56 ( 39.3)	NE ( 20.6, NE )	28/ 53 ( 52.8)	10.2 ( 2.8, NE )	0.60 ( 0.34, 1.06)	0.0737	0.1263
	no	40/ 63 ( 63.5)	9.3 ( 4.0, 20.5)	37/ 62 ( 59.7)	6.7 ( 3.0, NE )	1.02 ( 0.65, 1.60)	0.9223	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 14.0, NE )	13/ 25 ( 52.0)	18.6 ( 2.8, NE )	0.66 ( 0.26, 1.67)	0.3771	0.6781
	no	55/ 101 ( 54.5)	13.7 ( 8.7, NE )	52/ 90 ( 57.8)	6.7 ( 2.9, NE )	0.82 ( 0.56, 1.20)	0.2986	
	Race Group 2							
	white	55/ 108 ( 50.9)	23.7 ( 10.2, NE )	62/ 107 ( 57.9)	6.8 ( 3.0, 26.5)	0.74 ( 0.52, 1.07)	0.1090	0.9812
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 1.0, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE, NE )	NE	NE	
	TLS risk category							
low	8/ 10 ( 80.0)	1.8 ( 1.0, 23.7)	6/ 12 ( 50.0)	5.6 ( 1.7, NE )	2.24 ( 0.77, 6.50)	0.1262	0.1651	
medium	38/ 71 ( 53.5)	20.3 ( 9.3, NE )	45/ 74 ( 60.8)	4.3 ( 2.9, 26.5)	0.75 ( 0.48, 1.15)	0.1812		
high	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 10.2, NE )	14/ 29 ( 48.3)	18.6 ( 2.3, NE )	0.75 ( 0.36, 1.54)	0.4293		
CIRS-Score								
<= 6	12/ 16 ( 75.0)	4.0 ( 1.1, 20.5)	12/ 18 ( 66.7)	3.1 ( 1.6, NE )	1.29 ( 0.58, 2.89)	0.5314	0.2467	
> 6	50/ 103 ( 48.5)	40.2 ( 10.5, NE )	53/ 97 ( 54.6)	8.3 ( 3.4, NE )	0.76 ( 0.52, 1.12)	0.1655		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	37/ 67 ( 55.2)	10.5 ( 4.1, NE )	33/ 62 ( 53.2)	14.4 ( 3.4, NE )	1.05 ( 0.65, 1.67)	0.8530	0.1079	
>= 70 mL/min	25/ 52 ( 48.1)	40.2 ( 10.5, NE )	30/ 50 ( 60.0)	3.5 ( 2.1, NE )	0.58 ( 0.34, 0.99)	0.0450		
IGVH mutational status								
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 20.5, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.00 ( 0.00, Inf)	0.1278	0.3786	
unmutated	60/ 112 ( 53.6)	14.0 ( 8.7, NE )	63/ 111 ( 56.8)	8.3 ( 3.1, NE )	0.84 ( 0.59, 1.20)	0.3415		
TP53 mutation status								
mutated	9/ 19 ( 47.4)	NE ( 1.4, NE )	10/ 17 ( 58.8)	3.0 ( 1.2, NE )	0.72 ( 0.29, 1.77)	0.4630	0.7376	
unmutated	53/ 99 ( 53.5)	20.3 ( 9.3, NE )	55/ 98 ( 56.1)	8.3 ( 3.4, NE )	0.83 ( 0.57, 1.22)	0.3431		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Fatigue	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.2823
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE (10.2, NE )	7/ 12 ( 58.3)	2.7 ( 2.1, NE )	0.43 (0.13, 1.36)	0.1416	
	Del (11q)	10/ 27 ( 37.0)	NE (14.0, NE )	15/ 27 ( 55.6)	3.9 ( 2.0, NE )	0.52 (0.23, 1.18)	0.1079	
	Trisomy 12	17/ 25 ( 68.0)	5.6 ( 1.6, 27.1)	15/ 24 ( 62.5)	4.7 ( 2.2, NE )	1.10 (0.55, 2.20)	0.8004	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	18/ 31 ( 58.1)	10.5 ( 5.1, NE )	10/ 20 ( 50.0)	18.6 ( 3.1, NE )	1.18 (0.55, 2.56)	0.6685	
	Del (13q)	12/ 21 ( 57.1)	14.6 ( 3.1, NE )	18/ 32 ( 56.3)	14.3 ( 1.9, NE )	0.91 (0.43, 1.92)	0.7996	
	Serum beta2-microglobulin							0.9883
	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 9.9, NE )	18/ 36 ( 50.0)	14.3 ( 2.1, NE )	0.79 (0.40, 1.56)	0.5027	
	> 3.5 mg/L	40/ 79 ( 50.6)	20.5 ( 9.3, NE )	44/ 76 ( 57.9)	6.3 ( 3.1, NE )	0.80 (0.52, 1.23)	0.2984	
	ECOG Performance Status							0.1607
	0	34/ 53 ( 64.2)	7.9 ( 3.0, 23.7)	30/ 52 ( 57.7)	6.7 ( 2.0, NE )	1.05 (0.65, 1.72)	0.8360	
	1	18/ 48 ( 37.5)	NE (20.6, NE )	30/ 53 ( 56.6)	8.3 ( 3.4, NE )	0.49 (0.27, 0.89)	0.0168	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	8.7 ( 1.8, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	1.16 (0.40, 3.40)	0.7745	
	Binet Stage							0.4238
	Stage A	15/ 26 ( 57.7)	11.9 ( 1.9, NE )	11/ 21 ( 52.4)	8.3 ( 1.9, NE )	1.01 (0.46, 2.19)	0.9920	
	Stage B	29/ 49 ( 59.2)	10.5 ( 3.2, NE )	26/ 46 ( 56.5)	8.4 ( 2.9, NE )	0.95 (0.56, 1.62)	0.8601	
	Stage C	18/ 44 ( 40.9)	NE (20.6, NE )	28/ 48 ( 58.3)	6.8 ( 2.9, NE )	0.57 (0.31, 1.03)	0.0605	
	Region							0.4149
	Australia/New Zealand/Asia	8/ 23 ( 34.8)	NE (20.5, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE ( 5.8, NE )	1.14 (0.40, 3.30)	0.8022	
	Central and Eastern Europe	17/ 37 ( 45.9)	40.2 ( 5.1, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 3.1, NE )	0.87 (0.44, 1.71)	0.6807	
	Latin America	7/ 8 ( 87.5)	2.9 ( 1.1, 14.0)	6/ 7 ( 85.7)	3.4 ( 2.2, 18.6)	1.53 (0.50, 4.62)	0.4646	
	US/Canada/Central America	3/ 11 ( 27.3)	NE ( 5.6, NE )	7/ 10 ( 70.0)	2.4 ( 1.2, NE )	0.27 (0.07, 1.06)	0.0450	
	Western Europe	27/ 40 ( 67.5)	9.9 ( 2.9, 20.6)	29/ 42 ( 69.0)	3.1 ( 2.0, 8.3)	0.81 (0.48, 1.37)	0.4342	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.1836
	< 3 years	36/ 69 ( 52.2)	23.7 ( 8.7, NE )	46/ 75 ( 61.3)	4.7 ( 2.2, 14.3)	0.69 (0.44, 1.07)	0.0912	
	>=3 and <6 years	19/ 36 ( 52.8)	20.3 ( 5.1, NE )	8/ 22 ( 36.4)	NE ( 6.8, NE )	1.69 (0.74, 3.87)	0.2035	
	>= 6 years	7/ 14 ( 50.0)	NE ( 1.8, NE )	11/ 18 ( 61.1)	3.4 ( 2.3, NE )	0.75 (0.29, 1.93)	0.5476	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Age							0.1737
	< 75 years	32/ 83 ( 38.6)	NE (34.9, NE )	22/ 72 ( 30.6)	NE ( NE , NE )	1.20 (0.70, 2.07)	0.5117	
	>= 75 years	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	16/ 43 ( 37.2)	NE (25.3, NE )	0.60 (0.26, 1.36)	0.2166	
	Gender							0.1680
	male	25/ 85 ( 29.4)	NE ( NE , NE )	26/ 80 ( 32.5)	NE (28.6, NE )	0.78 (0.45, 1.35)	0.3749	
	female	16/ 34 ( 47.1)	40.2 ( 4.8, NE )	12/ 35 ( 34.3)	NE (18.6, NE )	1.55 (0.73, 3.29)	0.2508	
	B-Symptom Fever							0.2889
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 4.8, NE )	5/ 9 ( 55.6)	3.4 ( 1.4, NE )	0.34 (0.04, 2.92)	0.2996	
	no	40/115 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	33/106 ( 31.1)	NE ( NE , NE )	1.06 (0.67, 1.69)	0.7953	
	B-Symptom Night Sweat							0.4404
	yes	19/ 56 ( 33.9)	NE (40.2, NE )	19/ 53 ( 35.8)	NE ( NE , NE )	0.82 (0.43, 1.55)	0.5369	
	no	22/ 63 ( 34.9)	NE ( NE , NE )	19/ 62 ( 30.6)	NE (28.6, NE )	1.14 (0.61, 2.11)	0.6810	
	B-Symptom Weight Loss							0.3175
	yes	5/ 18 ( 27.8)	NE (34.9, NE )	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 5.7, NE )	0.61 (0.21, 1.79)	0.3618	
	no	36/101 ( 35.6)	NE (40.2, NE )	28/ 90 ( 31.1)	NE ( NE , NE )	1.09 (0.66, 1.79)	0.7277	
	Race Group 2							0.9857
	white	39/108 ( 36.1)	NE (40.2, NE )	38/107 ( 35.5)	NE (28.6, NE )	0.98 (0.63, 1.53)	0.9259	
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE (25.2, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.0655
	low	5/ 10 ( 50.0)	6.2 ( 1.1, NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 6.5, NE )	2.75 (0.65, 11.6)	0.1524	
	medium	22/ 71 ( 31.0)	NE ( NE , NE )	29/ 74 ( 39.2)	NE (28.4, NE )	0.68 (0.39, 1.19)	0.1790	
	high	14/ 38 ( 36.8)	NE (25.2, NE )	6/ 29 ( 20.7)	NE ( NE , NE )	1.79 (0.69, 4.70)	0.2268	
	CIRS-Score							0.4687
	<= 6	4/ 16 ( 25.0)	NE ( 6.2, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 6.7, NE )	0.64 (0.18, 2.18)	0.4674	
	> 6	37/103 ( 35.9)	NE (40.2, NE )	31/ 97 ( 32.0)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.65, 1.69)	0.8608	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.1275
	< 70 mL/min	25/ 67 ( 37.3)	NE (25.2, NE )	18/ 62 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.74, 2.47)	0.3324	
	>= 70 mL/min	16/ 52 ( 30.8)	NE (40.2, NE )	19/ 50 ( 38.0)	NE ( 7.7, NE )	0.66 (0.33, 1.29)	0.2206	
	IGVH mutational status							1.0000
	mutated	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	unmutated	40/112 ( 35.7)	NE (40.2, NE )	38/111 ( 34.2)	NE ( NE , NE )	0.97 (0.62, 1.52)	0.8937	
	TP53 mutation status							0.7731
	mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	4/ 17 ( 23.5)	NE (28.6, NE )	1.09 (0.29, 4.07)	0.9004	
	unmutated	35/ 99 ( 35.4)	NE (40.2, NE )	34/ 98 ( 34.7)	NE ( NE , NE )	0.93 (0.58, 1.49)	0.7613	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Financial Difficulties	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.5373
	Del (17p)	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 3.0, NE )	0.57 (0.13, 2.57)	0.4619	
	Del (11q)	14/ 27 ( 51.9)	34.9 ( 4.7, NE )	8/ 27 ( 29.6)	NE (25.3, NE )	1.68 (0.70, 4.03)	0.2443	
	Trisomy 12	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.33 (0.42, 4.23)	0.6310	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	9/ 31 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.0, NE )	0.70 (0.26, 1.89)	0.4858	
	Del (13q)	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 8.2, NE )	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 6.7, NE )	0.79 (0.32, 1.90)	0.5913	
	Serum beta2-microglobulin							0.3304
	<= 3.5 mg/L	15/ 33 ( 45.5)	NE ( 5.1, NE )	12/ 36 ( 33.3)	NE (28.4, NE )	1.30 (0.61, 2.79)	0.4883	
	> 3.5 mg/L	22/ 79 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	24/ 76 ( 31.6)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.45, 1.45)	0.4765	
	ECOG Performance Status							0.8332
	0	16/ 53 ( 30.2)	NE ( NE , NE )	16/ 52 ( 30.8)	NE (28.4, NE )	0.94 (0.47, 1.88)	0.8576	
	1	18/ 48 ( 37.5)	NE (34.9, NE )	19/ 53 ( 35.8)	NE (28.6, NE )	0.94 (0.49, 1.79)	0.8472	
	>=2	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.8, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 6.5, NE )	1.39 (0.36, 5.45)	0.6316	
	Binet Stage							0.2299
	Stage A	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 7.6, NE )	8/ 21 ( 38.1)	25.3 ( 2.3, NE )	1.00 (0.40, 2.46)	0.9987	
	Stage B	14/ 49 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	18/ 46 ( 39.1)	NE ( 6.7, NE )	0.62 (0.31, 1.26)	0.1826	
	Stage C	15/ 44 ( 34.1)	NE (26.7, NE )	12/ 48 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.49 (0.70, 3.18)	0.3027	
	Region							0.3384
	Australia/New Zealand/Asia	7/ 23 ( 30.4)	NE (25.2, NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	3.33 (0.69, 16.0)	0.1119	
	Central and Eastern Europe	12/ 37 ( 32.4)	NE (40.2, NE )	12/ 36 ( 33.3)	NE (28.4, NE )	0.84 (0.37, 1.90)	0.6799	
	Latin America	6/ 8 ( 75.0)	3.7 ( 1.0, NE )	4/ 7 ( 57.1)	18.6 ( 3.0, NE )	1.82 (0.51, 6.53)	0.3539	
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	34.9 (26.7, NE )	5/ 10 ( 50.0)	5.9 ( 2.8, NE )	0.60 (0.16, 2.28)	0.4509	
	Western Europe	12/ 40 ( 30.0)	NE ( NE , NE )	15/ 42 ( 35.7)	NE (28.6, NE )	0.74 (0.35, 1.59)	0.4452	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.7450
	< 3 years	27/ 69 ( 39.1)	NE (34.9, NE )	26/ 75 ( 34.7)	NE (28.4, NE )	1.06 (0.62, 1.82)	0.8360	
	>=3 and <6 years	10/ 36 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	8/ 22 ( 36.4)	NE (11.7, NE )	0.73 (0.29, 1.84)	0.4994	
	>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (26.7, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	1.14 (0.28, 4.57)	0.8588	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Age							
	< 75 years	43/ 83 ( 51.8)	29.5 ( 7.8, NE )	34/ 72 ( 47.2)	36.0 ( 5.9, NE )	1.07 ( 0.68, 1.67)	0.7856	0.1284
	>= 75 years	14/ 36 ( 38.9)	40.9 (33.8, NE )	24/ 43 ( 55.8)	14.8 ( 4.1, NE )	0.55 ( 0.28, 1.06)	0.0711	
	Gender							
	male	39/ 85 ( 45.9)	40.9 (17.1, NE )	38/ 80 ( 47.5)	36.0 ( 7.2, NE )	0.91 ( 0.58, 1.42)	0.6730	0.7051
	female	18/ 34 ( 52.9)	39.6 ( 5.5, NE )	20/ 35 ( 57.1)	10.3 ( 4.0, NE )	0.75 ( 0.39, 1.44)	0.3898	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	6/ 9 ( 66.7)	4.1 ( 2.2, NE )	0.84 ( 0.17, 4.21)	0.8298	0.7490
	no	55/115 ( 47.8)	39.6 (17.1, NE )	52/106 ( 49.1)	31.5 ( 7.2, NE )	0.89 ( 0.61, 1.31)	0.5565	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	26/ 56 ( 46.4)	40.2 (13.7, NE )	26/ 53 ( 49.1)	NE ( 4.6, NE )	0.85 ( 0.49, 1.48)	0.5701	0.8926
	no	31/ 63 ( 49.2)	33.8 (10.1, NE )	32/ 62 ( 51.6)	17.5 ( 5.9, NE )	0.88 ( 0.54, 1.44)	0.6079	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	8/ 18 ( 44.4)	40.9 ( 3.9, 40.9)	13/ 25 ( 52.0)	7.2 ( 3.8, NE )	0.65 ( 0.26, 1.64)	0.3683	0.6139
	no	49/101 ( 48.5)	39.6 (13.7, NE )	45/ 90 ( 50.0)	31.5 ( 5.9, NE )	0.91 ( 0.60, 1.36)	0.6332	
	Race Group 2							
white	55/108 ( 50.9)	35.3 (10.1, NE )	57/107 ( 53.3)	12.7 ( 5.6, NE )	0.89 ( 0.62, 1.29)	0.5474	0.9999	
non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE		
TLS risk category								
low	7/ 10 ( 70.0)	9.4 ( 3.5, 39.6)	6/ 12 ( 50.0)	36.0 ( 2.2, NE )	1.39 ( 0.47, 4.15)	0.5507	0.6389	
medium	35/ 71 ( 49.3)	29.5 ( 8.3, NE )	39/ 74 ( 52.7)	14.8 ( 4.9, NE )	0.86 ( 0.55, 1.36)	0.5287		
high	15/ 38 ( 39.5)	40.9 (33.3, NE )	13/ 29 ( 44.8)	NE ( 5.3, NE )	0.76 ( 0.36, 1.63)	0.4843		
CIRS-Score								
<= 6	10/ 16 ( 62.5)	3.5 ( 1.2, NE )	11/ 18 ( 61.1)	8.8 ( 3.8, NE )	1.31 ( 0.56, 3.09)	0.5399	0.3590	
> 6	47/103 ( 45.6)	40.2 (27.9, NE )	47/ 97 ( 48.5)	31.5 ( 6.7, NE )	0.81 ( 0.54, 1.22)	0.3078		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	28/ 67 ( 41.8)	40.9 (33.8, NE )	35/ 62 ( 56.5)	11.1 ( 4.9, NE )	0.64 ( 0.39, 1.05)	0.0735	0.0547	
>= 70 mL/min	29/ 52 ( 55.8)	20.1 ( 7.5, NE )	21/ 50 ( 42.0)	NE ( 5.9, NE )	1.32 ( 0.75, 2.32)	0.3345		
IGVH mutational status								
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.3, NE )	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 5.1, NE )	0.55 ( 0.05, 6.08)	0.6195	0.6056	
unmutated	54/112 ( 48.2)	39.6 (13.7, NE )	56/111 ( 50.5)	17.5 ( 5.9, NE )	0.87 ( 0.60, 1.27)	0.4717		
TP53 mutation status								
mutated	9/ 19 ( 47.4)	39.6 ( 3.5, NE )	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 5.1, NE )	0.73 ( 0.27, 1.97)	0.5318	0.9895	
unmutated	48/ 99 ( 48.5)	40.2 (10.8, NE )	50/ 98 ( 51.0)	17.5 ( 5.6, NE )	0.88 ( 0.59, 1.31)	0.5265		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Insomnia	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	39.6 ( 3.7, NE )	6/ 12 ( 50.0)	8.4 ( 1.4, NE )	0.53 (0.16, 1.73)	0.2904	0.4968
	Del (11q)	12/ 27 ( 44.4)	40.9 (12.4, NE )	16/ 27 ( 59.3)	4.8 ( 3.0, NE )	0.52 (0.24, 1.11)	0.0855	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE (10.8, NE )	12/ 24 ( 50.0)	17.5 ( 5.9, NE )	0.82 (0.36, 1.86)	0.6346	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	17/ 31 ( 54.8)	5.1 ( 2.9, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 3.7, NE )	1.33 (0.59, 2.98)	0.4925	
	Del (13q)	9/ 21 ( 42.9)	40.2 ( 3.9, NE )	15/ 32 ( 46.9)	36.0 ( 6.6, NE )	0.84 (0.36, 1.97)	0.6889	
	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	17/ 33 ( 51.5)	27.9 ( 7.8, NE )	18/ 36 ( 50.0)	8.4 ( 4.9, NE )	0.90 (0.46, 1.74)	0.7448	0.8445
	> 3.5 mg/L	35/ 79 ( 44.3)	40.2 (26.7, NE )	37/ 76 ( 48.7)	31.5 ( 6.7, NE )	0.83 (0.52, 1.32)	0.4254	
	ECOG Performance Status							
	0	27/ 53 ( 50.9)	33.8 ( 5.5, NE )	24/ 52 ( 46.2)	NE ( 4.7, NE )	1.05 (0.60, 1.82)	0.8743	0.5330
	1	21/ 48 ( 43.8)	40.2 (13.7, NE )	30/ 53 ( 56.6)	12.7 ( 4.9, NE )	0.68 (0.39, 1.19)	0.1715	
	>=2	9/ 18 ( 50.0)	40.9 ( 3.9, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 6.7, NE )	1.05 (0.32, 3.44)	0.9376	
	Binet Stage							
	Stage A	15/ 26 ( 57.7)	8.9 ( 3.7, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 4.6, NE )	1.21 (0.54, 2.70)	0.6364	0.7679
	Stage B	21/ 49 ( 42.9)	40.9 (20.1, NE )	21/ 46 ( 45.7)	NE ( 4.9, NE )	0.80 (0.44, 1.47)	0.4748	
	Stage C	21/ 44 ( 47.7)	39.6 ( 4.9, NE )	27/ 48 ( 56.3)	14.8 ( 5.1, NE )	0.80 (0.45, 1.42)	0.4405	
	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	39.6 (12.4, NE )	12/ 20 ( 60.0)	9.7 ( 2.7, NE )	0.58 (0.25, 1.34)	0.1961	0.8113
	Central and Eastern Europe	18/ 37 ( 48.6)	40.2 (10.1, NE )	18/ 36 ( 50.0)	7.7 ( 4.6, NE )	0.82 (0.42, 1.58)	0.5539	
Latin America	5/ 8 ( 62.5)	3.4 ( 1.1, NE )	4/ 7 ( 57.1)	4.1 ( 3.4, NE )	1.28 (0.34, 4.87)	0.7138		
US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	33.8 ( 3.7, NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.9, NE )	1.60 (0.38, 6.72)	0.5150		
Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 4.5, NE )	21/ 42 ( 50.0)	31.5 ( 6.7, NE )	0.91 (0.48, 1.70)	0.7542		
Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	33/ 69 ( 47.8)	40.2 (10.8, NE )	37/ 75 ( 49.3)	36.0 ( 5.6, NE )	0.83 (0.52, 1.33)	0.4331	0.1323	
>=3 and <6 years	19/ 36 ( 52.8)	12.4 ( 3.0, NE )	9/ 22 ( 40.9)	NE ( 5.9, NE )	1.52 (0.68, 3.36)	0.3012		
>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE (26.7, NE )	12/ 18 ( 66.7)	5.9 ( 4.1, NE )	0.31 (0.10, 0.94)	0.0298		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Age							
	< 75 years	40/ 83 ( 48.2)	26.1 (12.2, NE )	27/ 72 ( 37.5)	NE (16.6, NE )	1.29 (0.79, 2.10)	0.3115	0.6676
	>= 75 years	18/ 36 ( 50.0)	17.1 ( 7.5, NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 7.0, NE )	1.09 (0.57, 2.08)	0.7856	
	Gender							
	male	41/ 85 ( 48.2)	23.7 (12.3, NE )	29/ 80 ( 36.3)	NE (28.1, NE )	1.35 (0.84, 2.17)	0.2173	0.4338
	female	17/ 34 ( 50.0)	38.0 ( 5.2, NE )	17/ 35 ( 48.6)	12.3 ( 4.9, NE )	0.96 (0.49, 1.89)	0.9113	
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	14.0 ( 4.5, NE )	4/ 9 ( 44.4)	NE ( 9.3, NE )	1.24 (0.23, 6.81)	0.8036	0.9527
	no	56/115 ( 48.7)	26.1 (12.3, NE )	42/106 ( 39.6)	NE (16.6, NE )	1.22 (0.81, 1.81)	0.3365	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	25/ 56 ( 44.6)	38.0 (12.3, NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE (10.8, NE )	1.02 (0.57, 1.81)	0.9498	0.4456
	no	33/ 63 ( 52.4)	16.4 ( 7.2, NE )	24/ 62 ( 38.7)	NE (11.9, NE )	1.39 (0.82, 2.35)	0.2175	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE (11.1, NE )	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 9.3, NE )	0.95 (0.35, 2.57)	0.9252	0.6037
	no	51/101 ( 50.5)	19.9 (10.0, NE )	37/ 90 ( 41.1)	NE (15.7, NE )	1.25 (0.82, 1.91)	0.2995	
	Race Group 2							
	white	52/108 ( 48.1)	26.1 (12.3, NE )	43/107 ( 40.2)	NE (15.7, NE )	1.20 (0.80, 1.79)	0.3824	0.9869
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	6.0 ( 1.7, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.1, NE )	1.41 (0.12, 15.8)	0.7822	
	TLS risk category							
low	6/ 10 ( 60.0)	3.5 ( 2.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 4.7, NE )	1.86 (0.57, 6.13)	0.2988	0.7636	
medium	34/ 71 ( 47.9)	23.4 (11.1, NE )	29/ 74 ( 39.2)	NE (15.7, NE )	1.19 (0.73, 1.96)	0.4853		
high	18/ 38 ( 47.4)	38.0 (10.2, NE )	12/ 29 ( 41.4)	NE (10.8, NE )	1.10 (0.53, 2.29)	0.8025		
CIRS-Score								
<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 3.5, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 4.9, NE )	0.87 (0.30, 2.51)	0.7954	0.5021	
> 6	52/103 ( 50.5)	23.4 (12.2, NE )	38/ 97 ( 39.2)	NE (16.6, NE )	1.27 (0.84, 1.93)	0.2582		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	32/ 67 ( 47.8)	23.4 ( 7.5, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE (28.1, NE )	1.38 (0.81, 2.36)	0.2366	0.4624	
>= 70 mL/min	26/ 52 ( 50.0)	26.1 (12.2, NE )	22/ 50 ( 44.0)	NE ( 9.3, NE )	1.01 (0.57, 1.79)	0.9687		
IGVH mutational status								
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 2.3, NE )	3/ 4 ( 75.0)	1.1 ( 1.0, NE )	0.17 (0.02, 1.77)	0.1005	0.0339	
unmutated	55/112 ( 49.1)	23.4 (11.1, NE )	43/111 ( 38.7)	NE (28.1, NE )	1.31 (0.88, 1.95)	0.1840		
TP53 mutation status								
mutated	11/ 19 ( 57.9)	11.1 ( 5.1, NE )	7/ 17 ( 41.2)	NE ( 3.5, NE )	1.14 (0.44, 2.96)	0.7812	0.9382	
unmutated	46/ 99 ( 46.5)	38.0 (14.0, NE )	39/ 98 ( 39.8)	NE (16.6, NE )	1.19 (0.78, 1.82)	0.4246		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Nausea And Vomiting	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (17p)	9/ 14 ( 64.3)	11.1 ( 5.4, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 4.1, NE )	1.46 (0.45, 4.77)	0.5266	0.2173
	Del (11q)	13/ 27 ( 48.1)	38.0 ( 8.6, NE )	11/ 27 ( 40.7)	28.1 (10.8, NE )	0.86 (0.37, 1.98)	0.7226	
	Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE (12.2, NE )	13/ 24 ( 54.2)	13.8 ( 5.7, NE )	0.70 (0.30, 1.59)	0.3881	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	19/ 31 ( 61.3)	8.3 ( 3.6, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (16.6, NE )	2.75 (1.09, 6.92)	0.0255	
Del (13q)	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 7.5, NE )	12/ 32 ( 37.5)	NE ( 4.9, NE )	0.88 (0.35, 2.23)	0.7895		
Serum beta2-microglobulin	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	20/ 33 ( 60.6)	14.0 ( 5.1, NE )	13/ 36 ( 36.1)	NE (11.1, NE )	1.83 (0.91, 3.70)	0.0859	0.1313
> 3.5 mg/L	33/ 79 ( 41.8)	NE (16.4, NE )	31/ 76 ( 40.8)	NE (15.7, NE )	0.97 (0.60, 1.59)	0.9146		
ECOG Performance Status	ECOG Performance Status							
	0	28/ 53 ( 52.8)	12.3 ( 5.6, NE )	19/ 52 ( 36.5)	NE (28.1, NE )	1.61 (0.90, 2.89)	0.1047	0.1568
	1	22/ 48 ( 45.8)	38.0 (14.7, NE )	25/ 53 ( 47.2)	NE ( 6.5, NE )	0.81 (0.46, 1.44)	0.4715	
>=2	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 8.3, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2.57 (0.55, 12.1)	0.2157		
Binet Stage	Binet Stage							
	Stage A	15/ 26 ( 57.7)	6.6 ( 3.0, NE )	13/ 21 ( 61.9)	9.3 ( 4.6, NE )	0.94 (0.45, 1.99)	0.8728	0.5304
	Stage B	20/ 49 ( 40.8)	38.0 (17.0, NE )	11/ 46 ( 23.9)	NE ( NE , NE )	1.61 (0.77, 3.37)	0.2009	
Stage C	23/ 44 ( 52.3)	14.0 ( 7.5, NE )	22/ 48 ( 45.8)	NE ( 7.0, NE )	1.17 (0.65, 2.10)	0.5913		
Region	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	13/ 23 ( 56.5)	6.0 ( 3.5, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 8.7, NE )	1.79 (0.76, 4.20)	0.1728	0.1260
	Central and Eastern Europe	12/ 37 ( 32.4)	NE (26.1, NE )	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 5.7, NE )	0.52 (0.24, 1.10)	0.0800	
	Latin America	7/ 8 ( 87.5)	8.0 ( 2.8, 23.4)	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 3.4, NE )	2.92 (0.60, 14.2)	0.1642	
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.0, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 5.7, NE )	0.93 (0.23, 3.74)	0.9192	
Western Europe	22/ 40 ( 55.0)	16.4 ( 7.2, NE )	14/ 42 ( 33.3)	NE (16.6, NE )	1.62 (0.83, 3.17)	0.1522		
Time from first diagnosis to randomisation	Time from first diagnosis to randomisation							
	< 3 years	35/ 69 ( 50.7)	23.7 (12.3, NE )	31/ 75 ( 41.3)	NE (11.1, NE )	1.12 (0.69, 1.82)	0.6486	0.6897
	>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	12.2 ( 7.2, NE )	8/ 22 ( 36.4)	NE (11.9, NE )	1.63 (0.71, 3.75)	0.2467	
	>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 5.2, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 7.4, NE )	0.95 (0.30, 2.98)	0.9234	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Age							0.9253
	< 75 years	47/ 83 ( 56.6)	17.4 ( 7.4, 44.2)	47/ 72 ( 65.3)	9.8 ( 4.7, 16.6)	0.75 (0.50, 1.12)	0.1565	
	>= 75 years	23/ 36 ( 63.9)	18.8 ( 5.6, 47.3)	29/ 43 ( 67.4)	5.7 ( 3.7, 17.1)	0.71 (0.40, 1.25)	0.2331	
	Gender							0.4446
	male	48/ 85 ( 56.5)	17.7 ( 6.8, 44.2)	55/ 80 ( 68.8)	6.5 ( 3.9, 11.8)	0.67 (0.45, 0.99)	0.0413	
	female	22/ 34 ( 64.7)	18.8 ( 6.0, 47.3)	21/ 35 ( 60.0)	10.8 ( 3.1, NE )	0.87 (0.47, 1.60)	0.6590	
	B-Symptom Fever							0.7142
	yes	2/ 4 ( 50.0)	19.5 ( 2.4, NE )	6/ 9 ( 66.7)	9.9 ( 4.8, NE )	0.81 (0.16, 4.15)	0.8029	
	no	68/115 ( 59.1)	17.7 ( 8.3, 40.2)	70/106 ( 66.0)	6.5 ( 4.2, 12.9)	0.71 (0.51, 1.00)	0.0483	
	B-Symptom Night Sweat							0.7397
	yes	28/ 56 ( 50.0)	40.2 (10.4, 44.2)	32/ 53 ( 60.4)	9.8 ( 4.7, 27.1)	0.69 (0.41, 1.14)	0.1471	
	no	42/ 63 ( 66.7)	7.6 ( 5.4, 22.7)	44/ 62 ( 71.0)	5.8 ( 3.2, 10.8)	0.78 (0.51, 1.20)	0.2549	
	B-Symptom Weight Loss							0.3592
	yes	10/ 18 ( 55.6)	22.7 ( 8.3, NE )	12/ 25 ( 48.0)	17.5 ( 5.4, NE )	0.94 (0.40, 2.20)	0.8867	
	no	60/101 ( 59.4)	17.4 ( 6.5, 40.2)	64/ 90 ( 71.1)	5.8 ( 3.8, 9.8)	0.66 (0.46, 0.95)	0.0236	
	Race Group 2							0.3528
	white	62/108 ( 57.4)	19.5 ( 8.3, 40.9)	71/107 ( 66.4)	7.3 ( 4.8, 13.1)	0.71 (0.50, 1.00)	0.0512	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	17.7 ( 2.6, NE )	2/ 2 (100.0)	4.6 ( 1.0, 8.1)	0.24 (0.02, 2.67)	0.2072	
	TLS risk category							0.3690
	low	7/ 10 ( 70.0)	7.6 ( 1.9, 10.8)	7/ 12 ( 58.3)	7.3 ( 2.1, NE )	1.17 (0.41, 3.34)	0.7734	
medium	41/ 71 ( 57.7)	20.0 ( 8.3, 44.2)	47/ 74 ( 63.5)	8.1 ( 4.9, 17.1)	0.74 (0.48, 1.13)	0.1617		
high	22/ 38 ( 57.9)	19.5 ( 5.6, NE )	22/ 29 ( 75.9)	3.7 ( 2.8, 17.1)	0.55 (0.30, 1.00)	0.0465		
CIRS-Score							0.9012	
<= 6	9/ 16 ( 56.3)	20.0 ( 4.3, NE )	13/ 18 ( 72.2)	6.8 ( 3.1, 17.5)	0.68 (0.29, 1.61)	0.3769		
> 6	61/103 ( 59.2)	17.7 ( 8.3, 40.9)	63/ 97 ( 64.9)	7.3 ( 4.7, 14.1)	0.74 (0.52, 1.06)	0.1002		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6522	
< 70 mL/min	41/ 67 ( 61.2)	18.8 ( 6.0, 40.9)	41/ 62 ( 66.1)	7.3 ( 3.9, 17.1)	0.76 (0.49, 1.18)	0.2190		
>= 70 mL/min	29/ 52 ( 55.8)	10.8 ( 6.8, NE )	34/ 50 ( 68.0)	5.9 ( 3.0, 13.1)	0.66 (0.40, 1.08)	0.0951		
IGVH mutational status							0.9729	
mutated	3/ 4 ( 75.0)	15.1 ( 1.4, NE )	3/ 4 ( 75.0)	15.7 ( 1.0, 29.4)	1.15 (0.19, 6.95)	0.8828		
unmutated	66/112 ( 58.9)	17.7 ( 7.6, 40.2)	73/111 ( 65.8)	7.3 ( 4.8, 12.9)	0.74 (0.53, 1.04)	0.0838		
TP53 mutation status							0.4128	
mutated	13/ 19 ( 68.4)	9.7 ( 3.2, 35.4)	10/ 17 ( 58.8)	9.3 ( 2.9, NE )	0.98 (0.43, 2.25)	0.9699		
unmutated	57/ 99 ( 57.6)	17.7 ( 8.3, 40.9)	66/ 98 ( 67.3)	7.3 ( 4.7, 12.9)	0.70 (0.49, 1.00)	0.0466		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.1.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EORTC-QLQ-C30 Subscale Scores - Subgroup analysis  
 EORTC QLQ-C30 Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=115)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Pain	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
		9/ 14 ( 64.3)	15.2 ( 3.0, NE )	6/ 12 ( 50.0)	29.4 ( 2.3, NE )	0.94 ( 0.32, 2.72)		0.4342
	Del (17p)	17/ 27 ( 63.0)	12.0 ( 6.2, 44.2)	20/ 27 ( 74.1)	5.6 ( 2.1, 16.6)	0.59 ( 0.31, 1.16)	0.9081	0.1215
	Trisomy 12	14/ 25 ( 56.0)	18.8 ( 5.5, NE )	17/ 24 ( 70.8)	7.1 ( 3.2, 17.1)	0.69 ( 0.34, 1.41)	0.3062	0.3062
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 31 ( 64.5)	6.8 ( 3.7, 20.0)	12/ 20 ( 60.0)	8.1 ( 3.8, NE )	1.11 ( 0.54, 2.27)	0.7807	0.7807
	Del (13q)	10/ 21 ( 47.6)	47.3 ( 20.5, 47.3)	21/ 32 ( 65.6)	7.3 ( 3.0, NE )	0.47 ( 0.21, 1.04)	0.0584	0.0584
	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	23/ 33 ( 69.7)	10.8 ( 6.2, 35.4)	21/ 36 ( 58.3)	16.6 ( 5.7, NE )	1.17 ( 0.65, 2.12)	0.6015	0.0511
	> 3.5 mg/L	42/ 79 ( 53.2)	22.7 ( 8.5, 47.3)	53/ 76 ( 69.7)	5.8 ( 3.4, 9.9)	0.59 ( 0.39, 0.88)	0.0099	0.0099
	ECOG Performance Status							
0	35/ 53 ( 66.0)	7.6 ( 4.3, 22.7)	38/ 52 ( 73.1)	5.7 ( 3.0, 12.9)	0.74 ( 0.46, 1.17)	0.1946	0.9438	
1	24/ 48 ( 50.0)	40.2 ( 9.8, 44.2)	32/ 53 ( 60.4)	9.3 ( 5.6, NE )	0.69 ( 0.40, 1.17)	0.1649	0.1649	
>=2	11/ 18 ( 61.1)	20.0 ( 5.6, 40.9)	6/ 10 ( 60.0)	5.7 ( 2.8, NE )	0.75 ( 0.27, 2.10)	0.5842	0.5842	
Binet Stage								
Stage A	17/ 26 ( 65.4)	10.8 ( 5.6, 44.2)	15/ 21 ( 71.4)	4.7 ( 2.3, 17.1)	0.69 ( 0.35, 1.39)	0.2999	0.8886	
Stage B	28/ 49 ( 57.1)	17.7 ( 6.8, 40.9)	27/ 46 ( 58.7)	9.1 ( 3.2, NE )	0.82 ( 0.48, 1.39)	0.4520	0.4520	
Stage C	25/ 44 ( 56.8)	20.0 ( 5.6, 47.3)	34/ 48 ( 70.8)	7.3 ( 5.6, 13.1)	0.69 ( 0.41, 1.17)	0.1639	0.1639	
Region								
Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	7.6 ( 2.6, NE )	13/ 20 ( 65.0)	5.5 ( 2.7, NE )	0.93 ( 0.44, 1.96)	0.8619	0.2130	
Central and Eastern Europe	14/ 37 ( 37.8)	40.9 ( 40.2, 44.2)	22/ 36 ( 61.1)	9.1 ( 5.4, NE )	0.41 ( 0.20, 0.81)	0.0080	0.0080	
Latin America	5/ 8 ( 62.5)	11.5 ( 2.0, NE )	6/ 7 ( 85.7)	9.9 ( 3.2, 17.5)	0.79 ( 0.24, 2.61)	0.6926	0.6926	
US/Canada/Central America	8/ 11 ( 72.7)	7.4 ( 2.9, 47.3)	9/ 10 ( 90.0)	3.0 ( 2.0, 5.9)	0.43 ( 0.16, 1.18)	0.0923	0.0923	
Western Europe	28/ 40 ( 70.0)	5.9 ( 3.7, 13.1)	26/ 42 ( 61.9)	5.8 ( 3.8, 29.4)	1.09 ( 0.64, 1.87)	0.7380	0.7380	
Time from first diagnosis to randomisation								
< 3 years	42/ 69 ( 60.9)	12.0 ( 7.6, 40.9)	48/ 75 ( 64.0)	7.4 ( 4.2, 17.1)	0.79 ( 0.52, 1.20)	0.2691	0.5608	
>=3 and <6 years	22/ 36 ( 61.1)	8.4 ( 5.4, 47.3)	15/ 22 ( 68.2)	7.5 ( 2.0, NE )	0.76 ( 0.39, 1.48)	0.4233	0.4233	
>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE (18.8, NE )	13/ 18 ( 72.2)	5.8 ( 3.0, 29.4)	0.41 ( 0.15, 1.11)	0.0710	0.0710	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Compliance by Visit - MDASI-CLL  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	130	124 ( 95.4)	128	123 ( 96.1)
CYCLE 2 DAY 1	122	118 ( 96.7)	120	115 ( 95.8)
CYCLE 3 DAY 1	120	115 ( 95.8)	118	114 ( 96.6)
CYCLE 4 DAY 1	118	114 ( 96.6)	115	114 ( 99.1)
CYCLE 5 DAY 1	115	108 ( 93.9)	114	109 ( 95.6)
CYCLE 6 DAY 1	112	106 ( 94.6)	111	108 ( 97.3)
CYCLE 7 DAY 1	111	108 ( 97.3)	109	106 ( 97.2)
CYCLE 8 DAY 1	107	103 ( 96.3)	102	98 ( 96.1)
CYCLE 9 DAY 1	105	103 ( 98.1)	101	94 ( 93.1)
CYCLE 10 DAY 1	104	100 ( 96.2)	96	91 ( 94.8)
CYCLE 11 DAY 1	103	99 ( 96.1)	93	85 ( 91.4)
CYCLE 12 DAY 1	105	99 ( 94.3)	91	87 ( 95.6)
FOLLOW UP DAY 28	116	107 ( 92.2)	120	106 ( 88.3)
FOLLOW-UP MONTH 3	117	108 ( 92.3)	109	105 ( 96.3)
FOLLOW-UP MONTH 6	114	103 ( 90.4)	93	88 ( 94.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	109	105 ( 96.3)	85	81 ( 95.3)
FOLLOW-UP MONTH 12	106	100 ( 94.3)	77	73 ( 94.8)
FOLLOW-UP MONTH 15	102	96 ( 94.1)	64	61 ( 95.3)
FOLLOW-UP MONTH 18	101	95 ( 94.1)	58	56 ( 96.6)
FOLLOW-UP MONTH 24	96	89 ( 92.7)	54	51 ( 94.4)
FOLLOW-UP MONTH 30	52	44 ( 84.6)	27	23 ( 85.2)
FOLLOW-UP MONTH 36	12	10 ( 83.3)	8	7 ( 87.5)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.  
 If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)				GClb (N=117)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Module Symptom Severity Score	BASELINE	117	1.69 ( 1.30)			117	1.59 ( 1.24)		
	CYCLE 2 DAY 1	115	0.97 ( 0.93)	114	-0.72 ( 1.27)	110	0.94 ( 1.24)	110	-0.67 ( 1.21)
	CYCLE 3 DAY 1	112	0.69 ( 0.78)	111	-1.01 ( 1.14)	110	0.84 ( 1.28)	110	-0.77 ( 1.10)
	CYCLE 4 DAY 1	110	0.65 ( 0.86)	109	-1.04 ( 1.17)	110	0.74 ( 1.27)	110	-0.82 ( 1.17)
	CYCLE 5 DAY 1	106	0.53 ( 0.68)	105	-1.11 ( 1.33)	104	0.63 ( 0.90)	104	-0.94 ( 1.26)
	CYCLE 6 DAY 1	103	0.57 ( 0.85)	102	-1.10 ( 1.31)	102	0.52 ( 0.94)	102	-1.04 ( 1.08)
	CYCLE 7 DAY 1	105	0.53 ( 0.61)	104	-1.13 ( 1.27)	101	0.50 ( 0.78)	101	-0.99 ( 1.14)
	CYCLE 8 DAY 1	101	0.50 ( 0.78)	100	-1.12 ( 1.22)	94	0.51 ( 0.86)	94	-0.97 ( 1.19)
	CYCLE 9 DAY 1	100	0.52 ( 0.72)	99	-1.06 ( 1.20)	91	0.48 ( 0.86)	91	-1.01 ( 1.12)
	CYCLE 10 DAY 1	99	0.51 ( 0.71)	98	-1.13 ( 1.28)	86	0.46 ( 0.83)	86	-0.95 ( 1.10)
	CYCLE 11 DAY 1	98	0.57 ( 0.85)	97	-1.05 ( 1.34)	82	0.46 ( 0.83)	82	-1.05 ( 1.14)
	CYCLE 12 DAY 1	97	0.53 ( 0.82)	96	-1.06 ( 1.27)	85	0.44 ( 0.84)	85	-0.98 ( 1.10)
	FOLLOW UP DAY 28	103	0.46 ( 0.70)	102	-1.12 ( 1.19)	101	0.49 ( 0.72)	101	-0.95 ( 1.15)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	0.48 ( 0.68)	104	-1.13 ( 1.22)	101	0.47 ( 0.60)	101	-0.91 ( 1.02)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	0.41 ( 0.63)	100	-1.27 ( 1.35)	85	0.44 ( 0.65)	85	-1.02 ( 1.09)
	FOLLOW-UP MONTH 9	97	0.58 ( 0.83)	96	-1.17 ( 1.41)	80	0.54 ( 0.68)	80	-0.92 ( 0.97)
	FOLLOW-UP MONTH 12	96	0.58 ( 0.85)	95	-1.16 ( 1.49)	71	0.43 ( 0.56)	71	-0.97 ( 1.11)
	FOLLOW-UP MONTH 15	94	0.47 ( 0.80)	94	-1.21 ( 1.39)	60	0.52 ( 0.75)	60	-0.91 ( 0.93)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	0.45 ( 0.75)	92	-1.21 ( 1.34)	56	0.41 ( 0.54)	56	-0.99 ( 1.04)
	FOLLOW-UP MONTH 24	86	0.56 ( 0.76)	86	-1.17 ( 1.42)	51	0.47 ( 0.76)	51	-0.93 ( 1.25)
	FOLLOW-UP MONTH 30	42	0.54 ( 0.76)	42	-1.02 ( 1.44)	23	0.75 ( 1.16)	23	-0.60 ( 1.29)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	0.50 ( 1.08)	9	-1.85 ( 2.05)	7	0.60 ( 0.62)	7	-0.93 ( 0.66)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)				GClb (N=117)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Interference Score	BASELINE	116	2.37 ( 2.21)			117	2.14 ( 2.11)		
	CYCLE 2 DAY 1	115	1.76 ( 2.19)	113	-0.58 ( 2.26)	110	1.67 ( 2.02)	110	-0.49 ( 2.04)
	CYCLE 3 DAY 1	113	1.38 ( 1.74)	111	-0.97 ( 1.77)	110	1.52 ( 2.01)	110	-0.59 ( 1.96)
	CYCLE 4 DAY 1	110	1.25 ( 1.72)	108	-1.13 ( 1.77)	110	1.52 ( 1.98)	110	-0.48 ( 1.80)
	CYCLE 5 DAY 1	107	1.14 ( 1.58)	105	-1.11 ( 1.82)	104	1.38 ( 1.99)	104	-0.67 ( 1.94)
	CYCLE 6 DAY 1	103	1.08 ( 1.64)	101	-1.16 ( 1.85)	102	1.22 ( 1.79)	102	-0.73 ( 1.75)
	CYCLE 7 DAY 1	105	1.14 ( 1.64)	103	-1.15 ( 2.03)	102	1.20 ( 1.71)	102	-0.75 ( 1.81)
	CYCLE 8 DAY 1	101	1.13 ( 1.53)	99	-1.14 ( 1.86)	94	1.28 ( 2.05)	94	-0.67 ( 2.11)
	CYCLE 9 DAY 1	100	1.23 ( 1.78)	98	-1.06 ( 2.11)	90	1.04 ( 1.71)	90	-0.89 ( 2.02)
	CYCLE 10 DAY 1	99	1.21 ( 1.70)	97	-1.12 ( 2.01)	87	1.07 ( 1.71)	87	-0.64 ( 1.89)
	CYCLE 11 DAY 1	97	1.15 ( 1.74)	95	-1.17 ( 1.88)	82	1.08 ( 1.78)	82	-0.76 ( 2.18)
	CYCLE 12 DAY 1	97	1.20 ( 1.77)	95	-1.05 ( 2.07)	85	1.01 ( 1.70)	85	-0.74 ( 2.04)
	FOLLOW UP DAY 28	103	1.21 ( 1.77)	101	-1.16 ( 2.03)	102	1.22 ( 1.75)	102	-0.63 ( 2.01)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	1.31 ( 1.79)	103	-1.02 ( 2.11)	101	1.18 ( 1.86)	101	-0.58 ( 1.97)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	1.16 ( 1.62)	99	-1.14 ( 2.32)	85	1.31 ( 1.86)	85	-0.54 ( 1.70)
	FOLLOW-UP MONTH 9	98	1.24 ( 1.74)	96	-1.18 ( 2.01)	80	1.26 ( 1.98)	80	-0.63 ( 1.71)
	FOLLOW-UP MONTH 12	96	1.17 ( 1.62)	94	-1.23 ( 2.19)	71	1.03 ( 1.59)	71	-0.87 ( 1.84)
	FOLLOW-UP MONTH 15	94	1.32 ( 1.87)	93	-0.98 ( 2.41)	59	1.36 ( 2.02)	59	-0.70 ( 2.15)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	1.02 ( 1.47)	91	-1.26 ( 1.96)	56	1.17 ( 1.86)	56	-0.73 ( 1.98)
	FOLLOW-UP MONTH 24	86	1.21 ( 1.50)	85	-1.17 ( 2.07)	51	1.52 ( 2.19)	51	-0.38 ( 2.10)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	1.18 ( 1.64)	42	-0.91 ( 2.51)	23	1.84 ( 2.53)	23	0.46 ( 2.51)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	1.59 ( 1.30)	9	-1.57 ( 1.72)	7	2.14 ( 2.44)	7	0.32 ( 1.98)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - MDASI-CLL Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)				GClb (N=117)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Mean Core Symptom Severity Score	BASELINE	118	1.85 ( 1.59)			117	1.66 ( 1.47)		
	CYCLE 2 DAY 1	117	1.37 ( 1.27)	117	-0.49 ( 1.39)	111	1.39 ( 1.53)	111	-0.28 ( 1.10)
	CYCLE 3 DAY 1	113	1.13 ( 1.15)	113	-0.74 ( 1.30)	110	1.23 ( 1.51)	110	-0.43 ( 1.17)
	CYCLE 4 DAY 1	111	1.15 ( 1.23)	111	-0.70 ( 1.34)	110	1.25 ( 1.60)	110	-0.39 ( 1.20)
	CYCLE 5 DAY 1	106	0.95 ( 1.02)	106	-0.81 ( 1.26)	104	1.17 ( 1.56)	104	-0.47 ( 1.35)
	CYCLE 6 DAY 1	103	1.07 ( 1.30)	103	-0.70 ( 1.32)	104	1.02 ( 1.34)	104	-0.59 ( 1.20)
	CYCLE 7 DAY 1	106	1.04 ( 1.15)	106	-0.73 ( 1.24)	102	1.03 ( 1.32)	102	-0.58 ( 1.17)
	CYCLE 8 DAY 1	100	1.00 ( 1.21)	100	-0.77 ( 1.15)	95	1.01 ( 1.39)	95	-0.53 ( 1.32)
	CYCLE 9 DAY 1	100	0.93 ( 1.15)	100	-0.84 ( 1.30)	91	0.94 ( 1.33)	91	-0.62 ( 1.24)
	CYCLE 10 DAY 1	99	0.95 ( 1.13)	99	-0.86 ( 1.30)	88	0.93 ( 1.32)	88	-0.56 ( 1.26)
	CYCLE 11 DAY 1	97	0.98 ( 1.22)	97	-0.81 ( 1.31)	82	0.87 ( 1.23)	82	-0.67 ( 1.36)
	CYCLE 12 DAY 1	98	1.05 ( 1.23)	98	-0.72 ( 1.20)	85	0.87 ( 1.32)	85	-0.60 ( 1.31)
	FOLLOW UP DAY 28	104	1.03 ( 1.31)	104	-0.74 ( 1.24)	102	0.94 ( 1.17)	102	-0.51 ( 1.40)
	FOLLOW-UP MONTH 3	105	1.04 ( 1.21)	105	-0.75 ( 1.37)	102	0.88 ( 1.03)	102	-0.58 ( 1.12)
	FOLLOW-UP MONTH 6	101	1.03 ( 1.14)	101	-0.73 ( 1.44)	86	0.91 ( 1.13)	86	-0.57 ( 1.18)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	1.19 ( 1.33)	101	-0.67 ( 1.42)	80	0.95 ( 1.23)	80	-0.54 ( 1.22)
	FOLLOW-UP MONTH 12	96	1.10 ( 1.26)	96	-0.70 ( 1.46)	71	0.99 ( 1.23)	71	-0.43 ( 1.31)
	FOLLOW-UP MONTH 15	94	1.21 ( 1.40)	94	-0.62 ( 1.54)	60	0.97 ( 1.05)	60	-0.51 ( 1.18)
	FOLLOW-UP MONTH 18	92	1.03 ( 1.21)	92	-0.73 ( 1.36)	56	0.94 ( 1.14)	56	-0.43 ( 1.26)
	FOLLOW-UP MONTH 24	87	1.11 ( 1.18)	87	-0.66 ( 1.49)	51	1.13 ( 1.39)	51	-0.17 ( 1.56)
	FOLLOW-UP MONTH 30	42	1.01 ( 1.15)	42	-0.37 ( 1.65)	23	1.23 ( 1.51)	23	0.14 ( 1.54)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	1.36 ( 0.75)	9	-0.79 ( 1.70)	7	1.01 ( 0.81)	7	-0.43 ( 0.67)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS
Mean Module Symptom Severity Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.59 ( 0.10)		-0.62 ( 0.10)	0.03 (-0.23, 0.29)	0.816	0.03 (-0.23, 0.29)
	CYCLE 3 DAY 1			-0.86 ( 0.09)		-0.72 ( 0.09)	-0.14 (-0.38, 0.10)	0.251	-0.14 (-0.41, 0.12)
	CYCLE 4 DAY 1			-0.86 ( 0.10)		-0.80 ( 0.10)	-0.06 (-0.32, 0.20)	0.650	-0.06 (-0.32, 0.21)
	CYCLE 5 DAY 1			-0.99 ( 0.08)		-0.91 ( 0.08)	-0.08 (-0.29, 0.13)	0.447	-0.10 (-0.37, 0.17)
	CYCLE 6 DAY 1			-0.96 ( 0.08)		-1.00 ( 0.09)	0.03 (-0.19, 0.26)	0.759	0.04 (-0.23, 0.31)
	CYCLE 7 DAY 1			-1.03 ( 0.08)		-0.93 ( 0.08)	-0.10 (-0.30, 0.10)	0.336	-0.12 (-0.40, 0.15)
	CYCLE 8 DAY 1			-1.03 ( 0.08)		-0.91 ( 0.09)	-0.11 (-0.34, 0.11)	0.314	-0.13 (-0.42, 0.15)
	CYCLE 9 DAY 1			-1.02 ( 0.08)		-0.95 ( 0.08)	-0.08 (-0.29, 0.13)	0.462	-0.10 (-0.38, 0.19)
	CYCLE 10 DAY 1			-1.05 ( 0.08)		-0.96 ( 0.08)	-0.09 (-0.30, 0.11)	0.364	-0.12 (-0.41, 0.17)
	CYCLE 11 DAY 1			-0.97 ( 0.08)		-0.99 ( 0.09)	0.02 (-0.20, 0.25)	0.849	0.03 (-0.27, 0.32)
	CYCLE 12 DAY 1			-1.01 ( 0.09)		-0.98 ( 0.09)	-0.03 (-0.25, 0.20)	0.805	-0.03 (-0.33, 0.26)
	FOLLOW UP DAY 28			-1.10 ( 0.08)		-0.93 ( 0.08)	-0.17 (-0.37, 0.03)	0.099	-0.21 (-0.49, 0.06)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-1.08 ( 0.07)		-0.89 ( 0.08)	-0.19 (-0.37, 0.00)	0.055	-0.24 (-0.52, 0.03)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-1.09 ( 0.08)		-0.91 ( 0.09)	-0.18 (-0.39, 0.04)	0.111	-0.22 (-0.51, 0.07)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.98 ( 0.08)		-0.78 ( 0.09)	-0.20 (-0.42, 0.03)	0.084	-0.24 (-0.54, 0.06)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.97 ( 0.08)		-0.89 ( 0.09)	-0.08 (-0.30, 0.15)	0.510	-0.10 (-0.40, 0.21)
	OVERALL		117	1	-0.97 ( 0.07)	117	0	-0.89 ( 0.07)	0.332

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS
Mean Interference Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.43 ( 0.18)		-0.42 ( 0.19)	-0.01 (-0.49, 0.48)	0.979	-0.00 (-0.27, 0.26)
	CYCLE 3 DAY 1			-0.77 ( 0.16)		-0.60 ( 0.16)	-0.18 (-0.59, 0.24)	0.397	-0.11 (-0.37, 0.16)
	CYCLE 4 DAY 1			-0.87 ( 0.15)		-0.55 ( 0.16)	-0.32 (-0.73, 0.08)	0.114	-0.20 (-0.47, 0.07)
	CYCLE 5 DAY 1			-0.94 ( 0.16)		-0.71 ( 0.16)	-0.23 (-0.64, 0.17)	0.258	-0.15 (-0.42, 0.13)
	CYCLE 6 DAY 1			-0.99 ( 0.15)		-0.76 ( 0.16)	-0.23 (-0.63, 0.17)	0.263	-0.15 (-0.42, 0.13)
	CYCLE 7 DAY 1			-0.96 ( 0.15)		-0.79 ( 0.16)	-0.17 (-0.57, 0.24)	0.412	-0.11 (-0.38, 0.17)
	CYCLE 8 DAY 1			-0.95 ( 0.16)		-0.65 ( 0.17)	-0.30 (-0.73, 0.14)	0.176	-0.18 (-0.47, 0.10)
	CYCLE 9 DAY 1			-0.88 ( 0.17)		-0.81 ( 0.17)	-0.07 (-0.52, 0.37)	0.748	-0.04 (-0.33, 0.24)
	CYCLE 10 DAY 1			-0.88 ( 0.17)		-0.69 ( 0.17)	-0.19 (-0.63, 0.26)	0.414	-0.11 (-0.40, 0.18)
	CYCLE 11 DAY 1			-0.92 ( 0.17)		-0.78 ( 0.18)	-0.14 (-0.60, 0.31)	0.541	-0.09 (-0.38, 0.21)
	CYCLE 12 DAY 1			-0.83 ( 0.17)		-0.79 ( 0.18)	-0.05 (-0.52, 0.42)	0.840	-0.03 (-0.32, 0.26)
	FOLLOW UP DAY 28			-0.93 ( 0.17)		-0.70 ( 0.17)	-0.22 (-0.67, 0.22)	0.319	-0.13 (-0.41, 0.14)
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.83 ( 0.17)		-0.59 ( 0.18)	-0.24 (-0.70, 0.21)	0.295	-0.14 (-0.41, 0.14)
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.89 ( 0.17)		-0.53 ( 0.18)	-0.37 (-0.84, 0.11)	0.127	-0.21 (-0.50, 0.08)
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.94 ( 0.16)		-0.66 ( 0.17)	-0.28 (-0.72, 0.16)	0.209	-0.18 (-0.48, 0.12)
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.97 ( 0.16)		-0.81 ( 0.18)	-0.16 (-0.60, 0.28)	0.480	-0.10 (-0.41, 0.21)
	OVERALL		116	2	-0.87 ( 0.13)	117	0	-0.68 ( 0.13)	0.239

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDAI-CLL Subscale Scores  
 MDAI-CLL Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Mean Core Symptom Severity Score	CYCLE 2 DAY 1			-0.39 ( 0.11)		-0.26 ( 0.11)	-0.13 (-0.41, 0.15)	0.368	-0.11 (-0.37, 0.15)	
	CYCLE 3 DAY 1			-0.62 ( 0.11)		-0.44 ( 0.11)	-0.18 (-0.45, 0.10)	0.206	-0.15 (-0.42, 0.11)	
	CYCLE 4 DAY 1			-0.55 ( 0.11)		-0.39 ( 0.12)	-0.16 (-0.45, 0.13)	0.283	-0.13 (-0.40, 0.13)	
	CYCLE 5 DAY 1			-0.69 ( 0.11)		-0.48 ( 0.12)	-0.22 (-0.51, 0.08)	0.149	-0.18 (-0.46, 0.09)	
	CYCLE 6 DAY 1			-0.62 ( 0.11)		-0.56 ( 0.11)	-0.05 (-0.34, 0.23)	0.709	-0.05 (-0.32, 0.22)	
	CYCLE 7 DAY 1			-0.67 ( 0.10)		-0.53 ( 0.11)	-0.14 (-0.40, 0.13)	0.316	-0.13 (-0.40, 0.15)	
	CYCLE 8 DAY 1			-0.70 ( 0.11)		-0.47 ( 0.11)	-0.22 (-0.50, 0.05)	0.113	-0.21 (-0.49, 0.07)	
	CYCLE 9 DAY 1			-0.80 ( 0.11)		-0.54 ( 0.11)	-0.26 (-0.54, 0.01)	0.061	-0.25 (-0.53, 0.04)	
	CYCLE 10 DAY 1			-0.77 ( 0.11)		-0.56 ( 0.11)	-0.22 (-0.49, 0.06)	0.128	-0.20 (-0.49, 0.08)	
	CYCLE 11 DAY 1			-0.72 ( 0.11)		-0.64 ( 0.11)	-0.08 (-0.36, 0.20)	0.579	-0.08 (-0.37, 0.22)	
	CYCLE 12 DAY 1			-0.66 ( 0.11)		-0.56 ( 0.11)	-0.10 (-0.39, 0.18)	0.482	-0.10 (-0.39, 0.20)	
	FOLLOW UP DAY 28			-0.67 ( 0.11)		-0.53 ( 0.12)	-0.14 (-0.43, 0.16)	0.363	-0.12 (-0.39, 0.16)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			-0.67 ( 0.11)		-0.55 ( 0.11)	-0.12 (-0.40, 0.15)	0.385	-0.11 (-0.38, 0.16)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			-0.60 ( 0.11)		-0.47 ( 0.12)	-0.13 (-0.43, 0.18)	0.408	-0.11 (-0.40, 0.18)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			-0.55 ( 0.12)		-0.46 ( 0.12)	-0.09 (-0.40, 0.23)	0.576	-0.08 (-0.37, 0.22)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			-0.59 ( 0.12)		-0.43 ( 0.13)	-0.16 (-0.48, 0.17)	0.344	-0.14 (-0.44, 0.17)	
	OVERALL		118	0	-0.64 ( 0.09)	117	0	-0.49 ( 0.10)	-0.15 (-0.38, 0.08)	0.207

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Module Symptom Severity Score	Age								
	< 75 years	74	-1.16 ( 0.08)	65	-1.07 ( 0.09)	-0.09 (-0.32, 0.14)	0.441	-0.12 (-0.46, 0.21)	0.422
>= 75 years	28	-1.14 ( 0.18)	36	-0.87 ( 0.16)	-0.28 (-0.69, 0.13)	0.181	-0.29 (-0.79, 0.20)		
	Gender								
	male	74	-0.94 ( 0.09)	70	-0.77 ( 0.09)	-0.17 (-0.40, 0.05)	0.134	-0.23 (-0.55, 0.10)	0.454
female	28	-1.34 ( 0.15)	31	-1.34 ( 0.15)	0.00 (-0.41, 0.41)	0.993	0.00 (-0.51, 0.51)		
B-Symptom Fever	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
	no	99	-1.11 ( 0.08)	93	-0.89 ( 0.09)	-0.22 (-0.43,-0.00)	0.048	-0.26 (-0.55, 0.02)	
B-Symptom Night Sweat	yes	48	-1.18 ( 0.12)	46	-1.07 ( 0.12)	-0.11 (-0.39, 0.17)	0.441	-0.13 (-0.54, 0.27)	0.701
	no	54	-0.93 ( 0.11)	55	-0.75 ( 0.12)	-0.19 (-0.49, 0.11)	0.213	-0.22 (-0.60, 0.15)	
B-Symptom Weight Loss	yes	15	-1.09 ( 0.21)	21	-1.27 ( 0.17)	0.18 (-0.37, 0.73)	0.511	0.22 (-0.45, 0.88)	0.235
	no	87	-1.10 ( 0.08)	80	-0.93 ( 0.09)	-0.17 (-0.39, 0.05)	0.133	-0.21 (-0.52, 0.09)	
Any B-Symptom	yes	54	-1.20 ( 0.11)	57	-1.06 ( 0.11)	-0.14 (-0.41, 0.14)	0.341	-0.16 (-0.53, 0.21)	0.729
	no	48	-0.99 ( 0.11)	44	-0.79 ( 0.12)	-0.21 (-0.51, 0.10)	0.178	-0.26 (-0.67, 0.15)	
Race Group 2	white	93	-1.11 ( 0.08)	94	-1.01 ( 0.08)	-0.10 (-0.30, 0.10)	0.324	-0.13 (-0.42, 0.15)	NE
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
TLS risk category	low	6	NE	9	NE	NE		NE	NE
	medium	63	-1.00 ( 0.10)	64	-0.91 ( 0.10)	-0.09 (-0.36, 0.17)	0.472	-0.12 (-0.47, 0.23)	
	high	33	-1.49 ( 0.11)	28	-1.09 ( 0.12)	-0.40 (-0.72,-0.09)	0.013	-0.63 (-1.15,-0.11)	
CIRS-Score	<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE	NE
	> 6	90	-1.15 ( 0.08)	85	-1.05 ( 0.08)	-0.10 (-0.31, 0.11)	0.352	-0.13 (-0.43, 0.17)	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	56	-1.16 ( 0.11)	54	-1.07 ( 0.11)	-0.09 (-0.37, 0.19)	0.517	-0.11 (-0.48, 0.26)	0.599
	>= 70 mL/min	46	-1.17 ( 0.12)	45	-0.96 ( 0.12)	-0.21 (-0.54, 0.13)	0.221	-0.25 (-0.66, 0.16)	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Module Symptom Severity Score	IGVH mutational status mutated	4	NE	3	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	95	-1.11 ( 0.08)	98	-0.92 ( 0.08)	-0.18 (-0.39, 0.03)	0.089	-0.22 (-0.51, 0.06)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	14	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	84	-1.17 ( 0.08)	87	-0.95 ( 0.08)	-0.22 (-0.43,-0.01)	0.038	-0.29 (-0.59, 0.01)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	9	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	NE	22	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	20	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	24	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	20	-1.11 ( 0.16)	29	-0.98 ( 0.12)	-0.13 (-0.50, 0.24)	0.495	-0.18 (-0.75, 0.39)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-1.23 ( 0.10)	29	-1.11 ( 0.09)	-0.12 (-0.38, 0.15)	0.374	-0.22 (-0.74, 0.30)	0.585
	> 3.5 mg/L	67	-1.22 ( 0.10)	70	-1.00 ( 0.11)	-0.22 (-0.48, 0.04)	0.100	-0.25 (-0.59, 0.08)	
ECOG Performance Status	0	46	-0.99 ( 0.09)	45	-1.01 ( 0.09)	0.02 (-0.21, 0.25)	0.860	0.04 (-0.38, 0.45)	NE
	1	41	-1.27 ( 0.16)	45	-0.77 ( 0.16)	-0.50 (-0.89,-0.12)	0.010	-0.48 (-0.91,-0.05)	
	>=2	15	NE	11	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	-0.83 ( 0.13)	19	-0.87 ( 0.14)	0.04 (-0.33, 0.41)	0.830	0.06 (-0.53, 0.66)	0.491
	Stage B	38	-1.38 ( 0.15)	39	-1.12 ( 0.15)	-0.26 (-0.65, 0.13)	0.186	-0.27 (-0.72, 0.18)	
	Stage C	39	-1.11 ( 0.11)	43	-0.93 ( 0.11)	-0.19 (-0.49, 0.12)	0.231	-0.26 (-0.69, 0.18)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	29	NE	33	NE	NE		NE	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	33	NE	32	NE	NE		NE		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	58	-1.13 ( 0.11)	64	-0.87 ( 0.11)	-0.26 (-0.55, 0.04)	0.087	-0.29 (-0.64, 0.07)	NE
	>=3 and <6 years	32	NE	20	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	17	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Interference Score	Age								
	< 75 years	73	-0.86 ( 0.18)	65	-1.01 ( 0.19)	0.14 (-0.37, 0.65)	0.584	0.09 (-0.24, 0.42)	NE
	>= 75 years	28	NE	37	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	73	-0.88 ( 0.18)	71	-0.79 ( 0.18)	-0.09 (-0.56, 0.38)	0.708	-0.06 (-0.38, 0.27)	0.487
	female	28	-0.80 ( 0.39)	31	-0.30 ( 0.39)	-0.50 (-1.58, 0.58)	0.359	-0.23 (-0.74, 0.28)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
	no	98	-0.93 ( 0.17)	94	-0.72 ( 0.18)	-0.22 (-0.68, 0.25)	0.353	-0.13 (-0.41, 0.16)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	47	-0.98 ( 0.24)	46	-1.06 ( 0.24)	0.08 (-0.51, 0.66)	0.790	0.05 (-0.36, 0.45)	0.183
	no	54	-0.81 ( 0.24)	56	-0.30 ( 0.24)	-0.51 (-1.16, 0.14)	0.124	-0.28 (-0.66, 0.09)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	-1.08 ( 0.50)	21	-0.67 ( 0.41)	-0.41 (-1.72, 0.90)	0.528	-0.21 (-0.87, 0.45)	0.720
no	86	-0.85 ( 0.18)	81	-0.68 ( 0.19)	-0.16 (-0.65, 0.32)	0.503	-0.10 (-0.40, 0.21)		
Any B-Symptom									
yes	53	-0.94 ( 0.24)	57	-0.94 ( 0.22)	-0.01 (-0.60, 0.59)	0.983	-0.00 (-0.38, 0.37)	0.258	
no	48	-0.87 ( 0.24)	45	-0.36 ( 0.26)	-0.52 (-1.18, 0.15)	0.127	-0.30 (-0.71, 0.10)		
Race Group 2									
white	92	-0.90 ( 0.18)	95	-0.74 ( 0.18)	-0.16 (-0.64, 0.32)	0.505	-0.09 (-0.38, 0.19)	NE	
non-white	3	NE	2	NE	NE		NE		
TLS risk category									
low	6	NE	9	NE	NE		NE	NE	
medium	62	-1.03 ( 0.21)	65	-0.68 ( 0.21)	-0.35 (-0.92, 0.21)	0.221	-0.21 (-0.56, 0.14)		
high	33	NE	28	NE	NE		NE		
CIRS-Score									
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE	NE	
> 6	89	-0.82 ( 0.18)	86	-0.70 ( 0.19)	-0.12 (-0.61, 0.36)	0.617	-0.07 (-0.37, 0.22)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	55	-1.35 ( 0.21)	55	-1.05 ( 0.22)	-0.29 (-0.83, 0.24)	0.277	-0.18 (-0.56, 0.19)	0.358	
>= 70 mL/min	46	-0.59 ( 0.26)	45	-0.71 ( 0.26)	0.12 (-0.60, 0.83)	0.742	0.07 (-0.34, 0.48)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Interference Score	IGVH mutational status mutated	4	NE	4	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	94	-0.86 ( 0.18)	98	-0.65 ( 0.17)	-0.21 (-0.68, 0.25)	0.363	-0.12 (-0.41, 0.16)	
	TP53 mutation status mutated	17	NE	15	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	84	-0.95 ( 0.19)	87	-0.68 ( 0.18)	-0.27 (-0.75, 0.22)	0.284	-0.15 (-0.45, 0.15)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	12	NE	10	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	24	NE	22	NE	NE		NE	NE
	Trisomy 12	20	-0.55 ( 0.37)	23	-0.47 ( 0.37)	-0.09 (-1.12, 0.95)	0.865	-0.05 (-0.65, 0.55)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	24	-0.94 ( 0.32)	18	-1.21 ( 0.39)	0.27 (-0.73, 1.27)	0.586	0.17 (-0.45, 0.78)	
	Del (13q)	20	NE	29	NE	NE		NE	NE
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	28	-0.90 ( 0.33)	30	-0.70 ( 0.30)	-0.20 (-1.06, 0.67)	0.650	-0.12 (-0.63, 0.40)	0.993
	> 3.5 mg/L	67	-1.02 ( 0.19)	70	-0.82 ( 0.20)	-0.19 (-0.69, 0.30)	0.444	-0.12 (-0.45, 0.22)	
ECOG Performance Status	0	45	-0.94 ( 0.23)	45	-0.63 ( 0.22)	-0.31 (-0.92, 0.31)	0.322	-0.20 (-0.62, 0.21)	NE
	1	41	-1.12 ( 0.31)	46	-0.89 ( 0.29)	-0.24 (-1.01, 0.54)	0.548	-0.12 (-0.54, 0.30)	
	>=2	15	NE	11	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	-0.59 ( 0.28)	19	-0.51 ( 0.31)	-0.08 (-0.92, 0.75)	0.842	-0.06 (-0.66, 0.54)	0.353
	Stage B	37	-0.77 ( 0.34)	39	-0.69 ( 0.33)	-0.08 (-0.92, 0.75)	0.844	-0.04 (-0.49, 0.41)	
	Stage C	39	-1.36 ( 0.22)	44	-0.66 ( 0.21)	-0.69 (-1.29,-0.09)	0.024	-0.49 (-0.93,-0.05)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	NE	20	NE	NE		NE	NE
	Central and Eastern Europe	29	-0.83 ( 0.29)	33	-1.21 ( 0.28)	0.38 (-0.42, 1.19)	0.345	0.24 (-0.26, 0.74)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	NE
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	NE
Western Europe	32	-0.73 ( 0.35)	33	-0.43 ( 0.34)	-0.30 (-1.25, 0.66)	0.539	-0.15 (-0.64, 0.34)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	58	-0.62 ( 0.25)	64	-0.53 ( 0.24)	-0.09 (-0.74, 0.56)	0.783	-0.05 (-0.40, 0.31)	NE
	>=3 and <6 years	31	NE	20	NE	NE		NE	NE
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	NE

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Core Symptom Severity Score	Age								
	< 75 years	75	-0.63 ( 0.13)	65	-0.66 ( 0.14)	0.04 (-0.32, 0.39)	0.841	0.03 (-0.30, 0.36)	NE
	>= 75 years	29	NE	37	NE	NE		NE	
	Gender								
	male	76	-0.49 ( 0.13)	71	-0.42 ( 0.14)	-0.07 (-0.41, 0.27)	0.677	-0.06 (-0.39, 0.26)	NE
	female	28	NE	31	NE	NE		NE	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	8	NE	NE		NE	NE
	no	101	-0.68 ( 0.12)	94	-0.53 ( 0.12)	-0.15 (-0.46, 0.16)	0.343	-0.13 (-0.41, 0.16)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	-0.80 ( 0.17)	46	-0.74 ( 0.17)	-0.06 (-0.48, 0.36)	0.780	-0.05 (-0.46, 0.35)	0.520
	no	56	-0.63 ( 0.16)	56	-0.37 ( 0.17)	-0.25 (-0.68, 0.18)	0.244	-0.20 (-0.57, 0.17)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	NE	21	NE	NE		NE	NE
	no	89	-0.62 ( 0.12)	81	-0.51 ( 0.13)	-0.11 (-0.43, 0.20)	0.479	-0.10 (-0.40, 0.20)	
	Any B-Symptom								
	yes	54	-0.69 ( 0.17)	57	-0.62 ( 0.16)	-0.07 (-0.50, 0.37)	0.761	-0.05 (-0.43, 0.32)	NE
	no	50	NE	45	NE	NE		NE	
	Race Group 2								
	white	95	-0.63 ( 0.12)	95	-0.58 ( 0.12)	-0.05 (-0.35, 0.26)	0.760	-0.04 (-0.33, 0.24)	NE
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
	TLS risk category								
	low	7	NE	9	NE	NE		NE	NE
	medium	63	-0.74 ( 0.15)	65	-0.43 ( 0.16)	-0.31 (-0.72, 0.11)	0.144	-0.25 (-0.59, 0.10)	
	high	34	-0.87 ( 0.15)	28	-0.79 ( 0.15)	-0.08 (-0.47, 0.32)	0.692	-0.09 (-0.59, 0.41)	
	CIRS-Score								
	<= 6	13	NE	16	NE	NE		NE	NE
	> 6	91	-0.66 ( 0.12)	86	-0.59 ( 0.12)	-0.07 (-0.39, 0.25)	0.666	-0.06 (-0.36, 0.23)	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
	< 70 mL/min	57	-0.91 ( 0.15)	55	-0.72 ( 0.16)	-0.19 (-0.55, 0.17)	0.297	-0.16 (-0.54, 0.21)	0.305
	>= 70 mL/min	47	-0.52 ( 0.16)	45	-0.62 ( 0.17)	0.11 (-0.34, 0.55)	0.638	0.09 (-0.31, 0.50)	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - MDA5I-CLL Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Mean Core Symptom Severity Score	IGVH mutational status mutated	4	NE	4	NE	NE		NE	
	IGVH mutational status unmutated	97	-0.70 ( 0.12)	98	-0.52 ( 0.12)	-0.18 (-0.48, 0.13)	0.254	-0.15 (-0.43, 0.13)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	15	NE	NE		NE	
	TP53 mutation status unmutated	86	-0.72 ( 0.13)	87	-0.51 ( 0.13)	-0.21 (-0.54, 0.12)	0.218	-0.17 (-0.47, 0.12)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	10	NE	NE		NE	
	Del (11q)	24	NE	22	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	21	NE	23	NE	NE		NE	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	NE	18	NE	NE		NE	
	Del (13q)	20	NE	29	NE	NE		NE	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	29	-0.75 ( 0.17)	30	-0.83 ( 0.16)	0.08 (-0.37, 0.53)	0.718	0.09 (-0.42, 0.60)	0.261
	> 3.5 mg/L	69	-0.79 ( 0.13)	70	-0.56 ( 0.13)	-0.23 (-0.55, 0.09)	0.154	-0.21 (-0.55, 0.12)	
ECOG Performance Status	0	47	-0.56 ( 0.13)	45	-0.69 ( 0.13)	0.13 (-0.23, 0.50)	0.471	0.15 (-0.26, 0.56)	
	1	42	-0.80 ( 0.22)	46	-0.37 ( 0.21)	-0.43 (-0.96, 0.09)	0.106	-0.30 (-0.72, 0.12)	
	>=2	15	NE	11	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	25	NE	19	NE	NE		NE	
	Stage B	39	-1.11 ( 0.23)	39	-0.73 ( 0.23)	-0.38 (-0.95, 0.20)	0.194	-0.26 (-0.71, 0.18)	
	Stage C	40	-0.71 ( 0.17)	44	-0.52 ( 0.16)	-0.19 (-0.64, 0.26)	0.402	-0.18 (-0.61, 0.25)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	22	-1.17 ( 0.12)	20	-0.85 ( 0.13)	-0.32 (-0.67, 0.02)	0.067	-0.57 (-1.19, 0.05)	
	Central and Eastern Europe	31	-0.49 ( 0.21)	33	-0.64 ( 0.20)	0.15 (-0.42, 0.72)	0.603	0.13 (-0.36, 0.62)	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	33	NE	33	NE	NE		NE		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	60	-0.53 ( 0.17)	64	-0.39 ( 0.16)	-0.14 (-0.57, 0.30)	0.533	-0.10 (-0.46, 0.25)	
	>=3 and <6 years	32	NE	20	NE	NE		NE	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	74 ( 62.7)	73 ( 62.4)
	Number of censored subjects, n (%)	44 ( 37.3)	44 ( 37.6)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.2 ( 1.1, 1.5)
	Median (95% CI)	2.9 ( 2.1, 5.7)	2.8 ( 1.9, 4.7)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	40.88 (31.88, 49.89)	37.72 (28.86, 46.58)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	36.44 (27.61, 45.27)	36.83 (28.00, 45.65)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	35.50 (26.71, 44.29)	36.83 (28.00, 45.65)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	35.50 (26.71, 44.29)	36.83 (28.00, 45.65)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	35.50 (26.71, 44.29)	36.83 (28.00, 45.65)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.960	
	95% CI	0.689, 1.337	
	p-value	0.7966	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.973	
	95% CI	0.704, 1.345	
	p-value	0.8697	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	65 ( 55.1)	64 ( 54.7)
	Number of censored subjects, n (%)	53 ( 44.9)	53 ( 45.3)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.4 ( 1.1, 2.0)
	Median (95% CI)	3.0 ( 2.2, NE )	6.3 ( 2.8, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	45.58 (36.40, 54.75)	50.96 (41.85, 60.06)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	42.79 (33.65, 51.92)	44.62 (35.52, 53.73)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	42.79 (33.65, 51.92)	44.62 (35.52, 53.73)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	42.79 (33.65, 51.92)	44.62 (35.52, 53.73)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	42.79 (33.65, 51.92)	44.62 (35.52, 53.73)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.162	
	95% CI	0.813, 1.660	
	p-value	0.4151	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.094	
	95% CI	0.775, 1.546	
	p-value	0.6151	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	59 ( 50.0)	56 ( 47.9)
	Number of censored subjects, n (%)	59 ( 50.0)	61 ( 52.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.2, 2.6)	2.1 ( 1.4, 3.1)
	Median (95% CI)	9.4 ( 4.1, NE )	46.7 ( 5.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (46.7, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	51.50 (42.35, 60.64)	58.34 (49.32, 67.36)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	48.82 (39.66, 57.97)	53.83 (44.69, 62.98)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	48.82 (39.66, 57.97)	53.83 (44.69, 62.98)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	48.82 (39.66, 57.97)	52.55 (43.28, 61.82)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	48.82 (39.66, 57.97)	52.55 (43.28, 61.82)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.156	
	95% CI	0.796, 1.678	
	p-value	0.4532	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.130	
	95% CI	0.783, 1.632	
	p-value	0.5184	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.4682
	< 75 years	57/ 83 ( 68.7)	2.5 ( 1.9, 3.7)	48/ 74 ( 64.9)	2.2 ( 1.8, 3.8)	1.03 (0.70, 1.51)	0.8975	
	>= 75 years	17/ 35 ( 48.6)	5.7 ( 2.8, NE )	25/ 43 ( 58.1)	4.0 ( 2.0, NE )	0.79 (0.43, 1.47)	0.4598	
	Gender							0.8352
	male	49/ 84 ( 58.3)	3.7 ( 2.3, NE )	48/ 81 ( 59.3)	3.0 ( 2.0, NE )	0.95 (0.64, 1.42)	0.8234	
	female	25/ 34 ( 73.5)	2.3 ( 1.1, 3.8)	25/ 36 ( 69.4)	1.9 ( 1.2, 4.0)	1.03 (0.59, 1.79)	0.9306	
	B-Symptom Fever							0.3026
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	6/ 9 ( 66.7)	1.2 ( 1.0, NE )	0.38 (0.05, 3.13)	0.3510	
	no	73/114 ( 64.0)	2.9 ( 2.1, 5.7)	67/108 ( 62.0)	2.8 ( 2.0, 4.7)	1.01 (0.73, 1.41)	0.9494	
	B-Symptom Night Sweat							0.3651
	yes	44/ 56 ( 78.6)	1.9 ( 1.2, 3.0)	38/ 54 ( 70.4)	1.8 ( 1.1, 2.8)	1.11 (0.72, 1.71)	0.6551	
	no	30/ 62 ( 48.4)	9.2 ( 2.8, NE )	35/ 63 ( 55.6)	4.0 ( 2.7, NE )	0.82 (0.50, 1.34)	0.4290	
	B-Symptom Weight Loss							0.0887
	yes	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 1.1, NE )	18/ 25 ( 72.0)	2.0 ( 1.1, 10.6)	0.54 (0.23, 1.24)	0.1298	
	no	66/101 ( 65.3)	2.8 ( 2.1, 4.9)	55/ 92 ( 59.8)	2.8 ( 2.0, 5.7)	1.11 (0.78, 1.59)	0.5546	
	Race Group 2							0.8476
	white	70/108 ( 64.8)	2.8 ( 2.1, 4.9)	68/108 ( 63.0)	2.8 ( 1.9, 4.7)	1.00 (0.72, 1.40)	0.9983	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	2.1 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835	
	TLS risk category							0.1202
	low	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 1.9, NE )	8/ 12 ( 66.7)	1.7 ( 1.1, NE )	0.41 (0.12, 1.38)	0.1391	
	medium	41/ 70 ( 58.6)	3.7 ( 2.1, NE )	47/ 75 ( 62.7)	2.8 ( 2.0, 5.7)	0.88 (0.58, 1.34)	0.5615	
	high	29/ 38 ( 76.3)	2.3 ( 1.1, 3.0)	18/ 30 ( 60.0)	2.4 ( 1.6, NE )	1.46 (0.81, 2.62)	0.2079	
	CIRS-Score							0.7152
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 1.9, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 2.8, NE )	1.14 (0.38, 3.39)	0.8073	
	> 6	68/102 ( 66.7)	2.8 ( 2.0, 4.9)	66/ 99 ( 66.7)	2.2 ( 1.7, 3.8)	0.92 (0.66, 1.30)	0.6448	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8208
	< 70 mL/min	38/ 66 ( 57.6)	4.8 ( 2.6, NE )	37/ 62 ( 59.7)	2.9 ( 2.0, NE )	0.92 (0.59, 1.45)	0.7423	
	>= 70 mL/min	36/ 52 ( 69.2)	2.3 ( 1.6, 3.7)	35/ 52 ( 67.3)	2.0 ( 1.4, 4.7)	1.00 (0.63, 1.60)	0.9970	
	IGVH mutational status							0.8546
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	4.7 ( 1.4, NE )	3/ 5 ( 60.0)	3.1 ( 1.1, NE )	1.06 (0.21, 5.29)	0.9449	
	unmutated	68/111 ( 61.3)	3.0 ( 2.1, 7.3)	70/112 ( 62.5)	2.8 ( 1.9, 4.7)	0.95 (0.68, 1.33)	0.7589	
	TP53 mutation status							0.2692
	mutated	13/ 19 ( 68.4)	2.3 ( 1.9, NE )	9/ 18 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	1.52 (0.65, 3.56)	0.3399	
	unmutated	60/ 98 ( 61.2)	3.0 ( 2.1, 8.4)	64/ 99 ( 64.6)	2.3 ( 1.8, 4.2)	0.89 (0.63, 1.27)	0.5179	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.1148
	Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	4.7 ( 1.3, 9.2)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.0, NE )	2.19 (0.76, 6.33)	0.1413	
	Del (11q)	16/ 26 ( 61.5)	3.9 ( 1.9, NE )	20/ 28 ( 71.4)	1.7 ( 1.1, 3.9)	0.64 (0.33, 1.23)	0.1803	
	Trisomy 12	13/ 25 ( 52.0)	5.7 ( 2.1, NE )	18/ 24 ( 75.0)	2.6 ( 1.6, 4.7)	0.58 (0.28, 1.19)	0.1348	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	22/ 31 ( 71.0)	1.5 ( 1.1, 3.0)	10/ 20 ( 50.0)	2.7 ( 1.2, NE )	1.64 (0.77, 3.46)	0.1912	
	Del (13q)	11/ 21 ( 52.4)	3.8 ( 1.9, NE )	20/ 33 ( 60.6)	3.1 ( 2.0, NE )	0.89 (0.42, 1.85)	0.7474	
	Serum beta2-microglobulin							0.7367
	<= 3.5 mg/L	20/ 33 ( 60.6)	3.7 ( 1.9, NE )	22/ 37 ( 59.5)	2.2 ( 1.2, NE )	0.91 (0.50, 1.67)	0.7609	
	> 3.5 mg/L	51/ 79 ( 64.6)	2.8 ( 1.9, 5.7)	49/ 77 ( 63.6)	3.0 ( 1.9, 5.3)	1.03 (0.70, 1.52)	0.8825	
	ECOG Performance Status							0.1243
	0	27/ 53 ( 50.9)	17.3 ( 2.6, NE )	31/ 52 ( 59.6)	2.2 ( 1.6, NE )	0.71 (0.42, 1.19)	0.1861	
	1	34/ 47 ( 72.3)	2.3 ( 1.2, 3.0)	33/ 54 ( 61.1)	3.8 ( 1.9, NE )	1.41 (0.87, 2.29)	0.1536	
	>=2	13/ 18 ( 72.2)	1.9 ( 1.1, 5.7)	9/ 11 ( 81.8)	1.2 ( 1.0, 3.0)	0.71 (0.30, 1.66)	0.4520	
	Binet Stage							0.9426
	Stage A	14/ 26 ( 53.8)	13.3 ( 1.9, NE )	11/ 21 ( 52.4)	2.2 ( 1.1, NE )	0.89 (0.40, 1.97)	0.7825	
	Stage B	36/ 49 ( 73.5)	2.3 ( 1.9, 3.0)	32/ 48 ( 66.7)	2.0 ( 1.2, 3.9)	1.03 (0.64, 1.65)	0.9193	
	Stage C	24/ 43 ( 55.8)	4.9 ( 2.5, NE )	30/ 48 ( 62.5)	3.1 ( 2.7, NE )	0.93 (0.54, 1.59)	0.7852	
	Region							0.7904
	Australia/New Zealand/Asia	14/ 23 ( 60.9)	3.8 ( 2.1, NE )	11/ 20 ( 55.0)	5.2 ( 1.9, NE )	1.17 (0.53, 2.58)	0.6937	
	Central and Eastern Europe	28/ 37 ( 75.7)	1.9 ( 1.1, 3.0)	25/ 37 ( 67.6)	1.8 ( 1.1, 2.8)	1.19 (0.69, 2.04)	0.5189	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	4/ 7 ( 57.1)	5.3 ( 1.2, NE )	0.86 (0.21, 3.46)	0.8115	
	US/Canada/Central America	8/ 11 ( 72.7)	2.3 ( 1.9, NE )	8/ 10 ( 80.0)	2.1 ( 1.1, 10.6)	0.71 (0.27, 1.90)	0.5112	
	Western Europe	20/ 39 ( 51.3)	17.3 ( 2.3, NE )	25/ 43 ( 58.1)	3.8 ( 1.9, NE )	0.80 (0.44, 1.44)	0.4391	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.8987
	< 3 years	47/ 68 ( 69.1)	2.3 ( 1.9, 5.7)	49/ 75 ( 65.3)	2.8 ( 1.8, 4.2)	1.06 (0.71, 1.58)	0.7966	
	>=3 and <6 years	19/ 36 ( 52.8)	3.7 ( 2.0, NE )	12/ 24 ( 50.0)	4.0 ( 1.2, NE )	0.95 (0.46, 1.95)	0.8920	
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	3.8 ( 2.1, NE )	12/ 18 ( 66.7)	2.6 ( 1.4, NE )	0.83 (0.34, 2.04)	0.6898	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	45/ 83 ( 54.2)	4.7 ( 2.3, NE )	37/ 74 ( 50.0)	10.3 ( 2.9, NE )	1.16 ( 0.75, 1.80)	0.4911	0.8052
>= 75 years	20/ 35 ( 57.1)	2.3 ( 1.2, NE )	27/ 43 ( 62.8)	5.1 ( 1.9, NE )	1.08 ( 0.60, 1.93)	0.8149		
	Gender							
	male	44/ 84 ( 52.4)	5.8 ( 2.2, NE )	43/ 81 ( 53.1)	7.8 ( 2.8, NE )	1.09 ( 0.71, 1.65)	0.7022	0.9264
female	21/ 34 ( 61.8)	2.7 ( 1.2, NE )	21/ 36 ( 58.3)	5.6 ( 2.0, NE )	1.14 ( 0.62, 2.09)	0.6834		
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	6/ 9 ( 66.7)	2.3 ( 1.9, NE )	0.39 ( 0.05, 3.23)	0.3614	0.2995
no	64/114 ( 56.1)	3.0 ( 2.2, NE )	58/108 ( 53.7)	7.6 ( 2.8, NE )	1.15 ( 0.80, 1.64)	0.4507		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	34/ 56 ( 60.7)	2.4 ( 1.9, 8.1)	30/ 54 ( 55.6)	3.8 ( 2.0, NE )	1.19 ( 0.73, 1.94)	0.4964	0.6227
no	31/ 62 ( 50.0)	6.7 ( 2.3, NE )	34/ 63 ( 54.0)	10.3 ( 2.8, NE )	1.01 ( 0.62, 1.64)	0.9725		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	10/ 17 ( 58.8)	3.0 ( 2.1, NE )	16/ 25 ( 64.0)	2.5 ( 1.9, NE )	0.79 ( 0.36, 1.75)	0.5685	0.3849
no	55/101 ( 54.5)	3.0 ( 2.0, NE )	48/ 92 ( 52.2)	10.3 ( 2.9, NE )	1.19 ( 0.80, 1.75)	0.3935		
	Race Group 2							
	white	61/108 ( 56.5)	3.0 ( 2.2, NE )	57/108 ( 52.8)	7.6 ( 2.8, NE )	1.18 ( 0.82, 1.70)	0.3679	0.6874
non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.9 ( 1.2, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.9, NE )	2.27 ( 0.19, 26.5)	0.5019		
	TLS risk category							
	low	5/ 10 ( 50.0)	1.9 ( 1.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	6.9 ( 1.1, NE )	0.93 ( 0.29, 2.94)	0.9193	0.9371
medium	39/ 70 ( 55.7)	3.7 ( 2.2, NE )	39/ 75 ( 52.0)	10.3 ( 2.8, NE )	1.16 ( 0.74, 1.80)	0.5246		
	high	21/ 38 ( 55.3)	3.0 ( 1.5, NE )	18/ 30 ( 60.0)	5.0 ( 1.6, NE )	1.03 ( 0.55, 1.93)	0.9452	
	CIRS-Score							
	<= 6	8/ 16 ( 50.0)	2.2 ( 1.1, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 2.8, NE )	2.24 ( 0.77, 6.48)	0.1282	0.1445
> 6	57/102 ( 55.9)	3.0 ( 2.3, NE )	58/ 99 ( 58.6)	5.1 ( 2.1, NE )	0.98 ( 0.68, 1.41)	0.9016		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	34/ 66 ( 51.5)	4.7 ( 2.2, NE )	33/ 62 ( 53.2)	6.2 ( 2.3, NE )	1.05 ( 0.65, 1.70)	0.8300	0.8957
>= 70 mL/min	31/ 52 ( 59.6)	2.8 ( 1.9, NE )	30/ 52 ( 57.7)	5.6 ( 2.0, NE )	1.10 ( 0.67, 1.82)	0.7010		
	IGVH mutational status							
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 2.3, NE )	3/ 5 ( 60.0)	1.4 ( 1.1, NE )	0.82 ( 0.16, 4.16)	0.7395	0.9359
unmutated	59/111 ( 53.2)	4.7 ( 2.0, NE )	61/112 ( 54.5)	6.3 ( 2.8, NE )	1.07 ( 0.74, 1.52)	0.7391		
	TP53 mutation status							
	mutated	16/ 19 ( 84.2)	1.9 ( 1.1, 2.3)	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	5.42 ( 2.00, 14.7)	0.0003	0.0014
unmutated	49/ 98 ( 50.0)	8.1 ( 2.5, NE )	58/ 99 ( 58.6)	4.9 ( 2.1, NE )	0.86 ( 0.59, 1.26)	0.4239		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.2076
	Del (17p)	12/ 14 ( 85.7)	2.3 ( 1.2, 2.8)	6/ 12 ( 50.0)	10.7 ( 1.4, NE )	3.28 ( 1.12, 9.65)	0.0215	
	Del (11q)	14/ 26 ( 53.8)	2.9 ( 1.0, NE )	19/ 28 ( 67.9)	3.0 ( 1.9, 7.6)	0.82 ( 0.41, 1.64)	0.5438	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 2.0, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 2.3, NE )	1.00 ( 0.43, 2.31)	0.9981	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	17/ 31 ( 54.8)	6.7 ( 1.9, NE )	14/ 20 ( 70.0)	1.6 ( 1.1, NE )	0.66 ( 0.32, 1.34)	0.2501	
	Del (13q)	11/ 21 ( 52.4)	2.3 ( 1.3, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 2.5, NE )	1.55 ( 0.70, 3.41)	0.2768	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	17/ 33 ( 51.5)	4.7 ( 2.0, NE )	21/ 37 ( 56.8)	5.1 ( 2.1, NE )	0.95 ( 0.50, 1.81)	0.8773	0.6361
	> 3.5 mg/L	44/ 79 ( 55.7)	2.4 ( 1.9, NE )	41/ 77 ( 53.2)	10.3 ( 2.0, NE )	1.14 ( 0.74, 1.74)	0.5572	
ECOG Performance Status	0	24/ 53 ( 45.3)	NE ( 2.6, NE )	24/ 52 ( 46.2)	NE ( 5.1, NE )	1.04 ( 0.59, 1.84)	0.8861	0.8869
	1	30/ 47 ( 63.8)	2.3 ( 1.6, 4.7)	33/ 54 ( 61.1)	2.5 ( 1.9, NE )	1.18 ( 0.72, 1.94)	0.5035	
	>=2	11/ 18 ( 61.1)	3.0 ( 1.1, NE )	7/ 11 ( 63.6)	2.3 ( 1.0, NE )	0.91 ( 0.35, 2.36)	0.8693	
Binet Stage	Stage A	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 2.8, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 1.8, NE )	0.99 ( 0.42, 2.34)	0.9870	0.3715
	Stage B	26/ 49 ( 53.1)	3.0 ( 1.9, NE )	29/ 48 ( 60.4)	2.8 ( 1.9, NE )	0.90 ( 0.53, 1.53)	0.6838	
	Stage C	27/ 43 ( 62.8)	2.0 ( 1.5, 6.7)	26/ 48 ( 54.2)	6.2 ( 2.8, NE )	1.57 ( 0.91, 2.69)	0.1010	
Region	Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	1.9 ( 1.5, NE )	11/ 20 ( 55.0)	9.2 ( 1.9, NE )	1.40 ( 0.64, 3.06)	0.4004	0.5177
	Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	2.5 ( 1.6, NE )	19/ 37 ( 51.4)	3.8 ( 1.8, NE )	1.35 ( 0.73, 2.49)	0.3417	
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	6.0 ( 1.0, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.3, NE )	1.59 ( 0.38, 6.73)	0.5207	
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	2.8 ( 2.0, NE )	7/ 10 ( 70.0)	5.0 ( 2.0, NE )	1.08 ( 0.38, 3.09)	0.8826	
	Western Europe	16/ 39 ( 41.0)	NE ( 2.6, NE )	24/ 43 ( 55.8)	6.3 ( 2.0, NE )	0.71 ( 0.38, 1.34)	0.2829	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	37/ 68 ( 54.4)	4.7 ( 2.3, NE )	41/ 75 ( 54.7)	7.6 ( 2.8, NE )	1.05 ( 0.68, 1.64)	0.8177	0.5891
	>=3 and <6 years	20/ 36 ( 55.6)	2.6 ( 1.3, NE )	16/ 24 ( 66.7)	2.9 ( 1.2, NE )	0.89 ( 0.46, 1.72)	0.7166	
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	2.8 ( 1.5, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 1.4, NE )	1.58 ( 0.57, 4.36)	0.3698	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.4516
	< 75 years	42/ 83 ( 50.6)	9.4 ( 4.5, NE )	33/ 74 ( 44.6)	NE ( 6.7, NE )	1.24 ( 0.79, 1.96)	0.3526	
	>= 75 years	17/ 35 ( 48.6)	5.6 ( 2.6, NE )	23/ 43 ( 53.5)	6.5 ( 2.2, 46.7)	0.96 ( 0.51, 1.81)	0.8886	
	Gender							0.8697
	male	42/ 84 ( 50.0)	8.4 ( 4.0, NE )	38/ 81 ( 46.9)	46.7 ( 6.5, 46.7)	1.17 ( 0.75, 1.82)	0.4823	
	female	17/ 34 ( 50.0)	NE ( 1.9, NE )	18/ 36 ( 50.0)	6.3 ( 2.8, NE )	1.08 ( 0.56, 2.10)	0.8288	
	B-Symptom Fever							0.9773
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	5/ 9 ( 55.6)	21.5 ( 3.1, NE )	NE	NE	
	no	59/114 ( 51.8)	8.4 ( 4.1, NE )	51/108 ( 47.2)	46.7 ( 5.8, 46.7)	1.18 ( 0.81, 1.73)	0.3804	
	B-Symptom Night Sweat							0.7071
	yes	31/ 56 ( 55.4)	4.7 ( 2.3, NE )	28/ 54 ( 51.9)	11.2 ( 3.7, NE )	1.18 ( 0.71, 1.97)	0.5321	
	no	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 4.1, NE )	28/ 63 ( 44.4)	46.7 ( 6.5, 46.7)	1.07 ( 0.63, 1.82)	0.7960	
	B-Symptom Weight Loss							0.4843
	yes	10/ 17 ( 58.8)	5.6 ( 2.1, NE )	15/ 25 ( 60.0)	3.1 ( 1.9, NE )	0.84 ( 0.38, 1.87)	0.6672	
	no	49/101 ( 48.5)	NE ( 4.1, NE )	41/ 92 ( 44.6)	46.7 ( 6.7, 46.7)	1.25 ( 0.82, 1.89)	0.3066	
	Race Group 2							0.5713
	white	54/108 ( 50.0)	9.4 ( 4.5, NE )	50/108 ( 46.3)	46.7 ( 5.8, NE )	1.17 ( 0.80, 1.72)	0.4270	
	non-white	3/ 3 (100.0)	2.1 ( 1.7, 3.3)	2/ 2 (100.0)	14.5 ( 7.5, 21.5)	28E7 ( 0.00, Inf)	0.0634	
	TLS risk category							0.7173
	low	5/ 10 ( 50.0)	4.7 ( 1.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 2.0, NE )	1.30 ( 0.37, 4.50)	0.6829	
	medium	36/ 70 ( 51.4)	9.4 ( 3.3, NE )	35/ 75 ( 46.7)	46.7 ( 5.9, 46.7)	1.24 ( 0.77, 1.97)	0.3797	
	high	18/ 38 ( 47.4)	NE ( 3.8, NE )	16/ 30 ( 53.3)	7.5 ( 1.6, NE )	0.90 ( 0.46, 1.77)	0.7721	
	CIRS-Score							0.8134
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 4.0, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	1.00 ( 0.35, 2.89)	0.9882	
	> 6	53/102 ( 52.0)	5.8 ( 3.9, NE )	48/ 99 ( 48.5)	46.7 ( 5.1, NE )	1.14 ( 0.77, 1.69)	0.5146	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7719
	< 70 mL/min	31/ 66 ( 47.0)	NE ( 4.5, NE )	29/ 62 ( 46.8)	46.7 ( 5.1, 46.7)	1.09 ( 0.66, 1.82)	0.7349	
	>= 70 mL/min	28/ 52 ( 53.8)	5.5 ( 2.1, NE )	26/ 52 ( 50.0)	11.2 ( 3.9, NE )	1.16 ( 0.68, 1.98)	0.5992	
	IGVH mutational status							0.9051
	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	3/ 5 ( 60.0)	46.7 ( 1.4, 46.7)	1.35 ( 0.19, 9.73)	0.7649	
	unmutated	55/111 ( 49.5)	10.9 ( 4.1, NE )	53/112 ( 47.3)	NE ( 5.9, NE )	1.11 ( 0.76, 1.62)	0.5946	
	TP53 mutation status							0.4924
	mutated	11/ 19 ( 57.9)	4.1 ( 1.9, NE )	9/ 18 ( 50.0)	46.7 ( 3.9, 46.7)	1.62 ( 0.65, 4.02)	0.2938	
	unmutated	47/ 98 ( 48.0)	NE ( 4.5, NE )	47/ 99 ( 47.5)	NE ( 5.8, NE )	1.04 ( 0.70, 1.56)	0.8448	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.5016
	Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	2.4 ( 1.2, 9.4)	6/ 12 ( 50.0)	46.7 ( 1.9, 46.7)	2.35 (0.81, 6.81)	0.0999	
	Del (11q)	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.8, NE )	11/ 28 ( 39.3)	NE ( 5.8, NE )	1.14 (0.50, 2.64)	0.7556	
	Trisomy 12	13/ 25 ( 52.0)	4.1 ( 1.9, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 2.8, NE )	1.28 (0.58, 2.87)	0.5418	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	15/ 31 ( 48.4)	10.9 ( 4.0, NE )	12/ 20 ( 60.0)	5.9 ( 1.3, NE )	0.73 (0.34, 1.55)	0.4061	
	Del (13q)	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 4.5, NE )	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 3.7, NE )	0.82 (0.35, 1.91)	0.6398	
	Serum beta2-microglobulin							0.5008
	<= 3.5 mg/L	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 2.0, NE )	19/ 37 ( 51.4)	34.2 ( 4.7, NE )	0.92 (0.46, 1.85)	0.7984	
	> 3.5 mg/L	42/ 79 ( 53.2)	5.8 ( 3.9, NE )	35/ 77 ( 45.5)	NE ( 4.7, NE )	1.24 (0.79, 1.94)	0.3510	
	ECOG Performance Status							0.4183
	0	22/ 53 ( 41.5)	NE ( 4.1, NE )	22/ 52 ( 42.3)	NE ( 5.8, NE )	1.00 (0.55, 1.81)	0.9967	
	1	28/ 47 ( 59.6)	4.7 ( 2.3, NE )	27/ 54 ( 50.0)	34.2 ( 3.7, NE )	1.42 (0.83, 2.43)	0.1972	
	>=2	9/ 18 ( 50.0)	4.1 ( 1.9, NE )	7/ 11 ( 63.6)	3.1 ( 1.2, NE )	0.73 (0.27, 1.98)	0.5485	
	Binet Stage							0.5721
	Stage A	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 5.5, NE )	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 4.3, NE )	0.76 (0.31, 1.82)	0.5286	
	Stage B	27/ 49 ( 55.1)	4.7 ( 2.0, NE )	22/ 48 ( 45.8)	34.2 ( 5.8, NE )	1.35 (0.77, 2.38)	0.2965	
	Stage C	22/ 43 ( 51.2)	5.8 ( 3.8, NE )	24/ 48 ( 50.0)	46.7 ( 3.7, 46.7)	1.12 (0.63, 2.02)	0.6965	
	Region							0.4492
	Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	4.0 ( 1.7, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 2.8, NE )	1.70 (0.74, 3.89)	0.2031	
	Central and Eastern Europe	18/ 37 ( 48.6)	10.9 ( 2.3, NE )	15/ 37 ( 40.5)	NE ( 4.7, NE )	1.42 (0.72, 2.82)	0.3119	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	4/ 7 ( 57.1)	11.2 ( 2.5, NE )	0.83 (0.21, 3.34)	0.7710	
	US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	5.5 ( 1.9, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 5.1, NE )	1.34 (0.41, 4.39)	0.6308	
	Western Europe	16/ 39 ( 41.0)	NE ( 4.1, NE )	23/ 43 ( 53.5)	6.7 ( 2.1, 46.7)	0.74 (0.39, 1.40)	0.3347	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.6588
	< 3 years	36/ 68 ( 52.9)	5.8 ( 3.3, NE )	35/ 75 ( 46.7)	NE ( 5.1, NE )	1.24 (0.78, 1.97)	0.3720	
	>=3 and <6 years	17/ 36 ( 47.2)	NE ( 2.6, NE )	13/ 24 ( 54.2)	4.7 ( 2.1, NE )	0.84 (0.41, 1.73)	0.6278	
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 3.9, NE )	8/ 18 ( 44.4)	46.7 (11.2, 46.7)	1.24 (0.42, 3.69)	0.6952	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	24 ( 20.3)	24 ( 20.5)
	Number of censored subjects, n (%)	94 ( 79.7)	93 ( 79.5)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	44.2 (26.7, NE )	NE ( 6.7, NE )
	Median (95% CI)	NE (44.2, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	87.85 (81.88, 93.82)	82.76 (75.88, 89.64)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	85.13 (78.61, 91.66)	80.98 (73.82, 88.14)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	85.13 (78.61, 91.66)	79.91 (72.55, 87.28)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	82.19 (75.08, 89.29)	78.49 (70.74, 86.23)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	81.17 (73.88, 88.46)	78.49 (70.74, 86.23)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.924	
	95% CI	0.514, 1.661	
	p-value	0.7934	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.915	
	95% CI	0.519, 1.615	
	p-value	0.7619	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	55 ( 46.6)	53 ( 45.3)
	Number of censored subjects, n (%)	63 ( 53.4)	64 ( 54.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	3.9 ( 2.0, 8.1)	3.1 ( 1.9, 7.2)
	Median (95% CI)	40.2 (16.0, NE )	36.0 (17.5, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	72.25 (64.07, 80.43)	68.84 (60.38, 77.29)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	63.33 (54.48, 72.17)	62.50 (53.61, 71.39)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	58.79 (49.72, 67.85)	58.25 (49.04, 67.46)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	56.86 (47.71, 66.01)	54.43 (44.85, 64.01)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	54.84 (45.60, 64.09)	51.32 (41.36, 61.27)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.939	
	95% CI	0.636, 1.386	
	p-value	0.7456	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.956	
	95% CI	0.655, 1.396	
	p-value	0.8157	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	38 ( 32.2)	34 ( 29.1)
	Number of censored subjects, n (%)	80 ( 67.8)	83 ( 70.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	16.3 ( 6.7, NE )	19.5 ( 3.7, NE )
	Median (95% CI)	44.2 (44.2, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (44.2, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	83.64 (76.91, 90.38)	79.18 (71.77, 86.60)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	80.09 (72.81, 87.38)	77.38 (69.73, 85.04)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	73.76 (65.67, 81.84)	76.44 (68.66, 84.22)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	69.92 (61.43, 78.42)	71.43 (62.72, 80.13)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	67.89 (59.19, 76.60)	69.84 (60.79, 78.89)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.102	
	95% CI	0.686, 1.769	
	p-value	0.6891	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.996	
	95% CI	0.626, 1.583	
	p-value	0.9863	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.6397
	< 75 years	16/ 83 ( 19.3)	NE (44.2, NE )	13/ 74 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.48, 2.09)	0.9952	
	>= 75 years	8/ 35 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.33, 2.06)	0.6835	
	Gender							0.4021
	male	17/ 84 ( 20.2)	44.2 ( NE , NE )	15/ 81 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	1.11 (0.55, 2.22)	0.7753	
	female	7/ 34 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.64 (0.24, 1.76)	0.3871	
	B-Symptom Fever							0.9877
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	24/114 ( 21.1)	NE (44.2, NE )	23/108 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	0.89 (0.50, 1.59)	0.7063	
	B-Symptom Night Sweat							0.9738
	yes	11/ 56 ( 19.6)	44.2 (44.2, NE )	11/ 54 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.39, 2.11)	0.8315	
	no	13/ 62 ( 21.0)	NE ( NE , NE )	13/ 63 ( 20.6)	NE ( NE , NE )	0.93 (0.43, 2.01)	0.8550	
	B-Symptom Weight Loss							0.6208
	yes	4/ 17 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	7/ 25 ( 28.0)	NE (23.4, NE )	0.63 (0.18, 2.17)	0.4610	
	no	20/101 ( 19.8)	NE (44.2, NE )	17/ 92 ( 18.5)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.53, 1.95)	0.9462	
	Race Group 2							1.0000
	white	22/108 ( 20.4)	NE (44.2, NE )	21/108 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	0.99 (0.54, 1.80)	0.9689	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.1389
	low	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 5.0, NE )	2/ 12 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	2.80 (0.51, 15.3)	0.2139	
	medium	16/ 70 ( 22.9)	NE (44.2, NE )	15/ 75 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.51, 2.10)	0.9220	
	high	4/ 38 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	7/ 30 ( 23.3)	NE ( NE , NE )	0.38 (0.11, 1.34)	0.1182	
	CIRS-Score							0.9417
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 3.7, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.9, NE )	1.07 (0.36, 3.19)	0.9010	
	> 6	18/102 ( 17.6)	NE (44.2, NE )	17/ 99 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	0.91 (0.47, 1.78)	0.7873	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7344
	< 70 mL/min	14/ 66 ( 21.2)	NE (44.2, NE )	12/ 62 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.47, 2.20)	0.9705	
	>= 70 mL/min	10/ 52 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	11/ 52 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.34, 1.91)	0.6300	
	IGVH mutational status							0.9999
	mutated	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	unmutated	23/111 ( 20.7)	NE (44.2, NE )	24/112 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.50, 1.56)	0.6642	
	TP53 mutation status							0.4036
	mutated	4/ 19 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.92 (0.35, 10.5)	0.4443	
	unmutated	20/ 98 ( 20.4)	NE (44.2, NE )	22/ 99 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.45, 1.52)	0.5488	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.8944
	Del (17p)	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.5, NE )	0.47 (0.08, 2.81)	0.3953	
	Del (11q)	6/ 26 ( 23.1)	44.2 ( NE , NE )	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.29, 3.47)	0.9975	
	Trisomy 12	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.82 (0.23, 2.85)	0.7491	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	6/ 31 ( 19.4)	NE ( NE , NE )	5/ 20 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.78 (0.24, 2.57)	0.6941	
	Del (13q)	5/ 21 ( 23.8)	NE ( NE , NE )	6/ 33 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.37, 4.11)	0.7258	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	9/ 33 ( 27.3)	44.2 (44.2, NE )	8/ 37 ( 21.6)	NE ( NE , NE )	1.15 (0.44, 3.00)	0.7738	0.4458
	> 3.5 mg/L	12/ 79 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	14/ 77 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	0.77 (0.35, 1.66)	0.5031	
ECOG Performance Status	0	10/ 53 ( 18.9)	NE ( NE , NE )	9/ 52 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.38, 2.34)	0.9060	0.8950
	1	10/ 47 ( 21.3)	44.2 ( NE , NE )	15/ 54 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	0.78 (0.35, 1.73)	0.5345	
	>=2	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Binet Stage	Stage A	7/ 26 ( 26.9)	44.2 (44.2, NE )	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	1.32 (0.38, 4.63)	0.6592	0.3765
	Stage B	6/ 49 ( 12.2)	NE ( NE , NE )	10/ 48 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	0.51 (0.19, 1.41)	0.1878	
	Stage C	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	10/ 48 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.52, 2.89)	0.6414	
Region	Australia/New Zealand/Asia	1/ 23 ( 4.3)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.27 (0.03, 2.59)	0.2222	0.4332
	Central and Eastern Europe	5/ 37 ( 13.5)	NE (44.2, NE )	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	1.67 (0.39, 7.08)	0.4830	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 2.8, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 9.0, NE )	1.77 (0.32, 9.87)	0.5077	
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.7, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.90 (0.35, 10.4)	0.4530	
	Western Europe	10/ 39 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	14/ 43 ( 32.6)	NE ( NE , NE )	0.65 (0.29, 1.47)	0.2995	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	15/ 68 ( 22.1)	44.2 (44.2, NE )	18/ 75 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	0.82 (0.41, 1.63)	0.5661	0.6767
	>=3 and <6 years	6/ 36 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.97 (0.27, 3.43)	0.9571	
	>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	1.79 (0.29, 11.0)	0.5214	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GClb (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	39/ 83 ( 47.0)	40.2 (14.3, NE )	28/ 74 ( 37.8)	NE (28.9, NE )	1.25 (0.77, 2.04)	0.3630	0.0739
>= 75 years	16/ 35 ( 45.7)	41.3 (10.3, NE )	25/ 43 ( 58.1)	14.3 ( 5.4, NE )	0.62 (0.33, 1.18)	0.1421		
	Gender							
	male	38/ 84 ( 45.2)	41.3 (20.5, NE )	34/ 81 ( 42.0)	NE (23.4, NE )	1.00 (0.63, 1.60)	0.9912	0.7173
female	17/ 34 ( 50.0)	40.2 ( 3.7, NE )	19/ 36 ( 52.8)	17.5 ( 7.7, NE )	0.90 (0.47, 1.74)	0.7607		
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	1.47 (0.24, 8.85)	0.6744	0.5495
no	53/114 ( 46.5)	40.2 (16.0, NE )	50/108 ( 46.3)	36.0 (17.1, NE )	0.92 (0.62, 1.35)	0.6685		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	26/ 56 ( 46.4)	40.2 (14.6, NE )	22/ 54 ( 40.7)	NE (18.1, NE )	1.10 (0.62, 1.94)	0.7492	0.5169
no	29/ 62 ( 46.8)	NE (12.1, NE )	31/ 63 ( 49.2)	26.5 (11.1, NE )	0.86 (0.52, 1.43)	0.5592		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	9/ 17 ( 52.9)	41.3 ( 2.0, 41.3)	10/ 25 ( 40.0)	NE (14.3, NE )	1.40 (0.57, 3.44)	0.4710	0.3338
no	46/101 ( 45.5)	40.2 (16.0, NE )	43/ 92 ( 46.7)	36.0 (16.5, NE )	0.88 (0.58, 1.33)	0.5450		
	Race Group 2							
	white	49/108 ( 45.4)	41.3 (20.5, NE )	48/108 ( 44.4)	36.0 (17.5, NE )	0.95 (0.64, 1.41)	0.7880	0.7644
non-white	2/ 3 ( 66.7)	12.1 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835		
	TLS risk category							
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE (23.7, NE )	6/ 12 ( 50.0)	18.1 ( 3.0, NE )	0.49 (0.12, 1.97)	0.2982	0.5047
	medium	36/ 70 ( 51.4)	26.7 (10.3, NE )	34/ 75 ( 45.3)	NE (10.2, NE )	1.11 (0.69, 1.77)	0.6648	
high	16/ 38 ( 42.1)	NE ( 8.5, NE )	13/ 30 ( 43.3)	NE ( 6.9, NE )	0.87 (0.42, 1.82)	0.7161		
	CIRS-Score							
	<= 6	7/ 16 ( 43.8)	41.3 ( 7.5, NE )	10/ 18 ( 55.6)	17.5 ( 5.4, NE )	0.71 (0.27, 1.88)	0.4794	0.5638
> 6	48/102 ( 47.1)	40.2 (14.3, NE )	43/ 99 ( 43.4)	NE (18.1, NE )	1.01 (0.67, 1.52)	0.9769		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	29/ 66 ( 43.9)	41.3 (13.1, NE )	29/ 62 ( 46.8)	36.0 (17.1, NE )	0.92 (0.55, 1.54)	0.7386	0.7041
>= 70 mL/min	26/ 52 ( 50.0)	35.4 (10.2, NE )	22/ 52 ( 42.3)	NE ( 6.7, NE )	1.06 (0.60, 1.87)	0.8425		
	IGVH mutational status							
	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE (10.2, NE )	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.0, NE )	0.81 (0.11, 6.19)	0.8342	0.9701
unmutated	52/111 ( 46.8)	40.2 (14.6, NE )	51/112 ( 45.5)	36.0 (17.5, NE )	0.96 (0.65, 1.42)	0.8502		
	TP53 mutation status							
	mutated	7/ 19 ( 36.8)	NE (13.1, NE )	11/ 18 ( 61.1)	10.2 ( 1.9, NE )	0.46 (0.18, 1.19)	0.0984	0.0992
unmutated	47/ 98 ( 48.0)	40.2 (14.6, NE )	42/ 99 ( 42.4)	NE (23.3, NE )	1.08 (0.71, 1.64)	0.7080		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GClb (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (17p)	7/ 14 ( 50.0)	13.1 ( 4.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	6.0 ( 3.0, NE )	0.70 (0.24, 2.02)	0.5148	0.4208
	Del (11q)	13/ 26 ( 50.0)	NE ( 3.1, NE )	15/ 28 ( 53.6)	8.8 ( 2.7, NE )	0.81 (0.38, 1.72)	0.5842	
	Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE (14.6, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE (17.1, NE )	0.98 (0.39, 2.43)	0.9662	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	16/ 31 ( 51.6)	16.0 ( 6.6, NE )	6/ 20 ( 30.0)	NE (28.9, NE )	2.16 (0.84, 5.55)	0.1011	
Del (13q)	9/ 21 ( 42.9)	41.3 (20.5, NE )	16/ 33 ( 48.5)	36.0 (14.3, NE )	0.72 (0.31, 1.64)	0.4260		
Serum beta2-microglobulin	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	20/ 33 ( 60.6)	12.1 ( 2.6, 41.3)	15/ 37 ( 40.5)	NE (14.3, NE )	1.60 (0.82, 3.13)	0.1659	0.0754
> 3.5 mg/L	33/ 79 ( 41.8)	NE (20.5, NE )	36/ 77 ( 46.8)	28.9 (16.5, NE )	0.79 (0.49, 1.26)	0.3156		
ECOG Performance Status	ECOG Performance Status							
	0	26/ 53 ( 49.1)	35.4 ( 8.5, NE )	25/ 52 ( 48.1)	23.4 ( 8.8, NE )	0.96 (0.55, 1.66)	0.8751	0.3311
	1	19/ 47 ( 40.4)	41.3 (32.1, NE )	25/ 54 ( 46.3)	36.0 ( 6.9, NE )	0.77 (0.42, 1.40)	0.3852	
>=2	10/ 18 ( 55.6)	13.1 ( 3.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (28.9, NE )	2.24 (0.61, 8.16)	0.2067		
Binet Stage	Binet Stage							
	Stage A	14/ 26 ( 53.8)	32.1 ( 3.9, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 1.9, NE )	1.09 (0.47, 2.53)	0.8258	0.6247
	Stage B	23/ 49 ( 46.9)	40.2 ( 7.8, NE )	21/ 48 ( 43.8)	NE ( 8.8, NE )	1.09 (0.60, 1.97)	0.7819	
Stage C	18/ 43 ( 41.9)	41.3 (23.7, NE )	23/ 48 ( 47.9)	26.5 (11.1, NE )	0.72 (0.38, 1.34)	0.2965		
Region	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	35.4 (16.0, NE )	10/ 20 ( 50.0)	36.0 ( 3.0, NE )	0.90 (0.38, 2.13)	0.8213	0.9145
	Central and Eastern Europe	16/ 37 ( 43.2)	NE ( 7.8, NE )	14/ 37 ( 37.8)	NE (18.1, NE )	1.13 (0.55, 2.33)	0.7367	
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	8.6 ( 1.1, NE )	3/ 7 ( 42.9)	17.5 ( 6.9, NE )	1.66 (0.39, 6.94)	0.4860	
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.1, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	0.83 (0.21, 3.32)	0.7872	
Western Europe	19/ 39 ( 48.7)	41.3 ( 6.5, NE )	22/ 43 ( 51.2)	26.5 ( 6.0, NE )	0.85 (0.46, 1.57)	0.5961		
Time from first diagnosis to randomisation	Time from first diagnosis to randomisation							
	< 3 years	34/ 68 ( 50.0)	32.1 ( 8.1, NE )	36/ 75 ( 48.0)	23.3 ( 8.8, NE )	0.98 (0.61, 1.57)	0.9266	0.8030
	>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	41.3 (14.3, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE (23.4, NE )	1.13 (0.50, 2.57)	0.7607	
	>= 6 years	5/ 14 ( 35.7)	NE (26.7, NE )	8/ 18 ( 44.4)	28.9 (10.2, NE )	0.59 (0.19, 1.86)	0.3636	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.1764
	< 75 years	25/ 83 ( 30.1)	44.2 (44.2, NE )	16/ 74 ( 21.6)	NE ( NE , NE )	1.35 (0.72, 2.52)	0.3530	
	>= 75 years	13/ 35 ( 37.1)	NE (26.7, NE )	18/ 43 ( 41.9)	NE (13.4, NE )	0.70 (0.34, 1.44)	0.3336	
	Gender							0.8211
	male	26/ 84 ( 31.0)	44.2 ( NE , NE )	24/ 81 ( 29.6)	NE (36.0, NE )	0.97 (0.56, 1.69)	0.9180	
	female	12/ 34 ( 35.3)	NE (27.1, NE )	10/ 36 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	1.12 (0.48, 2.60)	0.7962	
	B-Symptom Fever							1.0000
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	38/114 ( 33.3)	44.2 (44.2, NE )	34/108 ( 31.5)	NE (36.0, NE )	0.93 (0.58, 1.47)	0.7482	
	B-Symptom Night Sweat							0.5862
	yes	16/ 56 ( 28.6)	44.2 ( NE , NE )	13/ 54 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	1.18 (0.57, 2.47)	0.6513	
	no	22/ 62 ( 35.5)	NE ( NE , NE )	21/ 63 ( 33.3)	NE (36.0, NE )	0.90 (0.49, 1.64)	0.7356	
	B-Symptom Weight Loss							0.9965
	yes	5/ 17 ( 29.4)	NE (23.7, NE )	7/ 25 ( 28.0)	NE (34.7, NE )	0.98 (0.31, 3.09)	0.9594	
	no	33/101 ( 32.7)	44.2 (44.2, NE )	27/ 92 ( 29.3)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.60, 1.66)	0.9971	
	Race Group 2							1.0000
	white	35/108 ( 32.4)	44.2 (44.2, NE )	31/108 ( 28.7)	NE ( NE , NE )	1.03 (0.64, 1.67)	0.9008	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.3351
	low	5/ 10 ( 50.0)	23.7 ( 2.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	36.0 ( 2.0, NE )	1.29 (0.37, 4.47)	0.6852	
medium	25/ 70 ( 35.7)	44.2 (44.2, NE )	20/ 75 ( 26.7)	NE ( NE , NE )	1.25 (0.69, 2.25)	0.4628		
high	8/ 38 ( 21.1)	NE ( NE , NE )	9/ 30 ( 30.0)	NE (23.3, NE )	0.57 (0.22, 1.49)	0.2446		
CIRS-Score							0.5777	
<= 6	8/ 16 ( 50.0)	27.1 ( 2.9, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 5.4, NE )	1.38 (0.50, 3.81)	0.5357		
> 6	30/102 ( 29.4)	44.2 (44.2, NE )	27/ 99 ( 27.3)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.57, 1.61)	0.8623		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.4935	
< 70 mL/min	23/ 66 ( 34.8)	44.2 (44.2, NE )	17/ 62 ( 27.4)	NE (36.0, NE )	1.15 (0.61, 2.16)	0.6662		
>= 70 mL/min	15/ 52 ( 28.8)	NE (40.2, NE )	16/ 52 ( 30.8)	NE (34.7, NE )	0.82 (0.40, 1.66)	0.5755		
IGVH mutational status							0.9741	
mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (20.5, NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.0, NE )	0.79 (0.05, 13.6)	0.8711		
unmutated	37/111 ( 33.3)	44.2 (44.2, NE )	33/112 ( 29.5)	NE ( NE , NE )	1.02 (0.64, 1.63)	0.9345		
TP53 mutation status							0.4950	
mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (18.1, NE )	0.68 (0.20, 2.23)	0.5172		
unmutated	33/ 98 ( 33.7)	44.2 (44.2, NE )	28/ 99 ( 28.3)	NE ( NE , NE )	1.07 (0.64, 1.77)	0.7963		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=0.98 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.1635
	Del (17p)	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.7, NE )	0.21 (0.04, 1.12)	0.0461	
	Del (11q)	10/ 26 ( 38.5)	44.2 (17.1, 44.2)	9/ 28 ( 32.1)	NE ( NE , NE )	1.00 (0.39, 2.52)	0.9931	
	Trisomy 12	6/ 25 ( 24.0)	NE ( NE , NE )	7/ 24 ( 29.2)	NE (34.7, NE )	0.64 (0.21, 1.93)	0.4234	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	13/ 31 ( 41.9)	NE (14.3, NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	2.62 (0.85, 8.08)	0.0808	
	Del (13q)	7/ 21 ( 33.3)	NE (40.2, NE )	9/ 33 ( 27.3)	NE (36.0, NE )	1.06 (0.39, 2.87)	0.9124	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	44.2 (12.1, 44.2)	9/ 37 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	2.11 (0.93, 4.81)	0.0676	0.0203
	> 3.5 mg/L	18/ 79 ( 22.8)	NE ( NE , NE )	23/ 77 ( 29.9)	NE (36.0, NE )	0.64 (0.34, 1.19)	0.1535	
ECOG Performance Status	0	20/ 53 ( 37.7)	NE (23.7, NE )	13/ 52 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	1.39 (0.69, 2.79)	0.3536	0.5020
	1	14/ 47 ( 29.8)	44.2 (40.2, 44.2)	18/ 54 ( 33.3)	NE (34.7, NE )	0.84 (0.41, 1.69)	0.6148	
	>=2	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (19.5, NE )	0.64 (0.14, 2.91)	0.5610	
Binet Stage	Stage A	13/ 26 ( 50.0)	44.2 ( 8.7, 44.2)	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	3.11 (1.01, 9.58)	0.0376	0.0992
	Stage B	12/ 49 ( 24.5)	NE ( NE , NE )	12/ 48 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.37, 1.84)	0.6417	
	Stage C	13/ 43 ( 30.2)	NE ( NE , NE )	18/ 48 ( 37.5)	NE (26.5, NE )	0.68 (0.33, 1.40)	0.2977	
Region	Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	6/ 20 ( 30.0)	36.0 (36.0, NE )	0.50 (0.14, 1.78)	0.2728	0.5533
	Central and Eastern Europe	12/ 37 ( 32.4)	44.2 (40.2, NE )	9/ 37 ( 24.3)	NE ( NE , NE )	1.30 (0.54, 3.09)	0.5557	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	22.9 ( 2.8, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3.22 (0.36, 29.1)	0.2704	
	US/Canada/Central America	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	3/ 10 ( 30.0)	NE (34.7, NE )	0.58 (0.10, 3.51)	0.5517	
	Western Europe	16/ 39 ( 41.0)	NE (20.3, NE )	15/ 43 ( 34.9)	NE (26.5, NE )	1.03 (0.51, 2.09)	0.9325	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	21/ 68 ( 30.9)	44.2 (44.2, NE )	23/ 75 ( 30.7)	NE (36.0, NE )	0.83 (0.46, 1.51)	0.5516	0.3822
	>=3 and <6 years	13/ 36 ( 36.1)	NE (20.5, NE )	5/ 24 ( 20.8)	NE ( NE , NE )	1.90 (0.68, 5.33)	0.2168	
	>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (26.7, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (19.5, NE )	0.77 (0.22, 2.74)	0.6839	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	64 ( 54.2)	56 ( 47.9)
	Number of censored subjects, n (%)	54 ( 45.8)	61 ( 52.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.3 ( 1.1, 2.1)	1.9 ( 1.2, 3.0)
	Median (95% CI)	6.5 ( 2.9, NE )	NE ( 3.9, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	50.33 (41.16, 59.50)	54.09 (44.98, 63.20)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	45.84 (36.67, 55.00)	51.38 (42.22, 60.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	44.94 (35.79, 54.09)	51.38 (42.22, 60.53)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	44.94 (35.79, 54.09)	51.38 (42.22, 60.53)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	44.94 (35.79, 54.09)	51.38 (42.22, 60.53)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.205	
	95% CI	0.836, 1.736	
	p-value	0.3238	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.206	
	95% CI	0.842, 1.727	
	p-value	0.3071	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	61 ( 51.7)	55 ( 47.0)
	Number of censored subjects, n (%)	57 ( 48.3)	62 ( 53.0)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.2 ( 1.1, 1.9)	1.9 ( 1.2, 2.3)
	Median (95% CI)	4.7 ( 2.5, NE )	NE ( 5.6, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	49.03 (39.82, 58.24)	58.74 (49.78, 67.70)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	47.18 (37.96, 56.39)	53.37 (44.25, 62.48)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	46.23 (37.02, 55.45)	53.37 (44.25, 62.48)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	46.23 (37.02, 55.45)	52.00 (42.73, 61.26)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	46.23 (37.02, 55.45)	52.00 (42.73, 61.26)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.281	
	95% CI	0.879, 1.866	
	p-value	0.2029	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.221	
	95% CI	0.848, 1.758	
	p-value	0.2876	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	53 ( 44.9)	44 ( 37.6)
	Number of censored subjects, n (%)	65 ( 55.1)	73 ( 62.4)
Time to Event			
	25%-ile (95% CI)	2.1 ( 1.6, 4.1)	2.8 ( 1.9, 5.8)
	Median (95% CI)	NE ( 8.4, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Time Point Analysis			
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	61.12 (52.22, 70.02)	65.28 (56.58, 73.99)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	55.80 (46.72, 64.89)	62.50 (53.61, 71.38)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	54.90 (45.80, 64.01)	61.55 (52.60, 70.49)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	53.96 (44.82, 63.09)	61.55 (52.60, 70.49)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.96 (44.82, 63.09)	61.55 (52.60, 70.49)
Stratified Analysis			
	Hazard Ratio	1.285	
	95% CI	0.856, 1.931	
	p-value	0.2288	
Unstratified Analysis			
	Hazard Ratio	1.259	
	95% CI	0.844, 1.877	
	p-value	0.2596	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.8544
	< 75 years	49/ 83 ( 59.0)	4.1 ( 2.5, NE )	40/ 74 ( 54.1)	5.1 ( 3.1, NE )	1.16 ( 0.76, 1.76)	0.4998	
	>= 75 years	15/ 35 ( 42.9)	NE ( 3.8, NE )	16/ 43 ( 37.2)	NE ( 4.7, NE )	1.23 ( 0.61, 2.49)	0.5679	
	Gender							0.9542
	male	40/ 84 ( 47.6)	NE ( 3.0, NE )	34/ 81 ( 42.0)	NE ( 6.3, NE )	1.22 ( 0.77, 1.92)	0.4001	
	female	24/ 34 ( 70.6)	2.7 ( 1.2, 5.4)	22/ 36 ( 61.1)	3.9 ( 2.0, NE )	1.21 ( 0.68, 2.15)	0.5362	
	B-Symptom Fever							0.2280
	yes	1/ 4 ( 25.0)	NE ( 1.1, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.0 ( 1.0, NE )	0.38 ( 0.05, 3.13)	0.3510	
	no	63/114 ( 55.3)	5.6 ( 2.8, NE )	50/108 ( 46.3)	NE ( 4.7, NE )	1.29 ( 0.89, 1.87)	0.1767	
	B-Symptom Night Sweat							0.1468
	yes	40/ 56 ( 71.4)	2.5 ( 1.9, 5.6)	29/ 54 ( 53.7)	4.9 ( 2.8, NE )	1.53 ( 0.95, 2.47)	0.0819	
	no	24/ 62 ( 38.7)	NE ( 7.8, NE )	27/ 63 ( 42.9)	NE ( 4.1, NE )	0.91 ( 0.52, 1.58)	0.7368	
	B-Symptom Weight Loss							0.0858
	yes	8/ 17 ( 47.1)	NE ( 1.1, NE )	16/ 25 ( 64.0)	3.1 ( 1.1, NE )	0.63 ( 0.27, 1.48)	0.2730	
	no	56/101 ( 55.4)	5.4 ( 2.8, NE )	40/ 92 ( 43.5)	NE ( 4.7, NE )	1.44 ( 0.96, 2.16)	0.0789	
	Race Group 2							0.6614
	white	60/108 ( 55.6)	5.6 ( 2.8, NE )	52/108 ( 48.1)	NE ( 3.8, NE )	1.21 ( 0.84, 1.76)	0.3083	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	2.1 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 2.9, NE )	2.27 ( 0.19, 26.5)	0.5019	
	TLS risk category							0.0810
	low	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 2.9, NE )	8/ 12 ( 66.7)	3.0 ( 1.7, 3.8)	0.38 ( 0.11, 1.30)	0.1118	
	medium	34/ 70 ( 48.6)	NE ( 3.8, NE )	34/ 75 ( 45.3)	NE ( 4.9, NE )	1.10 ( 0.69, 1.78)	0.6839	
	high	26/ 38 ( 68.4)	2.8 ( 1.5, 7.8)	14/ 30 ( 46.7)	NE ( 2.7, NE )	1.88 ( 0.98, 3.60)	0.0537	
	CIRS-Score							0.5768
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 2.9, NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE ( NE , NE )	1.62 ( 0.49, 5.33)	0.4199	
	> 6	58/102 ( 56.9)	5.4 ( 2.6, NE )	51/ 99 ( 51.5)	6.3 ( 3.6, NE )	1.14 ( 0.78, 1.66)	0.4944	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.8749
	< 70 mL/min	33/ 66 ( 50.0)	12.2 ( 2.9, NE )	28/ 62 ( 45.2)	NE ( 3.8, NE )	1.16 ( 0.70, 1.91)	0.5675	
	>= 70 mL/min	31/ 52 ( 59.6)	3.7 ( 2.0, NE )	27/ 52 ( 51.9)	6.6 ( 2.9, NE )	1.24 ( 0.74, 2.08)	0.4138	
	IGVH mutational status							0.9182
	mutated	3/ 4 ( 75.0)	4.7 ( 1.4, NE )	3/ 5 ( 60.0)	3.1 ( 1.1, NE )	1.06 ( 0.21, 5.29)	0.9449	
	unmutated	59/111 ( 53.2)	6.5 ( 2.9, NE )	53/112 ( 47.3)	NE ( 4.1, NE )	1.20 ( 0.83, 1.74)	0.3342	
	TP53 mutation status							0.7521
	mutated	11/ 19 ( 57.9)	5.6 ( 1.9, NE )	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	1.36 ( 0.55, 3.38)	0.5081	
	unmutated	52/ 98 ( 53.1)	6.5 ( 2.9, NE )	48/ 99 ( 48.5)	NE ( 3.9, NE )	1.16 ( 0.78, 1.72)	0.4648	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
	Del (17p)	8/ 14 ( 57.1)	7.5 ( 1.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 3.0, NE )	1.35 (0.44, 4.12)	0.6013	0.8419
	Del (11q)	13/ 26 ( 50.0)	12.2 ( 2.8, NE )	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.9, NE )	1.01 (0.47, 2.19)	0.9691	
	Trisomy 12	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 2.1, NE )	13/ 24 ( 54.2)	5.5 ( 3.1, NE )	0.90 (0.41, 1.97)	0.7840	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 31 ( 64.5)	2.8 ( 1.2, 8.4)	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.2, NE )	1.62 (0.74, 3.57)	0.2205	
Del (13q)	10/ 21 ( 47.6)	NE ( 2.5, NE )	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 3.1, NE )	1.08 (0.49, 2.38)	0.8477		
Serum beta2-microglobulin	Serum beta2-microglobulin							
	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	NE ( 2.6, NE )	19/ 37 ( 51.4)	6.6 ( 2.8, NE )	0.95 (0.49, 1.85)	0.8702	0.3095
> 3.5 mg/L	46/ 79 ( 58.2)	4.1 ( 2.3, NE )	35/ 77 ( 45.5)	NE ( 3.8, NE )	1.44 (0.92, 2.23)	0.1045		
ECOG Performance Status	ECOG Performance Status							
	0	23/ 53 ( 43.4)	NE ( 5.2, NE )	26/ 52 ( 50.0)	6.6 ( 3.1, NE )	0.82 (0.47, 1.43)	0.4758	0.1935
	1	28/ 47 ( 59.6)	2.9 ( 2.0, NE )	23/ 54 ( 42.6)	NE ( 4.7, NE )	1.65 (0.95, 2.86)	0.0734	
	>=2	13/ 18 ( 72.2)	3.0 ( 1.3, 30.3)	7/ 11 ( 63.6)	3.1 ( 1.2, NE )	1.22 (0.48, 3.06)	0.6719	
Binet Stage	Binet Stage							
	Stage A	12/ 26 ( 46.2)	NE ( 2.9, NE )	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 2.9, NE )	1.48 (0.58, 3.75)	0.4169	0.8524
	Stage B	32/ 49 ( 65.3)	3.0 ( 1.9, 8.4)	26/ 48 ( 54.2)	4.7 ( 1.2, NE )	1.18 (0.70, 1.98)	0.5254	
	Stage C	20/ 43 ( 46.5)	NE ( 2.8, NE )	23/ 48 ( 47.9)	NE ( 3.9, NE )	1.11 (0.61, 2.01)	0.7408	
Region	Region							
	Australia/New Zealand/Asia	11/ 23 ( 47.8)	NE ( 2.1, NE )	7/ 20 ( 35.0)	NE ( 3.0, NE )	1.60 (0.62, 4.14)	0.3262	0.6967
	Central and Eastern Europe	25/ 37 ( 67.6)	2.9 ( 1.6, 7.1)	20/ 37 ( 54.1)	6.3 ( 2.8, NE )	1.57 (0.87, 2.83)	0.1300	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.3, NE )	4/ 7 ( 57.1)	11.3 ( 1.2, NE )	0.86 (0.22, 3.46)	0.8357	
	US/Canada/Central America	7/ 11 ( 63.6)	3.0 ( 2.0, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	1.32 (0.42, 4.16)	0.6378	
Western Europe	17/ 39 ( 43.6)	NE ( 5.2, NE )	20/ 43 ( 46.5)	NE ( 3.6, NE )	0.86 (0.45, 1.64)	0.6306		
Time from first diagnosis to randomisation	Time from first diagnosis to randomisation							
	< 3 years	41/ 68 ( 60.3)	5.2 ( 2.1, 30.3)	39/ 75 ( 52.0)	5.1 ( 3.8, NE )	1.25 (0.81, 1.94)	0.3217	0.5168
	>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 3.0, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 1.9, NE )	0.88 (0.41, 1.90)	0.7509	
	>= 6 years	7/ 14 ( 50.0)	3.8 ( 2.1, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.6, NE )	1.91 (0.64, 5.70)	0.2327	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GClb (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	42/ 83 ( 50.6)	6.7 ( 2.3, NE )	31/ 74 ( 41.9)	NE ( 6.2, NE )	1.34 (0.84, 2.14)	0.2103	0.5694
>= 75 years	19/ 35 ( 54.3)	3.9 ( 1.9, NE )	24/ 43 ( 55.8)	7.8 ( 2.0, NE )	1.10 (0.60, 2.01)	0.7580		
Gender	male	40/ 84 ( 47.6)	14.1 ( 3.2, NE )	37/ 81 ( 45.7)	NE ( 4.9, NE )	1.15 (0.73, 1.79)	0.5492	0.5702
	female	21/ 34 ( 61.8)	2.7 ( 1.2, NE )	18/ 36 ( 50.0)	21.9 ( 2.0, NE )	1.44 (0.77, 2.70)	0.2613	
B-Symptom Fever	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	6/ 9 ( 66.7)	4.0 ( 2.0, NE )	NE	NE	0.9761
	no	61/114 ( 53.5)	4.7 ( 2.3, NE )	49/108 ( 45.4)	NE ( 6.2, NE )	1.32 (0.91, 1.93)	0.1442	
B-Symptom Night Sweat	yes	31/ 56 ( 55.4)	3.3 ( 2.2, NE )	26/ 54 ( 48.1)	21.9 ( 2.8, NE )	1.29 (0.77, 2.18)	0.3388	0.7387
	no	30/ 62 ( 48.4)	14.1 ( 2.3, NE )	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 4.0, NE )	1.15 (0.69, 1.92)	0.5854	
B-Symptom Weight Loss	yes	10/ 17 ( 58.8)	3.7 ( 2.2, NE )	16/ 25 ( 64.0)	4.0 ( 2.0, 21.9)	0.81 (0.37, 1.79)	0.6038	0.2790
	no	51/101 ( 50.5)	6.7 ( 2.3, NE )	39/ 92 ( 42.4)	NE ( 8.1, NE )	1.37 (0.91, 2.09)	0.1356	
Race Group 2	white	58/108 ( 53.7)	4.7 ( 2.3, NE )	50/108 ( 46.3)	NE ( 6.2, NE )	1.32 (0.90, 1.93)	0.1524	0.9814
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.9 ( 1.2, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
TLS risk category	low	5/ 10 ( 50.0)	1.9 ( 1.1, NE )	7/ 12 ( 58.3)	16.3 ( 1.1, NE )	1.09 (0.34, 3.47)	0.8704	0.8500
	medium	37/ 70 ( 52.9)	5.8 ( 2.3, NE )	32/ 75 ( 42.7)	NE ( 4.0, NE )	1.34 (0.83, 2.15)	0.2254	
	high	19/ 38 ( 50.0)	6.7 ( 1.5, NE )	16/ 30 ( 53.3)	7.6 ( 2.0, NE )	1.08 (0.55, 2.09)	0.8402	
CIRS-Score	<= 6	7/ 16 ( 43.8)	NE ( 1.6, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 8.2, NE )	1.78 (0.60, 5.30)	0.3069	0.4389
	> 6	54/102 ( 52.9)	4.7 ( 2.5, NE )	49/ 99 ( 49.5)	21.9 ( 4.0, NE )	1.14 (0.78, 1.68)	0.5088	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	33/ 66 ( 50.0)	6.7 ( 3.0, NE )	29/ 62 ( 46.8)	NE ( 2.8, NE )	1.13 (0.69, 1.86)	0.6288	0.6922
	>= 70 mL/min	28/ 52 ( 53.8)	3.7 ( 1.9, NE )	25/ 52 ( 48.1)	21.9 ( 4.9, NE )	1.30 (0.75, 2.22)	0.3510	
IGVH mutational status	mutated	3/ 4 ( 75.0)	2.3 ( 2.3, NE )	3/ 5 ( 60.0)	1.4 ( 1.1, NE )	0.82 (0.16, 4.16)	0.7395	0.7966
	unmutated	56/111 ( 50.5)	6.7 ( 2.6, NE )	52/112 ( 46.4)	NE ( 6.2, NE )	1.22 (0.84, 1.78)	0.3098	
TP53 mutation status	mutated	14/ 19 ( 73.7)	2.3 ( 1.2, 3.2)	5/ 18 ( 27.8)	NE ( 8.1, NE )	4.15 (1.47, 11.7)	0.0036	0.0121
	unmutated	47/ 98 ( 48.0)	NE ( 3.3, NE )	50/ 99 ( 50.5)	21.9 ( 3.0, NE )	1.00 (0.67, 1.49)	0.9851	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GClb (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3648
	Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	2.3 ( 1.2, 3.7)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.4, NE )	2.76 (0.93, 8.17)	0.0539	
	Del (11q)	14/ 26 ( 53.8)	5.8 ( 1.6, NE )	14/ 28 ( 50.0)	8.2 ( 4.0, NE )	1.19 (0.57, 2.51)	0.6480	
	Trisomy 12	10/ 25 ( 40.0)	NE ( 2.0, NE )	9/ 24 ( 37.5)	NE ( 3.0, NE )	1.14 (0.46, 2.81)	0.7770	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	15/ 31 ( 48.4)	14.1 ( 2.2, NE )	13/ 20 ( 65.0)	3.4 ( 1.1, NE )	0.71 (0.34, 1.48)	0.3641	
	Del (13q)	11/ 21 ( 52.4)	3.2 ( 1.3, NE )	14/ 33 ( 42.4)	NE ( 2.5, NE )	1.49 (0.68, 3.30)	0.3154	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	16/ 33 ( 48.5)	10.2 ( 3.0, NE )	17/ 37 ( 45.9)	NE ( 4.0, NE )	1.16 (0.59, 2.30)	0.6681	0.8415
	> 3.5 mg/L	42/ 79 ( 53.2)	3.9 ( 2.0, NE )	36/ 77 ( 46.8)	NE ( 2.5, NE )	1.26 (0.80, 1.96)	0.3177	
ECOG Performance Status	0	21/ 53 ( 39.6)	NE ( 6.7, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE (10.7, NE )	1.07 (0.58, 1.97)	0.8401	0.7587
	1	30/ 47 ( 63.8)	2.3 ( 1.6, 4.7)	29/ 54 ( 53.7)	7.8 ( 2.0, NE )	1.42 (0.85, 2.36)	0.1787	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	4.7 ( 1.1, NE )	6/ 11 ( 54.5)	5.6 ( 1.4, NE )	1.09 (0.39, 3.00)	0.8743	
	Binet Stage							
Binet Stage	Stage A	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 3.0, NE )	6/ 21 ( 28.6)	NE (21.9, NE )	1.59 (0.58, 4.30)	0.3602	0.3047
	Stage B	23/ 49 ( 46.9)	NE ( 2.3, NE )	25/ 48 ( 52.1)	7.6 ( 2.0, NE )	0.91 (0.52, 1.61)	0.7379	
	Stage C	27/ 43 ( 62.8)	2.3 ( 1.5, 6.7)	24/ 48 ( 50.0)	10.7 ( 2.8, NE )	1.67 (0.96, 2.90)	0.0661	
Region	Australia/New Zealand/Asia	15/ 23 ( 65.2)	1.9 ( 1.5, NE )	10/ 20 ( 50.0)	NE ( 4.0, NE )	1.77 (0.79, 3.96)	0.1650	0.3039
	Central and Eastern Europe	22/ 37 ( 59.5)	3.3 ( 1.9, NE )	16/ 37 ( 43.2)	NE ( 2.3, NE )	1.70 (0.89, 3.24)	0.1032	
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	8.9 ( 1.0, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.3, NE )	1.52 (0.36, 6.48)	0.5639	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 2.0, NE )	5/ 10 ( 50.0)	NE ( 2.0, NE )	1.00 (0.29, 3.44)	0.9940	
	Western Europe	14/ 39 ( 35.9)	NE ( 6.7, NE )	21/ 43 ( 48.8)	NE ( 2.0, NE )	0.70 (0.36, 1.38)	0.2973	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	35/ 68 ( 51.5)	10.2 ( 2.9, NE )	35/ 75 ( 46.7)	NE ( 4.0, NE )	1.17 (0.73, 1.86)	0.5204	0.6642
	>=3 and <6 years	18/ 36 ( 50.0)	4.7 ( 1.6, NE )	13/ 24 ( 54.2)	8.2 ( 1.5, NE )	1.03 (0.50, 2.10)	0.9577	
	>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)	3.7 ( 1.5, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 3.0, NE )	1.81 (0.65, 5.00)	0.2464	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.4829
	< 75 years	37/ 83 ( 44.6)	NE ( 8.4, NE )	25/ 74 ( 33.8)	NE ( NE , NE )	1.43 (0.86, 2.37)	0.1662	
	>= 75 years	16/ 35 ( 45.7)	NE ( 3.9, NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 5.6, NE )	1.05 (0.54, 2.04)	0.9067	
	Gender							0.3477
	male	37/ 84 ( 44.0)	NE ( 8.4, NE )	26/ 81 ( 32.1)	NE ( NE , NE )	1.46 (0.88, 2.41)	0.1398	
	female	16/ 34 ( 47.1)	NE ( 2.9, NE )	18/ 36 ( 50.0)	12.1 ( 2.8, NE )	1.00 (0.51, 1.96)	0.9910	
	B-Symptom Fever							0.9808
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE ( 4.0, NE )	NE	NE	
	no	53/114 ( 46.5)	NE ( 7.8, NE )	42/108 ( 38.9)	NE ( NE , NE )	1.25 (0.83, 1.88)	0.2795	
	B-Symptom Night Sweat							0.5302
	yes	29/ 56 ( 51.8)	9.4 ( 4.1, NE )	22/ 54 ( 40.7)	NE ( 5.6, NE )	1.41 (0.81, 2.46)	0.2214	
	no	24/ 62 ( 38.7)	NE (10.1, NE )	22/ 63 ( 34.9)	NE ( NE , NE )	1.10 (0.62, 1.97)	0.7333	
	B-Symptom Weight Loss							0.6600
	yes	10/ 17 ( 58.8)	9.4 ( 2.9, NE )	12/ 25 ( 48.0)	NE ( 2.3, NE )	1.06 (0.46, 2.45)	0.8974	
	no	43/101 ( 42.6)	NE ( 8.4, NE )	32/ 92 ( 34.8)	NE ( NE , NE )	1.34 (0.85, 2.12)	0.2053	
	Race Group 2							0.9835
	white	50/108 ( 46.3)	NE ( 7.8, NE )	40/108 ( 37.0)	NE ( NE , NE )	1.33 (0.88, 2.02)	0.1754	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	3.3 ( 2.1, NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.7552
	low	5/ 10 ( 50.0)	5.6 ( 3.9, NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 2.0, NE )	1.53 (0.41, 5.72)	0.5217	
	medium	33/ 70 ( 47.1)	NE ( 5.8, NE )	28/ 75 ( 37.3)	NE ( NE , NE )	1.39 (0.84, 2.30)	0.1974	
	high	15/ 38 ( 39.5)	NE ( 8.5, NE )	12/ 30 ( 40.0)	NE ( 5.6, NE )	1.01 (0.47, 2.16)	0.9832	
	CIRS-Score							0.8947
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 5.6, NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 6.7, NE )	1.36 (0.44, 4.22)	0.5938	
	> 6	47/102 ( 46.1)	NE ( 7.8, NE )	38/ 99 ( 38.4)	NE ( NE , NE )	1.24 (0.81, 1.90)	0.3326	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7694
	< 70 mL/min	28/ 66 ( 42.4)	NE ( 8.5, NE )	23/ 62 ( 37.1)	NE ( NE , NE )	1.20 (0.69, 2.08)	0.5233	
	>= 70 mL/min	25/ 52 ( 48.1)	NE ( 2.8, NE )	20/ 52 ( 38.5)	NE ( 5.8, NE )	1.36 (0.75, 2.44)	0.3154	
	IGVH mutational status							0.9541
	mutated	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 2.3, NE )	2/ 5 ( 40.0)	NE ( 1.4, NE )	1.14 (0.16, 8.10)	0.8985	
	unmutated	49/111 ( 44.1)	NE ( 8.4, NE )	42/112 ( 37.5)	NE ( NE , NE )	1.25 (0.83, 1.89)	0.2900	
	TP53 mutation status							0.4719
	mutated	11/ 19 ( 57.9)	7.8 ( 2.3, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 4.7, NE )	1.75 (0.68, 4.54)	0.2358	
	unmutated	41/ 98 ( 41.8)	NE (10.1, NE )	37/ 99 ( 37.4)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.74, 1.81)	0.5200	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Improvement - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.7831
	Del (17p)	11/ 14 ( 78.6)	3.4 ( 1.9, 10.1)	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 1.9, NE )	2.29 ( 0.78, 6.73)	0.1179	
	Del (11q)	9/ 26 ( 34.6)	NE ( 22.3, NE )	9/ 28 ( 32.1)	NE ( NE , NE )	1.09 ( 0.43, 2.76)	0.8617	
	Trisomy 12	11/ 25 ( 44.0)	NE ( 2.1, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE ( 9.5, NE )	1.47 ( 0.59, 3.65)	0.4061	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	14/ 31 ( 45.2)	NE ( 4.5, NE )	9/ 20 ( 45.0)	NE ( 1.9, NE )	0.94 ( 0.41, 2.18)	0.8903	
	Del (13q)	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 4.5, NE )	13/ 33 ( 39.4)	NE ( 4.7, NE )	1.06 ( 0.44, 2.56)	0.8941	
	Serum beta2-microglobulin							0.6639
	<= 3.5 mg/L	12/ 33 ( 36.4)	NE ( 9.4, NE )	13/ 37 ( 35.1)	NE (12.1, NE )	1.09 ( 0.50, 2.40)	0.8294	
	> 3.5 mg/L	38/ 79 ( 48.1)	NE ( 5.6, NE )	29/ 77 ( 37.7)	NE ( NE , NE )	1.34 ( 0.83, 2.17)	0.2348	
	ECOG Performance Status							0.4944
	0	20/ 53 ( 37.7)	NE ( 8.4, NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE ( NE , NE )	1.12 ( 0.59, 2.12)	0.7296	
	1	25/ 47 ( 53.2)	9.4 ( 4.5, NE )	20/ 54 ( 37.0)	NE ( 9.5, NE )	1.60 ( 0.89, 2.88)	0.1168	
	>=2	8/ 18 ( 44.4)	NE ( 2.0, NE )	6/ 11 ( 54.5)	5.6 ( 2.3, NE )	0.80 ( 0.28, 2.33)	0.6831	
	Binet Stage							0.8726
	Stage A	10/ 26 ( 38.5)	NE ( 9.4, NE )	7/ 21 ( 33.3)	NE ( 5.6, NE )	1.15 ( 0.44, 3.03)	0.7761	
	Stage B	24/ 49 ( 49.0)	22.3 ( 2.8, NE )	18/ 48 ( 37.5)	NE (10.5, NE )	1.42 ( 0.77, 2.62)	0.2608	
	Stage C	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 4.5, NE )	19/ 48 ( 39.6)	NE ( 6.7, NE )	1.16 ( 0.61, 2.18)	0.6534	
	Region							0.2589
	Australia/New Zealand/Asia	13/ 23 ( 56.5)	7.1 ( 2.3, NE )	8/ 20 ( 40.0)	NE ( 5.8, NE )	1.77 ( 0.73, 4.29)	0.1987	
	Central and Eastern Europe	17/ 37 ( 45.9)	NE ( 4.5, NE )	12/ 37 ( 32.4)	NE ( NE , NE )	1.60 ( 0.76, 3.34)	0.2089	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	NE ( 1.1, NE )	3/ 7 ( 42.9)	NE ( 2.5, NE )	1.13 ( 0.25, 5.07)	0.8912	
	US/Canada/Central America	6/ 11 ( 54.5)	10.1 ( 2.0, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE (10.5, NE )	3.40 ( 0.69, 16.9)	0.1115	
	Western Europe	13/ 39 ( 33.3)	NE ( NE , NE )	19/ 43 ( 44.2)	NE ( 2.8, NE )	0.69 ( 0.34, 1.40)	0.2917	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.4289
	< 3 years	32/ 68 ( 47.1)	NE ( 4.5, NE )	29/ 75 ( 38.7)	NE (12.1, NE )	1.28 ( 0.77, 2.11)	0.3411	
	>=3 and <6 years	15/ 36 ( 41.7)	NE ( 5.6, NE )	11/ 24 ( 45.8)	NE ( 3.7, NE )	0.88 ( 0.40, 1.92)	0.7449	
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 4.5, NE )	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	2.33 ( 0.66, 8.28)	0.1766	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Module Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	18 ( 15.3)	19 ( 16.2)
	Number of censored subjects, n (%)	100 ( 84.7)	98 ( 83.8)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	44.2 (40.2, NE )	NE (34.7, NE )
	Median (95% CI)	NE (44.2, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	90.38 (84.98, 95.79)	85.23 (78.75, 91.72)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	88.56 (82.70, 94.42)	84.35 (77.70, 90.99)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	88.56 (82.70, 94.42)	84.35 (77.70, 90.99)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	87.55 (81.43, 93.67)	84.35 (77.70, 90.99)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	85.44 (78.81, 92.07)	84.35 (77.70, 90.99)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.901	
	95% CI	0.466, 1.742	
	p-value	0.7564	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.858	
	95% CI	0.449, 1.639	
	p-value	0.6425	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Interference Score	Number of subjects with events, n (%)	43 ( 36.4)	44 ( 37.6)
	Number of censored subjects, n (%)	75 ( 63.6)	73 ( 62.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	10.3 ( 3.7, 26.4)	4.0 ( 2.7, 18.3)
	Median (95% CI)	44.2 (41.3, NE )	41.7 (34.3, NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (44.2, NE )	NE (41.7, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	79.99 (72.66, 87.31)	73.99 (65.98, 82.01)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	74.54 (66.53, 82.56)	71.23 (62.92, 79.53)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	68.98 (60.42, 77.55)	67.94 (59.22, 76.65)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	67.98 (59.32, 76.64)	64.52 (55.42, 73.61)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	64.92 (55.98, 73.86)	61.37 (51.72, 71.01)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.872	
	95% CI	0.564, 1.349	
	p-value	0.5475	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.869	
	95% CI	0.570, 1.325	
	p-value	0.5117	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score		VEN+G (N=118)	GC1b (N=117)
Mean Core Symptom Severity Score	Number of subjects with events, n (%)	33 ( 28.0)	28 ( 23.9)
	Number of censored subjects, n (%)	85 ( 72.0)	89 ( 76.1)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	26.7 (12.1, NE )	34.7 ( 7.1, NE )
	Median (95% CI)	44.2 (42.1, NE )	NE ( NE , NE )
	75%-ile (95% CI)	NE (44.2, NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	85.36 (78.93, 91.80)	82.66 (75.75, 89.58)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	82.70 (75.79, 89.60)	81.76 (74.70, 88.82)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	77.26 (69.56, 84.96)	81.76 (74.70, 88.82)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	75.35 (67.40, 83.30)	78.12 (70.26, 85.99)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	74.35 (66.26, 82.43)	76.50 (68.18, 84.82)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.085	
	95% CI	0.642, 1.832	
	p-value	0.7605	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.034	
	95% CI	0.624, 1.715	
	p-value	0.8944	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDA5I Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDA5I-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Age							0.2594
	< 75 years	12/ 83 ( 14.5)	NE (44.2, NE )	8/ 74 ( 10.8)	NE ( NE , NE )	1.23 (0.50, 3.03)	0.6493	
	>= 75 years	6/ 35 ( 17.1)	NE ( NE , NE )	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	0.58 (0.22, 1.59)	0.2856	
	Gender							0.1469
	male	13/ 84 ( 15.5)	44.2 ( NE , NE )	10/ 81 ( 12.3)	NE ( NE , NE )	1.26 (0.55, 2.90)	0.5843	
	female	5/ 34 ( 14.7)	NE ( NE , NE )	9/ 36 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.47 (0.16, 1.43)	0.1738	
	B-Symptom Fever							0.9999
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	18/114 ( 15.8)	NE (44.2, NE )	19/108 ( 17.6)	NE ( NE , NE )	0.80 (0.42, 1.53)	0.5027	
	B-Symptom Night Sweat							0.8792
	yes	8/ 56 ( 14.3)	44.2 (44.2, NE )	8/ 54 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	0.90 (0.34, 2.42)	0.8409	
	no	10/ 62 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	11/ 63 ( 17.5)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.35, 1.97)	0.6817	
	B-Symptom Weight Loss							0.5063
	yes	2/ 17 ( 11.8)	NE ( NE , NE )	5/ 25 ( 20.0)	NE (34.7, NE )	0.46 (0.09, 2.41)	0.3483	
	no	16/101 ( 15.8)	NE (44.2, NE )	14/ 92 ( 15.2)	NE ( NE , NE )	0.97 (0.47, 2.00)	0.9445	
	Race Group 2							1.0000
	white	17/108 ( 15.7)	NE (44.2, NE )	16/108 ( 14.8)	NE ( NE , NE )	0.99 (0.50, 1.97)	0.9865	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.2214
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE ( 5.0, NE )	1/ 12 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	4.14 (0.43, 39.8)	0.1819	
	medium	11/ 70 ( 15.7)	NE (44.2, NE )	12/ 75 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	0.88 (0.38, 2.00)	0.7520	
	high	4/ 38 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	6/ 30 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.44 (0.12, 1.60)	0.2024	
	CIRS-Score							0.1850
	<= 6	2/ 16 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE ( 7.7, NE )	0.38 (0.08, 1.87)	0.2138	
	> 6	16/102 ( 15.7)	NE (44.2, NE )	13/ 99 ( 13.1)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.52, 2.24)	0.8458	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.6108
	< 70 mL/min	9/ 66 ( 13.6)	NE (44.2, NE )	10/ 62 ( 16.1)	NE ( NE , NE )	0.76 (0.31, 1.89)	0.5573	
	>= 70 mL/min	9/ 52 ( 17.3)	NE ( NE , NE )	8/ 52 ( 15.4)	NE ( NE , NE )	1.01 (0.39, 2.63)	0.9848	
	IGVH mutational status							0.9999
	mutated	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 5 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	unmutated	17/111 ( 15.3)	NE (44.2, NE )	19/112 ( 17.0)	NE ( NE , NE )	0.81 (0.42, 1.56)	0.5273	
	TP53 mutation status							0.9725
	mutated	2/ 19 ( 10.5)	NE ( NE , NE )	2/ 18 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	0.86 (0.12, 6.11)	0.8802	
	unmutated	16/ 98 ( 16.3)	NE (44.2, NE )	17/ 99 ( 17.2)	NE ( NE , NE )	0.86 (0.43, 1.71)	0.6746	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Module Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.7783
	Del (17p)	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3/ 12 ( 25.0)	NE ( 3.5, NE )	0.47 (0.08, 2.81)	0.3953	
	Del (11q)	6/ 26 ( 23.1)	44.2 ( NE , NE )	5/ 28 ( 17.9)	NE ( NE , NE )	0.95 (0.27, 3.34)	0.9379	
	Trisomy 12	4/ 25 ( 16.0)	NE ( NE , NE )	4/ 24 ( 16.7)	NE (34.7, NE )	0.74 (0.18, 3.01)	0.6713	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	2/ 31 ( 6.5)	NE ( NE , NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	0.43 (0.07, 2.55)	0.3350	
	Del (13q)	4/ 21 ( 19.0)	NE ( NE , NE )	4/ 33 ( 12.1)	NE ( NE , NE )	1.40 (0.34, 5.71)	0.6377	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	5/ 33 ( 15.2)	44.2 (44.2, NE )	5/ 37 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.31, 3.75)	0.9042	0.6309
	> 3.5 mg/L	10/ 79 ( 12.7)	NE ( NE , NE )	12/ 77 ( 15.6)	NE ( NE , NE )	0.71 (0.31, 1.66)	0.4296	
ECOG Performance Status	0	6/ 53 ( 11.3)	NE ( NE , NE )	7/ 52 ( 13.5)	NE ( NE , NE )	0.75 (0.25, 2.23)	0.5977	0.9994
	1	8/ 47 ( 17.0)	44.2 ( NE , NE )	12/ 54 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0.74 (0.30, 1.83)	0.5168	
	>=2	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	0/ 11 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
Binet Stage	Stage A	5/ 26 ( 19.2)	44.2 (44.2, NE )	2/ 21 ( 9.5)	NE ( NE , NE )	2.22 (0.43, 11.4)	0.3289	0.4436
	Stage B	5/ 49 ( 10.2)	NE ( NE , NE )	8/ 48 ( 16.7)	NE ( NE , NE )	0.55 (0.18, 1.69)	0.2923	
	Stage C	8/ 43 ( 18.6)	NE ( NE , NE )	9/ 48 ( 18.8)	NE ( NE , NE )	0.90 (0.35, 2.35)	0.8350	
Region	Australia/New Zealand/Asia	0/ 23 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 20 ( 10.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	0.2356
	Central and Eastern Europe	5/ 37 ( 13.5)	NE (44.2, NE )	3/ 37 ( 8.1)	NE ( NE , NE )	1.67 (0.39, 7.08)	0.4830	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	29.3 ( 2.8, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3.35 (0.36, 31.0)	0.2598	
	US/Canada/Central America	4/ 11 ( 36.4)	NE ( 3.7, NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE (34.7, NE )	2.11 (0.38, 11.5)	0.3795	
	Western Europe	5/ 39 ( 12.8)	NE ( NE , NE )	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	0.41 (0.14, 1.17)	0.0849	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	12/ 68 ( 17.6)	44.2 (44.2, NE )	16/ 75 ( 21.3)	NE ( NE , NE )	0.71 (0.34, 1.52)	0.3780	0.3879
	>=3 and <6 years	3/ 36 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	2/ 24 ( 8.3)	NE ( NE , NE )	1.04 (0.17, 6.24)	0.9638	
	>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	1/ 18 ( 5.6)	NE ( NE , NE )	3.59 (0.37, 35.1)	0.2414	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Age							
	< 75 years	31/ 83 ( 37.3)	44.2 (36.9, 44.2)	22/ 74 ( 29.7)	NE (36.0, NE )	1.23 (0.71, 2.13)	0.4530	0.0459
>= 75 years	12/ 35 ( 34.3)	NE (41.3, NE )	22/ 43 ( 51.2)	19.5 ( 7.7, NE )	0.53 (0.26, 1.07)	0.0719		
	Gender							
	male	29/ 84 ( 34.5)	44.2 (41.3, 44.2)	27/ 81 ( 33.3)	41.7 (36.0, NE )	0.96 (0.57, 1.62)	0.8667	0.5599
female	14/ 34 ( 41.2)	NE (12.8, NE )	17/ 36 ( 47.2)	18.3 (16.5, NE )	0.80 (0.39, 1.63)	0.5349		
	B-Symptom Fever							
	yes	2/ 4 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1/ 9 ( 11.1)	NE ( NE , NE )	5.03 (0.45, 55.7)	0.1438	0.0960
no	41/114 ( 36.0)	44.2 (41.3, NE )	43/108 ( 39.8)	41.7 (28.9, NE )	0.78 (0.51, 1.20)	0.2517		
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	20/ 56 ( 35.7)	44.2 (40.2, 44.2)	16/ 54 ( 29.6)	NE ( NE , NE )	1.16 (0.60, 2.24)	0.6654	0.2495
no	23/ 62 ( 37.1)	NE (36.9, NE )	28/ 63 ( 44.4)	36.0 (17.1, NE )	0.71 (0.41, 1.24)	0.2219		
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	8/ 17 ( 47.1)	41.3 ( 2.9, NE )	7/ 25 ( 28.0)	NE ( NE , NE )	1.68 (0.61, 4.69)	0.3130	0.1290
no	35/101 ( 34.7)	44.2 (40.2, NE )	37/ 92 ( 40.2)	41.7 (28.9, NE )	0.74 (0.47, 1.18)	0.2073		
	Race Group 2							
	white	39/108 ( 36.1)	44.2 (41.3, NE )	40/108 ( 37.0)	41.7 (36.0, NE )	0.88 (0.57, 1.38)	0.5825	0.7136
non-white	2/ 3 ( 66.7)	36.9 ( 1.0, 36.9)	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	1.26 (0.11, 14.6)	0.8554		
	TLS risk category							
	low	3/ 10 ( 30.0)	NE (23.7, NE )	6/ 12 ( 50.0)	18.1 ( 3.0, NE )	0.46 (0.11, 1.87)	0.2660	0.2076
medium	30/ 70 ( 42.9)	41.3 (25.1, NE )	27/ 75 ( 36.0)	41.7 (28.9, NE )	1.19 (0.71, 2.00)	0.5170		
	high	10/ 38 ( 26.3)	NE (40.2, NE )	11/ 30 ( 36.7)	NE (17.1, NE )	0.55 (0.23, 1.32)	0.1764	
	CIRS-Score							
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	41.3 ( 7.5, NE )	9/ 18 ( 50.0)	34.1 ( 5.4, NE )	0.85 (0.29, 2.46)	0.7543	0.7262
> 6	37/102 ( 36.3)	44.2 (40.2, NE )	35/ 99 ( 35.4)	NE (36.0, NE )	0.91 (0.57, 1.45)	0.6933		
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
	< 70 mL/min	23/ 66 ( 34.8)	44.2 (41.3, NE )	24/ 62 ( 38.7)	41.7 (26.5, NE )	0.80 (0.44, 1.43)	0.4379	0.6281
>= 70 mL/min	20/ 52 ( 38.5)	NE (25.1, NE )	18/ 52 ( 34.6)	NE (28.9, NE )	0.94 (0.50, 1.79)	0.8630		
	IGVH mutational status							
	mutated	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	2/ 5 ( 40.0)	19.5 ( 1.0, NE )	NE	NE	0.9857
unmutated	43/111 ( 38.7)	44.2 (40.2, NE )	42/112 ( 37.5)	41.7 (34.3, NE )	0.94 (0.61, 1.44)	0.7808		
	TP53 mutation status							
	mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	10/ 18 ( 55.6)	18.3 ( 5.4, NE )	0.40 (0.14, 1.17)	0.0815	0.0940
unmutated	38/ 98 ( 38.8)	44.2 (40.2, NE )	34/ 99 ( 34.3)	41.7 (36.0, NE )	1.03 (0.65, 1.64)	0.9066		

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Interference Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.1398
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE (12.8, NE )	6/ 12 ( 50.0)	18.3 ( 3.0, NE )	0.55 (0.17, 1.84)	0.3280	
	Del (11q)	9/ 26 ( 34.6)	44.2 ( NE , NE )	13/ 28 ( 46.4)	NE ( 2.7, NE )	0.51 (0.21, 1.24)	0.1304	
	Trisomy 12	8/ 25 ( 32.0)	NE (36.9, NE )	8/ 24 ( 33.3)	NE (18.1, NE )	0.73 (0.27, 2.01)	0.5456	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	13/ 31 ( 41.9)	NE ( 8.1, NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE (41.7, NE )	3.56 (1.01, 12.5)	0.0351	
	Del (13q)	8/ 21 ( 38.1)	41.3 (40.2, NE )	13/ 33 ( 39.4)	NE (17.3, NE )	0.80 (0.33, 1.96)	0.6189	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	18/ 33 ( 54.5)	36.9 ( 6.6, 44.2)	14/ 37 ( 37.8)	NE (19.5, NE )	1.45 (0.72, 2.93)	0.2929	0.0832
	> 3.5 mg/L	23/ 79 ( 29.1)	NE ( NE , NE )	28/ 77 ( 36.4)	41.7 (28.9, NE )	0.70 (0.40, 1.21)	0.1951	
ECOG Performance Status	0	18/ 53 ( 34.0)	NE ( NE , NE )	22/ 52 ( 42.3)	41.7 (18.1, NE )	0.73 (0.39, 1.36)	0.3194	0.3147
	1	15/ 47 ( 31.9)	44.2 (41.3, 44.2)	19/ 54 ( 35.2)	NE (26.5, NE )	0.77 (0.39, 1.52)	0.4506	
	>=2	10/ 18 ( 55.6)	26.7 ( 3.7, NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (28.9, NE )	2.01 (0.55, 7.37)	0.2802	
Binet Stage	Stage A	11/ 26 ( 42.3)	44.2 (14.6, 44.2)	8/ 21 ( 38.1)	NE ( 2.0, NE )	1.01 (0.40, 2.54)	0.9733	0.8498
	Stage B	16/ 49 ( 32.7)	NE (40.2, NE )	16/ 48 ( 33.3)	41.7 (28.9, NE )	1.00 (0.50, 2.00)	0.9917	
	Stage C	16/ 43 ( 37.2)	41.3 (26.7, NE )	20/ 48 ( 41.7)	36.0 (19.5, NE )	0.71 (0.36, 1.39)	0.3118	
Region	Australia/New Zealand/Asia	8/ 23 ( 34.8)	NE (25.1, NE )	9/ 20 ( 45.0)	36.0 ( 3.0, NE )	0.65 (0.25, 1.70)	0.3812	0.4774
	Central and Eastern Europe	11/ 37 ( 29.7)	44.2 (40.2, 44.2)	12/ 37 ( 32.4)	NE (34.3, NE )	0.88 (0.39, 2.02)	0.7682	
	Latin America	5/ 8 ( 62.5)	12.9 ( 1.1, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	5.40 (0.63, 46.4)	0.0814	
	US/Canada/Central America	3/ 11 ( 27.3)	NE (26.7, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 2.1, NE )	0.57 (0.13, 2.56)	0.4560	
	Western Europe	16/ 39 ( 41.0)	41.3 (10.3, NE )	18/ 43 ( 41.9)	41.7 (18.3, NE )	0.88 (0.45, 1.73)	0.7095	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	26/ 68 ( 38.2)	44.2 (36.9, NE )	31/ 75 ( 41.3)	NE (18.1, NE )	0.81 (0.48, 1.37)	0.4216	0.5154
	>=3 and <6 years	14/ 36 ( 38.9)	41.3 (25.1, NE )	7/ 24 ( 29.2)	41.7 (41.7, NE )	1.35 (0.54, 3.34)	0.5144	
	>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	NE ( NE , NE )	6/ 18 ( 33.3)	NE (19.5, NE )	0.48 (0.12, 1.96)	0.2957	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Age							0.1920
	< 75 years	21/ 83 ( 25.3)	44.2 (42.1, NE )	12/ 74 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	1.45 (0.71, 2.96)	0.3006	
	>= 75 years	12/ 35 ( 34.3)	NE (26.7, NE )	16/ 43 ( 37.2)	35.9 (26.5, NE )	0.74 (0.35, 1.56)	0.4261	
	Gender							0.6779
	male	24/ 84 ( 28.6)	44.2 (42.1, 44.2)	19/ 81 ( 23.5)	NE ( NE , NE )	1.13 (0.62, 2.07)	0.6841	
	female	9/ 34 ( 26.5)	NE (40.2, NE )	9/ 36 ( 25.0)	NE (35.9, NE )	0.87 (0.34, 2.23)	0.7785	
	B-Symptom Fever							1.0000
	yes	0/ 4 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 9 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	no	33/114 ( 28.9)	44.2 (42.1, NE )	28/108 ( 25.9)	NE (36.0, NE )	0.96 (0.58, 1.59)	0.8700	
	B-Symptom Night Sweat							0.4947
	yes	15/ 56 ( 26.8)	42.1 (42.1, 44.2)	11/ 54 ( 20.4)	NE ( NE , NE )	1.26 (0.58, 2.76)	0.5580	
	no	18/ 62 ( 29.0)	NE ( NE , NE )	17/ 63 ( 27.0)	NE (36.0, NE )	0.93 (0.48, 1.81)	0.8338	
	B-Symptom Weight Loss							0.5933
	yes	5/ 17 ( 29.4)	NE (23.7, NE )	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	1.37 (0.40, 4.75)	0.6159	
	no	28/101 ( 27.7)	44.2 (42.1, NE )	23/ 92 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.97 (0.56, 1.69)	0.9231	
	Race Group 2							1.0000
	white	30/108 ( 27.8)	44.2 (42.1, NE )	25/108 ( 23.1)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.63, 1.84)	0.7766	
	non-white	0/ 3 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	0/ 2 ( 0.0)	NE ( NE , NE )	NE	NE	
	TLS risk category							0.6740
	low	5/ 10 ( 50.0)	23.7 ( 2.9, NE )	5/ 12 ( 41.7)	36.0 ( 2.0, NE )	1.36 (0.39, 4.71)	0.6274	
	medium	21/ 70 ( 30.0)	44.2 (42.1, NE )	17/ 75 ( 22.7)	NE ( NE , NE )	1.21 (0.64, 2.30)	0.5577	
	high	7/ 38 ( 18.4)	NE ( NE , NE )	6/ 30 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	0.78 (0.26, 2.35)	0.6580	
	CIRS-Score							0.7996
	<= 6	6/ 16 ( 37.5)	NE ( 2.9, NE )	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 5.4, NE )	1.06 (0.36, 3.17)	0.9139	
	> 6	27/102 ( 26.5)	44.2 (42.1, NE )	21/ 99 ( 21.2)	NE ( NE , NE )	1.08 (0.61, 1.92)	0.7866	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.7600
	< 70 mL/min	19/ 66 ( 28.8)	NE (44.2, NE )	14/ 62 ( 22.6)	NE (36.0, NE )	1.13 (0.56, 2.27)	0.7257	
	>= 70 mL/min	14/ 52 ( 26.9)	42.1 (42.1, NE )	13/ 52 ( 25.0)	NE ( NE , NE )	0.93 (0.44, 1.99)	0.8519	
	IGHV mutational status							0.9391
	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (20.5, NE )	1/ 5 ( 20.0)	NE ( 1.0, NE )	0.79 (0.05, 13.6)	0.8711	
	unmutated	32/111 ( 28.8)	44.2 (42.1, NE )	27/112 ( 24.1)	NE ( NE , NE )	1.05 (0.63, 1.76)	0.8425	
	TP53 mutation status							0.7980
	mutated	5/ 19 ( 26.3)	NE ( NE , NE )	5/ 18 ( 27.8)	35.9 (26.5, NE )	0.82 (0.24, 2.87)	0.7604	
	unmutated	28/ 98 ( 28.6)	44.2 (42.1, NE )	23/ 99 ( 23.2)	NE ( NE , NE )	1.07 (0.62, 1.87)	0.7984	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=1.21 Point Deterioration - MDASI Subscale Scores - Subgroup analysis  
 MDASI-CLL Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=118)		GC1b (N=117)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Mean Core Symptom Severity Score	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.2670
	Del (17p)	2/ 14 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	4/ 12 ( 33.3)	NE ( 7.1, NE )	0.29 (0.05, 1.60)	0.1303	
	Del (11q)	9/ 26 ( 34.6)	42.1 (42.1, 44.2)	8/ 28 ( 28.6)	NE ( NE , NE )	0.84 (0.30, 2.32)	0.7472	
	Trisomy 12	5/ 25 ( 20.0)	NE ( NE , NE )	5/ 24 ( 20.8)	35.9 (34.7, NE )	0.66 (0.18, 2.34)	0.5127	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	12/ 31 ( 38.7)	NE (16.0, NE )	3/ 20 ( 15.0)	NE ( NE , NE )	3.06 (0.86, 10.9)	0.0686	
	Del (13q)	5/ 21 ( 23.8)	NE (40.2, NE )	8/ 33 ( 24.2)	NE (36.0, NE )	0.82 (0.26, 2.53)	0.7230	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	15/ 33 ( 45.5)	42.1 (17.1, 44.2)	6/ 37 ( 16.2)	NE ( NE , NE )	2.96 (1.14, 7.69)	0.0192	0.0100
	> 3.5 mg/L	16/ 79 ( 20.3)	NE ( NE , NE )	20/ 77 ( 26.0)	NE (36.0, NE )	0.64 (0.33, 1.25)	0.1878	
ECOG Performance Status	0	16/ 53 ( 30.2)	NE (42.1, NE )	10/ 52 ( 19.2)	NE ( NE , NE )	1.40 (0.64, 3.10)	0.3989	0.5801
	1	13/ 47 ( 27.7)	44.2 ( NE , NE )	15/ 54 ( 27.8)	NE (36.0, NE )	0.93 (0.44, 1.96)	0.8412	
	>=2	4/ 18 ( 22.2)	NE ( NE , NE )	3/ 11 ( 27.3)	NE (19.5, NE )	0.64 (0.14, 2.91)	0.5610	
Binet Stage	Stage A	11/ 26 ( 42.3)	42.1 (35.0, 44.2)	3/ 21 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	3.25 (0.89, 11.8)	0.0598	0.1700
	Stage B	11/ 49 ( 22.4)	NE ( NE , NE )	11/ 48 ( 22.9)	NE ( NE , NE )	0.83 (0.36, 1.92)	0.6637	
	Stage C	11/ 43 ( 25.6)	NE ( NE , NE )	14/ 48 ( 29.2)	NE (35.9, NE )	0.74 (0.34, 1.65)	0.4641	
Region	Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	NE ( NE , NE )	4/ 20 ( 20.0)	NE (36.0, NE )	0.76 (0.19, 3.09)	0.7028	0.8229
	Central and Eastern Europe	12/ 37 ( 32.4)	44.2 (40.2, NE )	7/ 37 ( 18.9)	NE (35.9, NE )	1.69 (0.66, 4.32)	0.2668	
	Latin America	2/ 8 ( 25.0)	NE ( 2.8, NE )	1/ 7 ( 14.3)	NE ( NE , NE )	1.82 (0.16, 20.1)	0.6204	
	US/Canada/Central America	2/ 11 ( 18.2)	NE ( NE , NE )	2/ 10 ( 20.0)	NE (34.7, NE )	0.81 (0.11, 5.74)	0.8305	
	Western Europe	13/ 39 ( 33.3)	42.1 (42.1, NE )	14/ 43 ( 32.6)	NE (26.5, NE )	0.88 (0.41, 1.87)	0.7362	
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	20/ 68 ( 29.4)	44.2 (44.2, NE )	20/ 75 ( 26.7)	NE (36.0, NE )	0.92 (0.49, 1.71)	0.7849	0.5741
	>=3 and <6 years	9/ 36 ( 25.0)	NE (42.1, NE )	3/ 24 ( 12.5)	NE ( NE , NE )	2.03 (0.55, 7.52)	0.2770	
	>= 6 years	4/ 14 ( 28.6)	NE (26.7, NE )	5/ 18 ( 27.8)	NE (22.8, NE )	0.94 (0.25, 3.52)	0.9243	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Compliance by Visit - EQ-5D  
 Intent-to-Treat Population

Visit	VEN+G (N=130)		GC1b (N=128)	
	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)	Number of subjects expected to complete	Completed at least 1 question (%)
BASELINE	130	125 ( 96.2)	128	120 ( 93.8)
CYCLE 2 DAY 1	122	116 ( 95.1)	120	115 ( 95.8)
CYCLE 3 DAY 1	120	114 ( 95.0)	118	113 ( 95.8)
CYCLE 4 DAY 1	118	115 ( 97.5)	115	114 ( 99.1)
CYCLE 5 DAY 1	115	108 ( 93.9)	114	109 ( 95.6)
CYCLE 6 DAY 1	112	106 ( 94.6)	111	108 ( 97.3)
CYCLE 7 DAY 1	111	108 ( 97.3)	109	107 ( 98.2)
CYCLE 8 DAY 1	107	104 ( 97.2)	102	98 ( 96.1)
CYCLE 9 DAY 1	105	102 ( 97.1)	101	95 ( 94.1)
CYCLE 10 DAY 1	104	99 ( 95.2)	96	92 ( 95.8)
CYCLE 11 DAY 1	103	100 ( 97.1)	93	84 ( 90.3)
CYCLE 12 DAY 1	105	99 ( 94.3)	91	87 ( 95.6)
FOLLOW UP DAY 28	116	107 ( 92.2)	120	107 ( 89.2)
FOLLOW-UP MONTH 3	117	109 ( 93.2)	109	103 ( 94.5)
FOLLOW-UP MONTH 6	114	105 ( 92.1)	93	88 ( 94.6)
FOLLOW-UP MONTH 9	109	106 ( 97.2)	85	82 ( 96.5)
FOLLOW-UP MONTH 12	106	97 ( 91.5)	77	74 ( 96.1)
FOLLOW-UP MONTH 15	102	97 ( 95.1)	64	62 ( 96.9)
FOLLOW-UP MONTH 18	101	93 ( 92.1)	58	56 ( 96.6)
FOLLOW-UP MONTH 24	96	88 ( 91.7)	54	51 ( 94.4)
FOLLOW-UP MONTH 30	52	43 ( 82.7)	27	23 ( 85.2)
FOLLOW-UP MONTH 36	12	10 ( 83.3)	8	6 ( 75.0)

Patients are considered as still evaluable for an assessment if at the time of the scheduled visit they have not had one of the following events occur: death, disease progression or study discontinuation/completion.

If disease progression has occurred, patient is still evaluable until new Anti-Leukemic Treatment has started.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summaries of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-5L Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)				GClb (N=114)			
		Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Your Own Health State Today	BASELINE	116	58.93 (21.97)			113	65.84 (21.35)		
	CYCLE 2 DAY 1	112	71.74 (19.42)	109	13.03 (26.78)	107	71.18 (18.47)	106	5.63 (17.29)
	CYCLE 3 DAY 1	110	72.45 (20.37)	107	13.82 (24.93)	105	72.43 (17.26)	105	6.26 (19.91)
	CYCLE 4 DAY 1	110	76.68 (17.61)	108	16.81 (23.42)	104	72.81 (20.10)	103	5.86 (22.39)
	CYCLE 5 DAY 1	106	76.84 (17.86)	103	17.40 (23.10)	100	71.85 (22.11)	99	5.84 (21.22)
	CYCLE 6 DAY 1	104	77.27 (18.54)	101	17.46 (23.53)	99	75.54 (19.20)	98	9.08 (18.30)
	CYCLE 7 DAY 1	104	76.63 (18.81)	101	16.46 (26.06)	100	74.58 (20.49)	99	7.97 (21.92)
	CYCLE 8 DAY 1	101	78.08 (17.55)	99	17.59 (23.38)	90	72.26 (23.56)	89	5.06 (25.66)
	CYCLE 9 DAY 1	98	78.29 (19.01)	95	16.57 (24.63)	89	76.22 (18.33)	88	9.26 (21.98)
	CYCLE 10 DAY 1	99	77.93 (19.95)	96	17.38 (25.25)	86	77.88 (15.75)	85	9.41 (22.11)
	CYCLE 11 DAY 1	99	79.33 (18.06)	96	18.61 (24.26)	79	77.84 (15.81)	78	9.63 (20.73)
	CYCLE 12 DAY 1	98	78.96 (16.77)	95	17.38 (24.67)	82	77.73 (19.53)	81	9.49 (24.38)
	FOLLOW UP DAY 28	104	80.23 (16.95)	102	20.25 (24.63)	98	76.82 (16.61)	97	9.74 (19.96)
	FOLLOW-UP MONTH 3	106	78.33 (18.58)	103	18.09 (24.91)	97	78.39 (16.92)	96	10.72 (23.69)
	FOLLOW-UP MONTH 6	103	77.02 (19.39)	102	16.95 (24.65)	85	75.57 (19.65)	84	10.64 (22.12)
	FOLLOW-UP MONTH 9	101	77.00 (20.21)	98	17.99 (24.97)	79	77.34 (19.36)	78	10.57 (21.80)
	FOLLOW-UP MONTH 12	92	76.99 (19.85)	90	17.96 (26.87)	70	78.97 (18.39)	69	11.51 (22.02)
	FOLLOW-UP MONTH 15	95	76.00 (20.68)	92	17.49 (26.68)	59	78.58 (16.23)	58	11.40 (22.19)
	FOLLOW-UP MONTH 18	89	78.50 (18.75)	87	20.34 (24.39)	56	78.30 (16.80)	55	10.89 (23.12)
	FOLLOW-UP MONTH 24	86	76.64 (20.22)	83	19.10 (26.15)	49	73.82 (21.65)	48	7.73 (28.50)
	FOLLOW-UP MONTH 30	43	76.19 (17.20)	42	18.38 (26.40)	21	72.48 (22.35)	21	-0.33 (21.90)
	FOLLOW-UP MONTH 36	9	66.11 (19.49)	9	18.33 (28.96)	6	64.83 (23.98)	6	-1.00 (22.78)

N=Number of patients in the analysis; SD=Standard deviation  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Visit	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)		
		N	N_MISS	LSMean (SE)	N				N_MISS	LSMean (SE)
Your Own Health State Today	CYCLE 2 DAY 1			11.74 ( 1.71)		9.22 ( 1.76)	2.53 (-1.99, 7.04)	0.272	0.14 (-0.13, 0.41)	
	CYCLE 3 DAY 1			12.25 ( 1.76)		10.20 ( 1.81)	2.05 (-2.62, 6.72)	0.388	0.11 (-0.16, 0.38)	
	CYCLE 4 DAY 1			16.16 ( 1.77)		9.92 ( 1.83)	6.24 ( 1.51,10.97)	0.010	0.34 ( 0.06, 0.61)	
	CYCLE 5 DAY 1			15.70 ( 1.86)		9.48 ( 1.91)	6.22 ( 1.24,11.20)	0.015	0.33 ( 0.05, 0.60)	
	CYCLE 6 DAY 1			16.01 ( 1.71)		12.20 ( 1.76)	3.81 (-0.74, 8.35)	0.100	0.22 (-0.06, 0.50)	
	CYCLE 7 DAY 1			14.93 ( 1.93)		10.89 ( 1.98)	4.04 (-1.14, 9.22)	0.125	0.21 (-0.07, 0.48)	
	CYCLE 8 DAY 1			16.82 ( 1.96)		9.12 ( 2.03)	7.70 ( 2.41,12.99)	0.005	0.40 ( 0.11, 0.69)	
	CYCLE 9 DAY 1			16.68 ( 1.86)		12.23 ( 1.92)	4.45 (-0.53, 9.43)	0.080	0.25 (-0.05, 0.54)	
	CYCLE 10 DAY 1			16.20 ( 1.80)		12.87 ( 1.88)	3.32 (-1.53, 8.18)	0.179	0.19 (-0.10, 0.48)	
	CYCLE 11 DAY 1			17.19 ( 1.74)		13.96 ( 1.85)	3.23 (-1.49, 7.96)	0.179	0.19 (-0.11, 0.49)	
	CYCLE 12 DAY 1			16.36 ( 1.87)		12.84 ( 1.97)	3.52 (-1.55, 8.60)	0.173	0.19 (-0.10, 0.49)	
	FOLLOW UP DAY 28			18.83 ( 1.65)		13.48 ( 1.70)	5.35 ( 1.00, 9.70)	0.016	0.32 ( 0.04, 0.60)	
	FOLLOW-UP MONTH 3			17.10 ( 1.80)		13.56 ( 1.85)	3.54 (-1.26, 8.33)	0.148	0.19 (-0.09, 0.47)	
	FOLLOW-UP MONTH 6			15.91 ( 1.85)		11.75 ( 1.96)	4.16 (-0.88, 9.19)	0.105	0.23 (-0.06, 0.52)	
	FOLLOW-UP MONTH 9			15.97 ( 1.89)		12.94 ( 1.98)	3.03 (-2.10, 8.16)	0.246	0.17 (-0.13, 0.46)	
	FOLLOW-UP MONTH 12			15.62 ( 1.95)		12.44 ( 2.09)	3.18 (-2.21, 8.57)	0.246	0.18 (-0.14, 0.49)	
	OVERALL		116	3	15.84 ( 1.40)	113	1	11.69 ( 1.45)	4.15 ( 0.56, 7.73)	0.024

Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included.  
 Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 N displays the number subjects included in the mixed effects model.  
 N\_MISS displays the number subjects not included in the mixed effects model.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-5L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Your Own Health State Today	Age								
	< 75 years	74	20.07 ( 1.85)	62	16.50 ( 2.00)	3.57 (-1.60, 8.74)	0.175	0.22 (-0.11, 0.56)	0.593
	>= 75 years	28	11.02 ( 3.80)	35	4.85 ( 3.64)	6.17 (-2.02,14.37)	0.137	0.29 (-0.21, 0.79)	
	Gender								
	male	76	17.00 ( 1.86)	67	11.38 ( 1.97)	5.62 ( 0.64,10.60)	0.027	0.35 ( 0.01, 0.68)	0.803
	female	26	20.14 ( 3.62)	30	15.89 ( 3.68)	4.25 (-5.46,13.97)	0.384	0.22 (-0.31, 0.74)	
	B-Symptom Fever								
	yes	3	NE	9	NE	NE		NE	NE
	no	99	19.06 ( 1.70)	88	13.29 ( 1.81)	5.76 ( 1.21,10.32)	0.013	0.34 ( 0.05, 0.63)	
	B-Symptom Night Sweat								
	yes	48	16.96 ( 2.50)	44	16.18 ( 2.55)	0.78 (-5.42, 6.97)	0.804	0.04 (-0.36, 0.45)	0.055
	no	54	20.30 ( 2.28)	53	11.12 ( 2.42)	9.18 ( 3.07,15.28)	0.004	0.53 ( 0.14, 0.92)	
	B-Symptom Weight Loss								
	yes	15	NE	20	NE	NE		NE	NE
	no	87	18.13 ( 1.82)	77	13.96 ( 1.94)	4.18 (-0.66, 9.01)	0.090	0.24 (-0.06, 0.55)	
	Any B-Symptom								
	yes	54	15.65 ( 2.28)	54	14.05 ( 2.22)	1.60 (-4.19, 7.39)	0.585	0.10 (-0.28, 0.47)	0.109
	no	48	20.62 ( 2.35)	43	11.90 ( 2.67)	8.72 ( 2.06,15.37)	0.011	0.51 ( 0.09, 0.93)	
	Race Group 2								
	white	93	18.26 ( 1.75)	91	13.22 ( 1.78)	5.04 ( 0.40, 9.68)	0.033	0.30 ( 0.01, 0.59)	NE
	non-white	3	NE	2	NE	NE		NE	
TLS risk category									
low	7	NE	9	NE	NE		NE	NE	
medium	62	19.23 ( 2.19)	63	14.58 ( 2.26)	4.65 (-1.25,10.55)	0.121	0.26 (-0.09, 0.61)		
high	33	19.93 ( 2.94)	25	8.73 ( 3.14)	11.20 ( 3.04,19.37)	0.008	0.67 ( 0.14, 1.21)		
CIRS-Score									
<= 6	12	NE	16	NE	NE		NE	NE	
> 6	90	19.19 ( 1.80)	81	14.43 ( 1.87)	4.76 (-0.02, 9.53)	0.051	0.28 (-0.02, 0.58)		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula									
< 70 mL/min	55	22.13 ( 2.37)	55	18.14 ( 2.51)	3.98 (-1.80, 9.76)	0.175	0.22 (-0.16, 0.59)	0.752	
>= 70 mL/min	47	15.60 ( 2.42)	40	10.20 ( 2.54)	5.41 (-1.43,12.24)	0.120	0.33 (-0.10, 0.75)		

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GClb (N=114)		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge's g (95% CI)	Interaction p-Value
		N	LSMean (SE)	N	LSMean (SE)				
Your Own Health State Today	IGVH mutational status mutated	4	NE	2	NE	NE		NE	NE
	IGVH mutational status unmutated	95	19.67 ( 1.68)	95	13.44 ( 1.69)	6.23 ( 1.88,10.58)	0.005	0.38 ( 0.09, 0.67)	
	TP53 mutation status mutated	18	NE	13	NE	NE		NE	NE
	TP53 mutation status unmutated	84	20.04 ( 1.81)	84	14.38 ( 1.80)	5.66 ( 0.96,10.35)	0.019	0.34 ( 0.04, 0.64)	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)	Del (17p)	13	NE	9	NE	NE		NE	NE
	Del (11q)	23	NE	21	NE	NE		NE	
	Trisomy 12	20	21.69 ( 3.22)	23	10.21 ( 3.05)	11.48 ( 2.89,20.07)	0.010	0.78 ( 0.15, 1.40)	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	25	21.10 ( 3.31)	18	18.44 ( 3.92)	2.66 (-7.14,12.47)	0.586	0.16 (-0.45, 0.76)	
	Del (13q)	20	15.13 ( 4.70)	26	16.08 ( 3.76)	-0.95 (-12.2,10.31)	0.865	-0.05 (-0.63, 0.54)	
Serum beta2-microglobulin	<= 3.5 mg/L	27	18.29 ( 3.27)	28	18.89 ( 2.94)	-0.60 (-9.07, 7.88)	0.888	-0.04 (-0.56, 0.49)	0.162
	> 3.5 mg/L	69	19.94 ( 2.02)	67	13.57 ( 2.07)	6.37 ( 1.18,11.57)	0.017	0.38 ( 0.04, 0.72)	
ECOG Performance Status	0	45	19.90 ( 2.30)	44	13.52 ( 2.27)	6.37 ( 0.14,12.61)	0.045	0.41 (-0.01, 0.83)	NE
	1	42	16.77 ( 2.84)	44	11.36 ( 2.75)	5.40 (-1.32,12.12)	0.114	0.29 (-0.13, 0.72)	
	>=2	15	NE	9	NE	NE		NE	
Binet Stage	Stage A	24	21.27 ( 3.57)	17	18.10 ( 4.05)	3.17 (-7.52,13.86)	0.552	0.18 (-0.44, 0.80)	0.849
	Stage B	39	21.76 ( 2.88)	38	15.42 ( 2.84)	6.35 (-0.78,13.47)	0.080	0.35 (-0.10, 0.80)	
	Stage C	39	14.88 ( 2.64)	42	10.85 ( 2.53)	4.03 (-3.07,11.13)	0.262	0.24 (-0.19, 0.68)	
Region	Australia/New Zealand/Asia	21	16.22 ( 2.63)	19	8.20 ( 2.75)	8.02 ( 0.41,15.64)	0.039	0.65 ( 0.02, 1.29)	NE
	Central and Eastern Europe	31	NE	30	NE	NE		NE	
	Latin America	8	NE	7	NE	NE		NE	
	US/Canada/Central America	10	NE	9	NE	NE		NE	
Western Europe	32	17.46 ( 2.91)	32	9.24 ( 2.87)	8.22 ( 0.16,16.29)	0.046	0.50 (-0.00, 0.99)		
Time from first diagnosis to randomisation	< 3 years	58	16.40 ( 2.24)	63	12.69 ( 2.18)	3.71 (-2.15, 9.56)	0.212	0.21 (-0.14, 0.57)	NE
	>=3 and <6 years	32	28.13 ( 2.85)	16	22.27 ( 3.67)	5.86 (-2.83,14.55)	0.182	0.37 (-0.24, 0.97)	
	>= 6 years	12	NE	18	NE	NE		NE	

Summary displays results for FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 Only values collected during scheduled visits up to and including Follow Up Month 12 are included in the model.  
 Region and Binet included as covariates. Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, Binet, region, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochran's Q statistic..  
 N displays the number subjects with non-missing values at baseline and at FOLLOW UP DAY 28 visit.  
 LSMean=Least Square Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=114)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	100 ( 84.0)	81 ( 71.1)
	Number of censored subjects, n (%)	19 ( 16.0)	33 ( 28.9)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.1)	1.1 ( 1.1, 1.2)
	Median (95% CI)	1.7 ( 1.2, 2.0)	2.8 ( 1.9, 4.0)
	75%-ile (95% CI)	3.1 ( 2.5, 6.7)	NE ( 6.2, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	18.10 (11.01, 25.18)	33.89 (25.09, 42.70)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	14.48 (7.981, 20.97)	29.99 (21.40, 38.58)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	13.51 (7.179, 19.84)	28.96 (20.43, 37.48)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	12.47 (6.308, 18.64)	25.32 (16.46, 34.19)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	12.47 (6.308, 18.64)	25.32 (16.46, 34.19)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.481	
	95% CI	1.089, 2.012	
	p-value	0.0109	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.527	
	95% CI	1.137, 2.051	
	p-value	0.0047	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.8902
	< 75 years	70/ 83 ( 84.3)	1.6 ( 1.2, 2.0)	51/ 72 ( 70.8)	2.8 ( 1.4, 4.7)	1.48 (1.03, 2.12)	0.0352	
	>= 75 years	30/ 36 ( 83.3)	2.0 ( 1.2, 2.5)	30/ 42 ( 71.4)	2.1 ( 1.5, 4.8)	1.63 (0.97, 2.72)	0.0599	
	Gender							0.5182
	male	71/ 85 ( 83.5)	1.6 ( 1.2, 2.1)	53/ 79 ( 67.1)	3.1 ( 2.0, 5.7)	1.62 (1.13, 2.31)	0.0084	
	female	29/ 34 ( 85.3)	1.9 ( 1.2, 2.1)	28/ 35 ( 80.0)	1.9 ( 1.2, 3.8)	1.34 (0.79, 2.26)	0.2733	
	B-Symptom Fever							0.9342
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.6 ( 1.0, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.1 ( 1.4, NE )	1.44 (0.36, 5.82)	0.6035	
	no	97/115 ( 84.3)	1.7 ( 1.2, 2.1)	75/105 ( 71.4)	2.3 ( 1.9, 4.1)	1.53 (1.13, 2.07)	0.0058	
	B-Symptom Night Sweat							0.2516
	yes	46/ 56 ( 82.1)	1.5 ( 1.1, 2.0)	41/ 53 ( 77.4)	2.0 ( 1.2, 3.8)	1.26 (0.83, 1.93)	0.2937	
	no	54/ 63 ( 85.7)	1.9 ( 1.2, 2.1)	40/ 61 ( 65.6)	3.1 ( 1.9, 11.1)	1.84 (1.21, 2.79)	0.0034	
	B-Symptom Weight Loss							0.6169
	yes	16/ 18 ( 88.9)	1.2 ( 1.0, 2.0)	20/ 25 ( 80.0)	2.0 ( 1.1, 3.8)	1.28 (0.66, 2.48)	0.4601	
	no	84/101 ( 83.2)	1.9 ( 1.2, 2.1)	61/ 89 ( 68.5)	2.9 ( 1.9, 5.1)	1.62 (1.16, 2.26)	0.0041	
	Race Group 2							0.9490
	white	92/108 ( 85.2)	1.6 ( 1.2, 2.0)	77/106 ( 72.6)	2.8 ( 1.9, 4.0)	1.58 (1.16, 2.14)	0.0033	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.7 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835	
	TLS risk category							0.1949
	low	6/ 10 ( 60.0)	3.8 ( 1.6, NE )	9/ 12 ( 75.0)	1.1 ( 1.1, 3.1)	0.62 (0.22, 1.76)	0.3885	
	medium	62/ 71 ( 87.3)	2.0 ( 1.3, 2.1)	52/ 74 ( 70.3)	2.9 ( 2.0, 4.8)	1.69 (1.16, 2.45)	0.0053	
	high	32/ 38 ( 84.2)	1.2 ( 1.1, 1.7)	20/ 28 ( 71.4)	2.4 ( 1.1, 18.8)	1.55 (0.88, 2.73)	0.1226	
	CIRS-Score							0.9995
	<= 6	11/ 16 ( 68.8)	2.0 ( 1.2, 2.8)	13/ 18 ( 72.2)	4.2 ( 1.9, 18.8)	1.63 (0.71, 3.73)	0.2450	
	> 6	89/103 ( 86.4)	1.6 ( 1.2, 2.1)	68/ 96 ( 70.8)	2.0 ( 1.5, 3.8)	1.50 (1.09, 2.06)	0.0113	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0940
	< 70 mL/min	56/ 67 ( 83.6)	1.5 ( 1.2, 2.0)	43/ 62 ( 69.4)	4.0 ( 2.0, 6.5)	1.99 (1.33, 2.99)	0.0007	
	>= 70 mL/min	44/ 52 ( 84.6)	2.0 ( 1.1, 2.8)	36/ 49 ( 73.5)	1.4 ( 1.1, 3.1)	1.15 (0.74, 1.79)	0.5321	
	IGVH mutational status							0.3673
	mutated	4/ 4 (100.0)	1.8 ( 1.1, 2.3)	2/ 3 ( 66.7)	11.1 ( 3.1, NE )	11E7 (0.00, Inf)	0.0213	
	unmutated	93/112 ( 83.0)	1.7 ( 1.2, 2.0)	79/111 ( 71.2)	2.1 ( 1.9, 4.0)	1.48 (1.10, 2.01)	0.0100	
	TP53 mutation status							0.7389
	mutated	17/ 19 ( 89.5)	2.0 ( 1.2, 2.3)	12/ 16 ( 75.0)	1.9 ( 1.2, 5.7)	1.35 (0.64, 2.84)	0.4583	
	unmutated	82/ 99 ( 82.8)	1.6 ( 1.2, 2.1)	69/ 98 ( 70.4)	2.8 ( 1.9, 4.1)	1.54 (1.11, 2.12)	0.0085	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.8598
	Del (17p)	13/ 14 ( 92.9)	1.4 ( 1.1, 2.8)	8/ 11 ( 72.7)	2.3 ( 1.2, 11.1)	1.43 (0.58, 3.50)	0.4508	
	Del (11q)	23/ 27 ( 85.2)	1.4 ( 1.0, 2.1)	18/ 27 ( 66.7)	2.5 ( 1.1, 13.9)	1.64 (0.88, 3.06)	0.1204	
	Trisomy 12	19/ 25 ( 76.0)	2.1 ( 1.6, 2.7)	14/ 24 ( 58.3)	5.1 ( 2.1, NE )	2.01 (1.00, 4.04)	0.0461	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	28/ 31 ( 90.3)	1.2 ( 1.1, 3.0)	16/ 20 ( 80.0)	1.5 ( 1.1, 5.1)	1.41 (0.75, 2.62)	0.2780	
	Del (13q)	16/ 21 ( 76.2)	1.9 ( 1.2, 2.3)	25/ 32 ( 78.1)	2.0 ( 1.5, 4.7)	1.22 (0.65, 2.28)	0.5467	
	Serum beta2-microglobulin							0.5462
	<= 3.5 mg/L	28/ 33 ( 84.8)	1.6 ( 1.0, 2.1)	26/ 36 ( 72.2)	1.9 ( 1.1, 10.6)	1.77 (1.03, 3.06)	0.0379	
	> 3.5 mg/L	66/ 79 ( 83.5)	1.7 ( 1.2, 2.1)	52/ 75 ( 69.3)	3.1 ( 1.9, 4.7)	1.51 (1.05, 2.17)	0.0272	
	ECOG Performance Status							0.4049
	0	42/ 53 ( 79.2)	1.9 ( 1.2, 2.1)	39/ 52 ( 75.0)	2.0 ( 1.2, 4.0)	1.21 (0.78, 1.87)	0.4077	
	1	43/ 48 ( 89.6)	1.9 ( 1.2, 2.5)	35/ 53 ( 66.0)	2.8 ( 1.9, 11.1)	1.96 (1.24, 3.09)	0.0033	
	>=2	15/ 18 ( 83.3)	1.1 ( 1.0, 2.7)	7/ 9 ( 77.8)	3.1 ( 1.1, 5.4)	1.54 (0.62, 3.82)	0.3426	
	Binet Stage							0.9086
	Stage A	22/ 26 ( 84.6)	2.1 ( 1.0, 3.0)	13/ 21 ( 61.9)	2.1 ( 1.0, NE )	1.45 (0.73, 2.90)	0.2755	
	Stage B	41/ 49 ( 83.7)	1.2 ( 1.1, 2.1)	31/ 46 ( 67.4)	2.9 ( 1.9, 6.2)	1.59 (1.00, 2.55)	0.0503	
	Stage C	37/ 44 ( 84.1)	1.7 ( 1.2, 2.1)	37/ 47 ( 78.7)	2.8 ( 1.4, 4.4)	1.52 (0.96, 2.41)	0.0746	
	Region							0.8937
	Australia/New Zealand/Asia	19/ 23 ( 82.6)	1.6 ( 1.2, 3.1)	13/ 20 ( 65.0)	4.4 ( 1.2, NE )	1.68 (0.82, 3.44)	0.1474	
	Central and Eastern Europe	29/ 37 ( 78.4)	1.9 ( 1.1, 2.9)	23/ 35 ( 65.7)	3.8 ( 1.9, 10.6)	1.62 (0.93, 2.81)	0.0912	
	Latin America	7/ 8 ( 87.5)	2.1 ( 1.0, 4.6)	5/ 7 ( 71.4)	1.2 ( 1.1, NE )	0.93 (0.29, 2.99)	0.9034	
	US/Canada/Central America	11/ 11 (100.0)	1.3 ( 1.1, 2.8)	7/ 10 ( 70.0)	4.4 ( 1.1, NE )	1.96 (0.74, 5.17)	0.1638	
	Western Europe	34/ 40 ( 85.0)	1.4 ( 1.1, 2.1)	33/ 42 ( 78.6)	2.0 ( 1.2, 2.9)	1.42 (0.88, 2.29)	0.1585	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.0729
	< 3 years	57/ 69 ( 82.6)	1.9 ( 1.2, 2.1)	50/ 74 ( 67.6)	3.6 ( 1.9, 5.4)	1.54 (1.05, 2.26)	0.0257	
	>=3 and <6 years	30/ 36 ( 83.3)	1.8 ( 1.1, 2.3)	18/ 22 ( 81.8)	1.3 ( 1.1, 2.1)	0.92 (0.51, 1.66)	0.7605	
	>= 6 years	13/ 14 ( 92.9)	1.2 ( 1.1, 2.5)	13/ 18 ( 72.2)	4.4 ( 2.0, 23.5)	4.31 (1.73, 10.8)	0.0007	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=114)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	53 ( 44.5)	60 ( 52.6)
	Number of censored subjects, n (%)	66 ( 55.5)	54 ( 47.4)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	4.2 ( 2.1, 9.0)	2.0 ( 1.3, 4.8)
	Median (95% CI)	NE (12.6, NE)	16.5 ( 7.7, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	71.98 (63.73, 80.23)	64.26 (55.37, 73.14)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	60.14 (51.08, 69.20)	54.74 (45.41, 64.08)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	56.48 (47.29, 65.67)	48.44 (38.92, 57.97)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	54.47 (45.19, 63.74)	44.98 (35.37, 54.60)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	53.46 (44.14, 62.77)	43.18 (33.33, 53.04)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.755	
	95% CI	0.517, 1.104	
	p-value	0.1509	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.755	
	95% CI	0.521, 1.094	
	p-value	0.1361	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.2002
	< 75 years	35/ 83 ( 42.2)	NE (14.0, NE )	29/ 72 ( 40.3)	NE (16.5, NE )	0.96 (0.59, 1.57)	0.8660	
	>= 75 years	18/ 36 ( 50.0)	12.6 ( 3.9, NE )	31/ 42 ( 73.8)	7.4 ( 2.1, 12.7)	0.59 (0.33, 1.06)	0.0746	
	Gender							0.6991
	male	36/ 85 ( 42.4)	NE (10.9, NE )	40/ 79 ( 50.6)	15.7 ( 6.6, NE )	0.73 (0.47, 1.15)	0.1783	
	female	17/ 34 ( 50.0)	25.9 ( 9.2, NE )	20/ 35 ( 57.1)	16.5 ( 5.8, NE )	0.82 (0.43, 1.57)	0.5486	
B-Symptom Fever	yes	2/ 4 ( 50.0)	14.0 ( 1.4, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (15.7, NE )	3.73 (0.51, 27.4)	0.1668	0.1216
	no	51/115 ( 44.3)	NE (12.4, NE )	58/105 ( 55.2)	12.7 ( 6.6, NE )	0.69 (0.48, 1.01)	0.0563	
B-Symptom Night Sweat	yes	24/ 56 ( 42.9)	NE (10.9, NE )	23/ 53 ( 43.4)	NE (11.1, NE )	0.95 (0.54, 1.69)	0.8636	0.2585
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 9.6, NE )	37/ 61 ( 60.7)	8.8 ( 5.8, 17.1)	0.63 (0.39, 1.02)	0.0594	
B-Symptom Weight Loss	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 9.6, NE )	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 6.6, NE )	0.96 (0.36, 2.57)	0.9342	0.5994
	no	46/101 ( 45.5)	40.2 (10.9, NE )	51/ 89 ( 57.3)	12.9 ( 6.3, 28.9)	0.70 (0.47, 1.05)	0.0825	
Race Group 2	white	47/108 ( 43.5)	NE (13.1, NE )	56/106 ( 52.8)	12.9 ( 6.7, NE )	0.72 (0.49, 1.07)	0.1014	0.9703
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 3.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	15.7 ( NE , NE )	0.58 (0.04, 9.30)	0.6949	
TIS risk category	low	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 3.5, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 7.4, NE )	1.04 (0.28, 3.88)	0.9571	0.0359
	medium	37/ 71 ( 52.1)	13.1 ( 7.5, NE )	37/ 74 ( 50.0)	18.3 ( 7.7, NE )	1.01 (0.64, 1.60)	0.9593	
	high	12/ 38 ( 31.6)	NE (40.2, NE )	18/ 28 ( 64.3)	6.6 ( 2.0, 18.4)	0.34 (0.16, 0.70)	0.0025	
CIRS-Score	<= 6	10/ 16 ( 62.5)	10.7 ( 3.5, NE )	14/ 18 ( 77.8)	7.9 ( 2.8, 15.7)	0.68 (0.30, 1.54)	0.3361	0.9325
	> 6	43/103 ( 41.7)	NE (13.1, NE )	46/ 96 ( 47.9)	28.9 ( 7.7, NE )	0.78 (0.51, 1.18)	0.2420	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	33/ 67 ( 49.3)	14.0 ( 9.0, NE )	37/ 62 ( 59.7)	12.5 ( 6.1, NE )	0.82 (0.51, 1.31)	0.3953	0.8215
	>= 70 mL/min	20/ 52 ( 38.5)	NE (22.9, NE )	21/ 49 ( 42.9)	NE ( 7.7, NE )	0.73 (0.39, 1.35)	0.3146	
IGVH mutational status	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (12.4, NE )	3/ 3 (100.0)	2.0 ( 1.0, 6.1)	0.00 (0.00, Inf)	0.0101	0.0462
	unmutated	51/112 ( 45.5)	40.2 (10.9, NE )	57/111 ( 51.4)	17.1 ( 8.8, NE )	0.81 (0.56, 1.18)	0.2791	
TP53 mutation status	mutated	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 7.4, NE )	9/ 16 ( 56.3)	18.1 ( 2.0, NE )	0.58 (0.22, 1.53)	0.2669	0.5673
	unmutated	45/ 99 ( 45.5)	40.2 (10.9, NE )	51/ 98 ( 52.0)	16.5 ( 7.4, NE )	0.80 (0.53, 1.19)	0.2689	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=7 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3106
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 2.0, NE )	6/ 11 ( 54.5)	8.8 ( 3.2, NE )	0.57 (0.17, 1.91)	0.3596	
	Del (11q)	8/ 27 ( 29.6)	NE ( NE, NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE (11.1, NE )	0.61 (0.24, 1.55)	0.2972	
	Trisomy 12	8/ 25 ( 32.0)	NE ( 9.6, NE )	17/ 24 ( 70.8)	7.5 ( 2.0, 18.1)	0.41 (0.18, 0.96)	0.0342	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 31 ( 58.1)	10.3 ( 6.7, NE )	12/ 20 ( 60.0)	12.9 ( 2.0, NE )	0.88 (0.42, 1.83)	0.7268	
	Del (13q)	13/ 21 ( 61.9)	22.9 ( 9.2, NE )	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 4.2, NE )	1.22 (0.57, 2.61)	0.6157	
	Serum beta2-microglobulin							0.5075
	<= 3.5 mg/L	13/ 33 ( 39.4)	NE (12.6, NE )	14/ 36 ( 38.9)	NE ( 6.1, NE )	0.97 (0.45, 2.06)	0.9216	
	> 3.5 mg/L	35/ 79 ( 44.3)	NE (10.5, NE )	43/ 75 ( 57.3)	12.9 ( 7.4, NE )	0.69 (0.44, 1.08)	0.1076	
	ECOG Performance Status							0.1646
	0	24/ 53 ( 45.3)	NE (10.5, NE )	27/ 52 ( 51.9)	17.1 ( 7.7, NE )	0.78 (0.45, 1.36)	0.3829	
	1	20/ 48 ( 41.7)	NE (10.9, NE )	30/ 53 ( 56.6)	7.2 ( 4.2, NE )	0.59 (0.33, 1.03)	0.0620	
	>=2	9/ 18 ( 50.0)	14.0 ( 3.9, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE (18.4, NE )	2.19 (0.59, 8.12)	0.2290	
	Binet Stage							0.7960
	Stage A	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.5, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 3.2, NE )	0.86 (0.36, 2.08)	0.7384	
	Stage B	21/ 49 ( 42.9)	40.2 (10.3, NE )	26/ 46 ( 56.5)	15.7 ( 4.7, NE )	0.65 (0.37, 1.16)	0.1456	
	Stage C	21/ 44 ( 47.7)	22.9 ( 9.0, NE )	25/ 47 ( 53.2)	12.7 ( 6.3, NE )	0.85 (0.48, 1.52)	0.5820	
	Region							0.5177
	Australia/New Zealand/Asia	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 4.1, NE )	13/ 20 ( 65.0)	14.6 ( 4.8, NE )	0.67 (0.29, 1.53)	0.3420	
	Central and Eastern Europe	16/ 37 ( 43.2)	40.2 ( 9.0, NE )	14/ 35 ( 40.0)	NE (11.1, NE )	1.04 (0.50, 2.14)	0.9177	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	22.9 ( 6.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE )	1.41 (0.26, 7.73)	0.7162	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.8, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 5.0, NE )	1.14 (0.30, 4.26)	0.8463	
	Western Europe	18/ 40 ( 45.0)	NE ( 9.6, NE )	27/ 42 ( 64.3)	6.6 ( 2.1, 28.9)	0.54 (0.30, 0.98)	0.0410	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.5979
	< 3 years	31/ 69 ( 44.9)	40.2 (10.3, NE )	37/ 74 ( 50.0)	17.1 ( 6.6, NE )	0.80 (0.50, 1.29)	0.3601	
	>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 9.0, NE )	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 5.0, NE )	0.95 (0.43, 2.09)	0.8886	
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 4.7, NE )	13/ 18 ( 72.2)	11.7 ( 3.2, 28.9)	0.49 (0.18, 1.29)	0.1386	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.8  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=114)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	97 ( 81.5)	79 ( 69.3)
	Number of censored subjects, n (%)	22 ( 18.5)	35 ( 30.7)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	1.1 ( 1.0, 1.1)	1.1 ( 1.1, 1.4)
	Median (95% CI)	1.9 ( 1.2, 2.1)	2.9 ( 2.0, 4.8)
	75%-ile (95% CI)	4.6 ( 2.7, 10.0)	NE ( 8.4, NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	21.59 (14.03, 29.16)	39.32 (30.24, 48.39)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	17.09 (10.15, 24.04)	30.79 (22.13, 39.45)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	17.09 (10.15, 24.04)	30.79 (22.13, 39.45)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	16.03 (9.210, 22.84)	28.87 (19.97, 37.77)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	16.03 (9.210, 22.84)	28.87 (19.97, 37.77)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.463	
	95% CI	1.072, 1.996	
	p-value	0.0144	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	1.513	
	95% CI	1.123, 2.040	
	p-value	0.0064	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							0.9394
	< 75 years	67/ 83 ( 80.7)	1.6 ( 1.2, 2.0)	49/ 72 ( 68.1)	3.1 ( 1.9, 6.5)	1.48 (1.02, 2.14)	0.0394	
	>= 75 years	30/ 36 ( 83.3)	2.1 ( 1.3, 2.6)	30/ 42 ( 71.4)	2.3 ( 1.9, 5.1)	1.63 (0.98, 2.73)	0.0585	
	Gender							0.4532
	male	68/ 85 ( 80.0)	1.7 ( 1.2, 2.3)	51/ 79 ( 64.6)	4.2 ( 2.0, 8.4)	1.63 (1.13, 2.34)	0.0089	
	female	29/ 34 ( 85.3)	1.9 ( 1.2, 2.1)	28/ 35 ( 80.0)	1.9 ( 1.2, 3.8)	1.24 (0.73, 2.10)	0.4276	
	B-Symptom Fever							0.9499
	yes	3/ 4 ( 75.0)	1.6 ( 1.0, NE )	6/ 9 ( 66.7)	3.1 ( 1.4, NE )	1.44 (0.36, 5.82)	0.6035	
	no	94/115 ( 81.7)	1.9 ( 1.2, 2.1)	73/105 ( 69.5)	2.8 ( 2.0, 5.1)	1.52 (1.12, 2.06)	0.0077	
	B-Symptom Night Sweat							0.3210
	yes	45/ 56 ( 80.4)	1.5 ( 1.1, 2.0)	40/ 53 ( 75.5)	2.8 ( 1.4, 4.8)	1.26 (0.82, 1.93)	0.3055	
	no	52/ 63 ( 82.5)	2.0 ( 1.3, 2.5)	39/ 61 ( 63.9)	3.1 ( 1.9, 11.1)	1.76 (1.16, 2.67)	0.0077	
	B-Symptom Weight Loss							0.6165
	yes	16/ 18 ( 88.9)	1.3 ( 1.0, 2.0)	20/ 25 ( 80.0)	2.0 ( 1.1, 3.8)	1.33 (0.69, 2.57)	0.3942	
	no	81/101 ( 80.2)	1.9 ( 1.2, 2.1)	59/ 89 ( 66.3)	3.4 ( 2.0, 8.4)	1.60 (1.14, 2.24)	0.0059	
	Race Group 2							0.9958
	white	89/108 ( 82.4)	1.6 ( 1.2, 2.0)	75/106 ( 70.8)	2.9 ( 2.0, 4.7)	1.55 (1.14, 2.11)	0.0054	
	non-white	2/ 3 ( 66.7)	1.7 ( 1.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	NE ( 1.0, NE )	0.97 (0.09, 11.0)	0.9835	
	TLS risk category							0.2071
	low	6/ 10 ( 60.0)	3.8 ( 1.6, NE )	9/ 12 ( 75.0)	1.1 ( 1.1, 3.1)	0.62 (0.22, 1.76)	0.3885	
	medium	60/ 71 ( 84.5)	2.0 ( 1.4, 2.3)	50/ 74 ( 67.6)	3.8 ( 2.0, 6.5)	1.66 (1.14, 2.42)	0.0081	
	high	31/ 38 ( 81.6)	1.2 ( 1.1, 1.7)	20/ 28 ( 71.4)	2.5 ( 1.4, 23.5)	1.64 (0.93, 2.89)	0.0858	
	CIRS-Score							0.8546
	<= 6	11/ 16 ( 68.8)	2.0 ( 1.2, 8.7)	12/ 18 ( 66.7)	4.2 ( 1.9, NE )	1.79 (0.76, 4.17)	0.1769	
	> 6	86/103 ( 83.5)	1.6 ( 1.2, 2.1)	67/ 96 ( 69.8)	2.8 ( 1.9, 4.8)	1.48 (1.07, 2.04)	0.0167	
	Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							0.0621
	< 70 mL/min	55/ 67 ( 82.1)	1.6 ( 1.2, 2.1)	41/ 62 ( 66.1)	4.1 ( 2.1, 10.6)	2.04 (1.35, 3.07)	0.0006	
	>= 70 mL/min	42/ 52 ( 80.8)	2.0 ( 1.1, 2.8)	36/ 49 ( 73.5)	1.7 ( 1.1, 3.8)	1.10 (0.70, 1.72)	0.6776	
	IGVH mutational status							0.5279
	mutated	4/ 4 (100.0)	1.8 ( 1.1, 8.7)	2/ 3 ( 66.7)	11.1 ( 3.1, NE )	6.29 (0.67, 58.7)	0.0690	
	unmutated	91/112 ( 81.3)	1.9 ( 1.2, 2.1)	77/111 ( 69.4)	2.8 ( 1.9, 4.7)	1.50 (1.10, 2.03)	0.0096	
	TP53 mutation status							0.7295
	mutated	16/ 19 ( 84.2)	2.0 ( 1.2, 2.8)	12/ 16 ( 75.0)	2.8 ( 1.4, 8.7)	1.35 (0.63, 2.86)	0.4484	
	unmutated	80/ 99 ( 80.8)	1.7 ( 1.2, 2.1)	67/ 98 ( 68.4)	2.9 ( 2.0, 4.8)	1.52 (1.10, 2.11)	0.0113	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Improvement - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D=3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.8863
	Del (17p)	12/ 14 ( 85.7)	1.4 ( 1.1, 2.8)	8/ 11 ( 72.7)	2.3 ( 1.2, 11.1)	1.43 (0.58, 3.50)	0.4508	
	Del (11q)	23/ 27 ( 85.2)	1.4 ( 1.0, 2.1)	17/ 27 ( 63.0)	2.5 ( 1.1, NE )	1.62 (0.86, 3.05)	0.1370	
	Trisomy 12	18/ 25 ( 72.0)	2.1 ( 1.6, 2.7)	14/ 24 ( 58.3)	6.3 ( 2.1, NE )	1.97 (0.97, 4.00)	0.0562	
	Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	27/ 31 ( 87.1)	1.2 ( 1.1, 3.8)	16/ 20 ( 80.0)	2.4 ( 1.1, 5.1)	1.29 (0.69, 2.40)	0.4298	
	Del (13q)	16/ 21 ( 76.2)	1.9 ( 1.2, 6.7)	24/ 32 ( 75.0)	2.4 ( 1.5, 8.4)	1.25 (0.66, 2.36)	0.4810	
	Serum beta2-microglobulin							0.6223
	<= 3.5 mg/L	28/ 33 ( 84.8)	1.6 ( 1.0, 2.5)	26/ 36 ( 72.2)	1.9 ( 1.1, 8.4)	1.75 (1.02, 3.02)	0.0405	
	> 3.5 mg/L	63/ 79 ( 79.7)	1.9 ( 1.2, 2.1)	50/ 75 ( 66.7)	3.1 ( 2.0, 6.5)	1.50 (1.04, 2.18)	0.0326	
	ECOG Performance Status							0.1820
	0	39/ 53 ( 73.6)	1.9 ( 1.2, 2.8)	39/ 52 ( 75.0)	2.9 ( 1.5, 4.4)	1.10 (0.70, 1.71)	0.7078	
	1	43/ 48 ( 89.6)	1.9 ( 1.2, 2.5)	33/ 53 ( 62.3)	2.8 ( 2.0, 30.8)	2.07 (1.31, 3.29)	0.0016	
	>=2	15/ 18 ( 83.3)	1.1 ( 1.0, 2.7)	7/ 9 ( 77.8)	3.1 ( 1.1, 6.3)	1.52 (0.61, 3.76)	0.3549	
	Binet Stage							0.9066
	Stage A	21/ 26 ( 80.8)	2.1 ( 1.0, 3.8)	13/ 21 ( 61.9)	2.1 ( 1.0, NE )	1.30 (0.65, 2.60)	0.4472	
	Stage B	39/ 49 ( 79.6)	1.6 ( 1.1, 2.1)	31/ 46 ( 67.4)	2.9 ( 2.0, 6.3)	1.52 (0.94, 2.43)	0.0856	
	Stage C	37/ 44 ( 84.1)	1.7 ( 1.2, 2.1)	35/ 47 ( 74.5)	3.1 ( 1.5, 8.4)	1.69 (1.06, 2.70)	0.0256	
	Region							0.8826
	Australia/New Zealand/Asia	18/ 23 ( 78.3)	1.6 ( 1.2, 6.7)	11/ 20 ( 55.0)	16.1 ( 1.9, NE )	1.89 (0.89, 4.02)	0.0888	
	Central and Eastern Europe	28/ 37 ( 75.7)	1.9 ( 1.1, 2.9)	23/ 35 ( 65.7)	5.5 ( 2.8, 10.6)	1.57 (0.90, 2.73)	0.1182	
	Latin America	7/ 8 ( 87.5)	2.1 ( 1.0, 4.6)	5/ 7 ( 71.4)	1.2 ( 1.1, NE )	0.93 (0.29, 2.99)	0.9034	
	US/Canada/Central America	10/ 11 ( 90.9)	1.3 ( 1.1, 2.8)	7/ 10 ( 70.0)	4.4 ( 1.1, NE )	1.68 (0.62, 4.51)	0.2967	
	Western Europe	34/ 40 ( 85.0)	1.7 ( 1.1, 2.1)	33/ 42 ( 78.6)	2.0 ( 1.4, 3.1)	1.37 (0.85, 2.22)	0.1995	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.0156
	< 3 years	55/ 69 ( 79.7)	1.9 ( 1.2, 2.1)	50/ 74 ( 67.6)	3.8 ( 2.0, 6.3)	1.53 (1.04, 2.24)	0.0311	
	>=3 and <6 years	29/ 36 ( 80.6)	1.8 ( 1.1, 4.0)	18/ 22 ( 81.8)	1.3 ( 1.1, 2.8)	0.84 (0.47, 1.53)	0.5517	
	>= 6 years	13/ 14 ( 92.9)	1.2 ( 1.1, 2.5)	11/ 18 ( 61.1)	9.9 ( 2.3, NE )	5.07 (1.94, 13.3)	0.0003	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score		VEN+G (N=119)	GC1b (N=114)
Your Own Health State Today	Number of subjects with events, n (%)	52 ( 43.7)	59 ( 51.8)
	Number of censored subjects, n (%)	67 ( 56.3)	55 ( 48.2)
	Time to Event		
	25%-ile (95% CI)	5.6 ( 3.0, 9.6)	2.5 ( 1.8, 5.8)
	Median (95% CI)	NE (14.0, NE)	17.1 ( 8.8, NE)
	75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
	Time Point Analysis		
	Event Free Rate at Month 6 (95% CI)	74.55 (66.54, 82.56)	66.06 (57.28, 74.84)
	Event Free Rate at Month 12 (95% CI)	61.84 (52.85, 70.84)	56.56 (47.27, 65.85)
	Event Free Rate at Month 18 (95% CI)	57.24 (48.05, 66.42)	49.15 (39.59, 58.72)
	Event Free Rate at Month 24 (95% CI)	55.23 (45.95, 64.50)	45.64 (35.97, 55.31)
	Event Free Rate at Month 30 (95% CI)	54.22 (44.91, 63.54)	43.82 (33.89, 53.74)
	Stratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.730	
	95% CI	0.497, 1.071	
	p-value	0.1092	
	Unstratified Analysis		
	Hazard Ratio	0.741	
	95% CI	0.510, 1.077	
	p-value	0.1150	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summaries of time to event (median, percentiles) and event free rates are based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 Stratification factors: Binet and Geographic region.  
 NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Age							
	< 75 years	34/ 83 ( 41.0)	NE (14.0, NE )	28/ 72 ( 38.9)	NE (16.5, NE )	0.97 (0.59, 1.60)	0.8983	0.1465
	>= 75 years	18/ 36 ( 50.0)	17.1 ( 6.7, NE )	31/ 42 ( 73.8)	7.4 ( 2.5, 12.7)	0.55 (0.31, 0.99)	0.0450	
	Gender							
	male	35/ 85 ( 41.2)	NE (17.1, NE )	39/ 79 ( 49.4)	18.4 ( 8.8, NE )	0.71 (0.45, 1.13)	0.1491	0.6599
	female	17/ 34 ( 50.0)	25.9 ( 9.2, NE )	20/ 35 ( 57.1)	16.5 ( 5.8, NE )	0.82 (0.43, 1.57)	0.5486	
B-Symptom Fever	yes	2/ 4 ( 50.0)	14.0 ( 4.5, NE )	2/ 9 ( 22.2)	NE (15.7, NE )	3.60 (0.49, 26.6)	0.1810	0.1377
	no	50/115 ( 43.5)	NE (13.1, NE )	57/105 ( 54.3)	14.8 ( 7.4, NE )	0.68 (0.47, 1.00)	0.0480	
B-Symptom Night Sweat	yes	23/ 56 ( 41.1)	NE (14.0, NE )	22/ 53 ( 41.5)	NE (18.1, NE )	0.92 (0.51, 1.65)	0.7747	0.2960
	no	29/ 63 ( 46.0)	NE ( 9.6, NE )	37/ 61 ( 60.7)	8.8 ( 5.8, 17.1)	0.63 (0.39, 1.03)	0.0620	
B-Symptom Weight Loss	yes	7/ 18 ( 38.9)	NE ( 9.6, NE )	9/ 25 ( 36.0)	NE ( 6.6, NE )	0.96 (0.36, 2.57)	0.9342	0.5756
	no	45/101 ( 44.6)	NE (12.6, NE )	50/ 89 ( 56.2)	15.7 ( 7.4, NE )	0.69 (0.46, 1.03)	0.0680	
Race Group 2	white	46/108 ( 42.6)	NE (14.0, NE )	55/106 ( 51.9)	16.5 ( 7.7, NE )	0.71 (0.48, 1.05)	0.0831	0.9749
	non-white	1/ 3 ( 33.3)	NE ( 3.0, NE )	1/ 2 ( 50.0)	15.7 ( NE , NE )	0.58 (0.04, 9.30)	0.6949	
TIS risk category	low	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 3.5, NE )	5/ 12 ( 41.7)	NE ( 7.4, NE )	1.04 (0.28, 3.88)	0.9571	0.1036
	medium	36/ 71 ( 50.7)	17.1 ( 9.0, NE )	37/ 74 ( 50.0)	18.3 ( 7.7, NE )	0.93 (0.59, 1.48)	0.7673	
	high	12/ 38 ( 31.6)	NE (40.2, NE )	17/ 28 ( 60.7)	12.7 ( 5.0, NE )	0.38 (0.18, 0.80)	0.0081	
CIRS-Score	<= 6	10/ 16 ( 62.5)	10.7 ( 3.5, NE )	14/ 18 ( 77.8)	7.9 ( 2.8, 15.7)	0.68 (0.30, 1.54)	0.3361	0.9312
	> 6	42/103 ( 40.8)	NE (17.1, NE )	45/ 96 ( 46.9)	28.9 (11.1, NE )	0.77 (0.50, 1.17)	0.2171	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula	< 70 mL/min	33/ 67 ( 49.3)	17.1 ( 9.2, NE )	37/ 62 ( 59.7)	12.5 ( 6.1, NE )	0.79 (0.49, 1.26)	0.3250	0.8807
	>= 70 mL/min	19/ 52 ( 36.5)	NE (40.2, NE )	20/ 49 ( 40.8)	NE (14.8, NE )	0.73 (0.39, 1.36)	0.3179	
IGVH mutational status	mutated	1/ 4 ( 25.0)	NE (12.4, NE )	3/ 3 (100.0)	2.0 ( 1.0, 6.1)	0.00 (0.00, Inf)	0.0101	0.0405
	unmutated	50/112 ( 44.6)	NE (12.6, NE )	56/111 ( 50.5)	18.1 (10.0, NE )	0.80 (0.54, 1.17)	0.2409	
TP53 mutation status	mutated	8/ 19 ( 42.1)	NE ( 7.4, NE )	8/ 16 ( 50.0)	18.3 ( 6.1, NE )	0.69 (0.25, 1.85)	0.4518	0.8970
	unmutated	44/ 99 ( 44.4)	NE (12.6, NE )	51/ 98 ( 52.0)	16.5 ( 7.7, NE )	0.76 (0.50, 1.13)	0.1739	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.3.3.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Time to >=10 Point Deterioration - EQ-5D VAS - Subgroup analysis  
 EQ-5D-3L Population

Subscale Score	Subgroup Level	VEN+G (N=119)		GC1b (N=114)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Your Own Health State Today	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.3448
	Del (17p)	5/ 14 ( 35.7)	NE ( 2.0, NE )	5/ 11 ( 45.5)	18.3 ( 6.1, NE )	0.75 (0.21, 2.63)	0.6513	
	Del (11q)	8/ 27 ( 29.6)	NE (22.9, NE )	11/ 27 ( 40.7)	NE (11.1, NE )	0.54 (0.22, 1.37)	0.1929	
	Trisomy 12	8/ 25 ( 32.0)	NE ( 9.6, NE )	17/ 24 ( 70.8)	8.8 ( 2.5, 18.1)	0.43 (0.18, 0.99)	0.0398	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	18/ 31 ( 58.1)	10.3 ( 6.7, NE )	12/ 20 ( 60.0)	12.9 ( 2.0, NE )	0.88 (0.42, 1.83)	0.7268	
	Del (13q)	13/ 21 ( 61.9)	22.9 ( 9.2, NE )	14/ 32 ( 43.8)	NE ( 4.2, NE )	1.22 (0.57, 2.61)	0.6157	
	Serum beta2-microglobulin							0.8143
	<= 3.5 mg/L	12/ 33 ( 36.4)	NE (14.0, NE )	14/ 36 ( 38.9)	NE (11.1, NE )	0.83 (0.38, 1.79)	0.6267	
	> 3.5 mg/L	35/ 79 ( 44.3)	NE (10.5, NE )	42/ 75 ( 56.0)	15.7 ( 7.4, NE )	0.72 (0.46, 1.13)	0.1509	
	ECOG Performance Status							0.1793
	0	24/ 53 ( 45.3)	NE (10.5, NE )	27/ 52 ( 51.9)	17.1 ( 7.7, NE )	0.78 (0.45, 1.36)	0.3815	
	1	19/ 48 ( 39.6)	NE (12.6, NE )	29/ 53 ( 54.7)	11.1 ( 5.0, NE )	0.57 (0.32, 1.02)	0.0544	
	>=2	9/ 18 ( 50.0)	17.1 ( 4.7, NE )	3/ 9 ( 33.3)	NE (18.4, NE )	2.12 (0.57, 7.84)	0.2505	
	Binet Stage							0.7416
	Stage A	11/ 26 ( 42.3)	NE ( 7.5, NE )	9/ 21 ( 42.9)	NE ( 3.2, NE )	0.87 (0.36, 2.11)	0.7632	
	Stage B	20/ 49 ( 40.8)	NE (12.4, NE )	25/ 46 ( 54.3)	15.7 ( 5.8, NE )	0.62 (0.34, 1.12)	0.1104	
	Stage C	21/ 44 ( 47.7)	22.9 ( 9.0, NE )	25/ 47 ( 53.2)	12.7 ( 6.3, NE )	0.84 (0.47, 1.50)	0.5475	
	Region							0.3530
	Australia/New Zealand/Asia	10/ 23 ( 43.5)	NE ( 4.5, NE )	13/ 20 ( 65.0)	15.6 ( 6.3, NE )	0.68 (0.30, 1.56)	0.3683	
	Central and Eastern Europe	16/ 37 ( 43.2)	40.2 (10.9, NE )	13/ 35 ( 37.1)	NE (15.7, NE )	1.10 (0.53, 2.30)	0.7912	
	Latin America	4/ 8 ( 50.0)	22.9 ( 6.0, NE )	2/ 7 ( 28.6)	NE ( 5.8, NE )	1.41 (0.26, 7.73)	0.7162	
	US/Canada/Central America	5/ 11 ( 45.5)	NE ( 1.8, NE )	4/ 10 ( 40.0)	NE ( 5.0, NE )	1.14 (0.30, 4.26)	0.8463	
	Western Europe	17/ 40 ( 42.5)	NE (10.3, NE )	27/ 42 ( 64.3)	6.6 ( 2.5, 28.9)	0.48 (0.26, 0.88)	0.0164	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.6035
	< 3 years	30/ 69 ( 43.5)	40.2 (13.1, NE )	36/ 74 ( 48.6)	18.1 ( 8.8, NE )	0.78 (0.48, 1.26)	0.3094	
	>=3 and <6 years	16/ 36 ( 44.4)	NE ( 9.0, NE )	10/ 22 ( 45.5)	NE ( 5.0, NE )	0.93 (0.42, 2.06)	0.8610	
	>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)	NE ( 4.7, NE )	13/ 18 ( 72.2)	11.7 ( 3.2, 28.9)	0.49 (0.18, 1.29)	0.1386	

If no baseline value was available subjects were censored at Day 1, else they were censored at last assessment.  
 Summary of median based on Kaplan-Meier estimates.  
 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.  
 Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate.  
 p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.  
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment\*subgroup interaction as covariates.  
 n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade ≥3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)
Subjects with events	21 ( 16.3)	99 ( 76.7)	120 ( 93.0)	29 ( 22.8)	97 ( 76.4)	126 ( 99.2)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	15 ( 11.6)	75 ( 58.1)	90 ( 69.8)	9 ( 7.1)	70 ( 55.1)	79 ( 62.2)
NEUTROPENIA	7 ( 5.4)	66 ( 51.2)	73 ( 56.6)	6 ( 4.7)	60 ( 47.2)	66 ( 52.0)
THROMBOCYTOPENIA	15 ( 11.6)	13 ( 10.1)	28 ( 21.7)	14 ( 11.0)	19 ( 15.0)	33 ( 26.0)
ANAEMIA	11 ( 8.5)	12 ( 9.3)	23 ( 17.8)	16 ( 12.6)	8 ( 6.3)	24 ( 18.9)
FEBRILE NEUTROPENIA	1 ( 0.8)	7 ( 5.4)	8 ( 6.2)	0	6 ( 4.7)	6 ( 4.7)
LEUKOPENIA	3 ( 2.3)	2 ( 1.6)	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	3 ( 2.4)	4 ( 3.1)
GRANULOCYTOPENIA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	0	0
IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
COOMBS NEGATIVE HAEMOLYTIC ANAEMIA	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
EOSINOPHILIA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HYPERGAMMAGLOBULINAEMIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
LYMPHADENOPATHY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
LYMPHOENIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PANCYTOPENIA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
SPLENOMEGALY	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
THROMBOCYTOSIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	41 ( 31.8)	29 ( 22.5)	70 ( 54.3)	43 ( 33.9)	23 ( 18.1)	67 ( 52.8)
NASOPHARYNGITIS	9 ( 7.0)	0	9 ( 7.0)	13 ( 10.2)	0	13 ( 10.2)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	11 ( 8.5)	0	11 ( 8.5)	6 ( 4.7)	1 ( 0.8)	7 ( 5.5)
PNEUMONIA	2 ( 1.6)	9 ( 7.0)	11 ( 8.5)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)	7 ( 5.5)
RESPIRATORY TRACT INFECTION	7 ( 5.4)	2 ( 1.6)	9 ( 7.0)	3 ( 2.4)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)
BRONCHITIS	6 ( 4.7)	2 ( 1.6)	8 ( 6.2)	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)	5 ( 3.9)
HERPES ZOSTER	6 ( 4.7)	0	6 ( 4.7)	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)
URINARY TRACT INFECTION	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)	5 ( 3.9)	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	4 ( 3.1)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
ORAL HERPES	3 ( 2.3)	0	3 ( 2.3)	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)
SINUSITIS	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)	5 ( 3.9)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
SEPSIS	0	6 ( 4.7)	6 ( 4.7)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
CELLULITIS	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)
CONJUNCTIVITIS	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
LUNG INFECTION	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)
PHARYNGITIS	3 ( 2.3)	0	3 ( 2.3)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
ERYSIPELAS	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)
GASTROENTERITIS VIRAL	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
INFLUENZA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
RHINITIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
GASTROENTERITIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	3 ( 2.4)
INFECTIO	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
HERPES SIMPLEX	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
ORAL CANDIDIASIS	0	0	0	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
RESPIRATORY TRACT INFECTION VIRAL	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
UROSEPSIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
DEVICE RELATED INFECTION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
EAR INFECTION	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
ENDOCARDITIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
HERPES VIRUS INFECTION	0	0	0	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
INFECTIVE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISEASE	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)
LOCALISED INFECTION	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)
ORAL FUNGAL INFECTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
OTITIS EXTERNA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
PYELONEPHRITIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
RASH PUSTULAR	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
SEPTIC SHOCK	0	0	0	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)
VARICELLA ZOSTER VIRUS INFECTION	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	0	0
WOUND INFECTION	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
ABSCESS LIMB	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
ABSCESS NECK	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
AMOEBIASIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
ATYPICAL PNEUMONIA	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
BACTERIAL INFECTION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
BACTERIURIA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BLISTER INFECTED	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BODY TINEA	0	0	0	0	0	1 ( 0.8)
BRONCHIOLITIS	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
DIVERTICULITIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ECZEMA INFECTED	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
ENCEPHALITIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
ESCHERICHIA INFECTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ESCHERICHIA URINARY TRACT INFECTION	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
EYE INFECTION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
FOLLICULITIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
FUNGAL INFECTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
FUNGAL SKIN INFECTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
FURUNCLE	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HEPATITIS VIRAL	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
INFECTIOUS PLEURAL EFFUSION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
LIP INFECTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
LISTERIOSIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
NASTITIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
MUSCLE ABSCESS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
MYCOBACTERIAL DISEASE CARRIER	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ONYCHOMYCOSIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
OPHTHALMIC HERPES ZOSTER	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
PERIORBITAL INFECTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PHARYNGITIS STREPTOCOCCAL	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
PNEUMONIA FUNGAL	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
PNEUMONIA HAEMOPHILUS	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
PNEUMONIA RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRAL	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
SINUSITIS ASPERGILLUS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
SKIN INFECTION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SOFT TISSUE INFECTION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
STAPHYLOCOCCAL INFECTION	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
STAPHYLOCOCCAL SEPSIS	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
STOMA SITE INFECTION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
TINEA CRURIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
TOOTH INFECTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
TRACHEITIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
VASCULAR DEVICE INFECTION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
WOUND INFECTION FUNGAL	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	55 ( 42.6)	11 ( 8.5)	66 ( 51.2)	49 ( 38.6)	5 ( 3.9)	54 ( 42.5)
DIARRHOEA	30 ( 23.3)	4 ( 3.1)	34 ( 26.4)	20 ( 15.7)	1 ( 0.8)	21 ( 16.5)
NAUSEA	24 ( 18.6)	0	24 ( 18.6)	24 ( 18.9)	1 ( 0.8)	25 ( 19.7)
CONSTIPATION	14 ( 10.9)	0	14 ( 10.9)	11 ( 8.7)	0	11 ( 8.7)
VOMITING	8 ( 6.2)	0	8 ( 6.2)	10 ( 7.9)	1 ( 0.8)	11 ( 8.7)
ABDOMINAL PAIN	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)
DYSPEPSIA	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
TOOTHACHE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	3 ( 2.4)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)
ABDOMINAL PAIN UPPER	3 ( 2.3)	0	3 ( 2.3)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
MOUTH ULCERATION	0	0	0	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
FLATULENCE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
HIATUS HERNIA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
LARGE INTESTINE POLYP	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
STOMATITIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
ANAL FISSURE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ENTEROCOLITIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
GASTRITIS	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
INGUINAL HERNIA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
ABDOMINAL DISCOMFORT	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ABDOMINAL DISTENSION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ABDOMINAL PAIN LOWER	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ABDOMINAL TENDERNESS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ANGINA BULLOSA HAEMORRHAGICA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ANGULAR CHEILITIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ASCITES	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
COLITIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
DRY MOUTH	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
DUODENAL ULCER HAEMORRHAGE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
DYSPHAGIA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
ECTOPIC GASTRIC MUCOSA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ENTERITIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
FAECALOMA	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
GASTRIC ULCER PERFORATION	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
GASTRITIS HAEMORRHAGIC	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
GASTROINTESTINAL POLYP	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
HAEMATOCHEZIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
LIP DRY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ORAL MUCOSAL BLISTERING	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ORAL PAIN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PANCREATITIS ACUTE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
TONGUE COATED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	51 ( 39.5)	17 ( 13.2)	68 ( 52.7)	56 ( 44.1)	17 ( 13.4)	73 ( 57.5)
INFUSION RELATED REACTION	47 ( 36.4)	11 ( 8.5)	58 ( 45.0)	54 ( 42.5)	13 ( 10.2)	67 ( 52.8)
FALL	3 ( 2.3)	0	3 ( 2.3)	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)
CONFUSION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
PROCEDURAL PAIN	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
LIMB INJURY	0	0	0	3 ( 2.4)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)
ROAD TRAFFIC ACCIDENT	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
RIB FRACTURE	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	3 ( 2.3)	0	0	0
SKIN LACERATION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
CLAVICLE FRACTURE	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMATOMA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
POST-TRAUMATIC PAIN	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
SKIN ABRASION	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
SPINAL COMPRESSION FRACTURE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ANAL INJURY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ANIMAL SCRATCH	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ARTHROPOD BITE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
BITE	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
FACE INJURY	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
FEMORAL NECK FRACTURE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
HIP FRACTURE	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
LUMBAR VERTEBRAL FRACTURE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
MUSCLE RUPTURE	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
MUSCLE STRAIN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
OVERDOSE	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
PERIORBITAL HAEMATOMA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
SCAPULA FRACTURE	0	0	0	1 ( <0.8)	0	1 ( 0.8)
STERNAL FRACTURE	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SUBDURAL HAEMATOMA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
SUNBURN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
THORACIC VERTEBRAL FRACTURE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
TOXICITY TO VARIOUS AGENTS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
TRANSFUSION REACTION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
TRAUMATIC HAEMOTHORAX	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
UPPER LIMB FRACTURE	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
WOUND EVISCERATION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
INVESTIGATIONS	18 ( 14.0)	18 ( 14.0)	36 ( 27.9)	25 ( 19.7)	10 ( 7.9)	35 ( 27.6)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)	7 ( 5.5)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	5 ( 4.7)	2 ( 1.6)	8 ( 6.2)	4 ( 3.1)	4 ( 3.1)	8 ( 6.3)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	5 ( 3.9)	2 ( 1.6)	7 ( 5.4)	5 ( 3.9)	5 ( 3.9)	10 ( 7.9)
PLATELET COUNT DECREASED	4 ( 3.1)	4 ( 3.1)	8 ( 6.2)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
WEIGHT DECREASED	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	4 ( 3.1)	5 ( 3.9)	0	5 ( 3.9)
BLOOD CREATININE INCREASED	3 ( 2.3)	0	3 ( 2.3)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	0	0
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
BLOOD PHOSPHORUS INCREASED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
C-REACTIVE PROTEIN INCREASED	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
GAMMA-GLOTTAMYLTRANSFERASE INCREASED	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BLOOD PRESSURE INCREASED	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BLOOD UREA INCREASED	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HAEMOGLOBIN DECREASED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
INFLUENZA A VIRUS TEST POSITIVE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BLOOD GLUCOSE INCREASED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BLOOD URIC ACID INCREASED	0	0	0	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
HEPATIC ENZYME INCREASED	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	0	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
OXYGEN SATURATION DECREASED	0	0	0	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
WEIGHT INCREASED	0	0	0	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BODY TEMPERATURE INCREASED	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
FIBRIN D DIMER INCREASED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
HISTOLOGY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
LYMPHOCYTE COUNT INCREASED	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
PROTEIN URINE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
TRANSAMINASES INCREASED	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
TROPONIN T INCREASED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	54 ( 41.9)	8 ( 6.2)	62 ( 48.1)	46 ( 36.2)	4 ( 3.1)	50 ( 39.4)
PYREXIA	20 ( 15.5)	2 ( 1.6)	22 ( 17.1)	11 ( 8.7)	3 ( 2.4)	14 ( 11.0)
FATIGUE	17 ( 13.2)	0	17 ( 13.2)	16 ( 12.6)	0	16 ( 12.6)
ASTHENIA	6 ( 4.7)	2 ( 1.6)	8 ( 6.2)	8 ( 6.3)	1 ( 0.8)	9 ( 7.1)
OEDEMA PERIPHERAL	12 ( 9.3)	0	12 ( 9.3)	8 ( 6.3)	0	8 ( 6.3)
CHEST PAIN	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)	5 ( 3.9)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
CHILLS	5 ( 3.9)	0	5 ( 3.9)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
OEDEMA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
CHEST DISCOMFORT	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HYPERTHERMIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
MALAISE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
MUCOSAL INFLAMMATION	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
PAIN	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
DEVICE RELATED THROMBOSIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
EXTRAVASATION	0	0	0	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
ADVERSE DRUG REACTION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
CATHETER SITE PAIN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
CATHETER SITE PRURITUS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
FACIAL PAIN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
FEELING HOT	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
GAIT DISTURBANCE	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
GENERALISED OEDEMA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
MASS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
SWELLING	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
TEMPERATURE REGULATION DISORDER	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	39 ( 30.2)	4 ( 3.1)	43 ( 33.3)	36 ( 28.3)	3 ( 2.4)	39 ( 30.7)
BACK PAIN	11 ( 8.5)	1 ( 0.8)	12 ( 9.3)	10 ( 7.9)	2 ( 1.6)	12 ( 9.4)
ARTHRALGIA	9 ( 7.0)	1 ( 0.8)	10 ( 7.8)	9 ( 7.1)	0	9 ( 7.1)
PAIN IN EXTREMITY	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)
MUSCLE SPASMS	6 ( 4.7)	0	6 ( 4.7)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
MYALGIA	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
BONE PAIN	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)	3 ( 2.4)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)
MUSCULOSKELETAL PAIN	3 ( 2.3)	0	3 ( 2.3)	5 ( 3.9)	0	5 ( 3.9)
MUSCULAR WEAKNESS	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)
OSTEOARTHRITIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
ARTHRITIS	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
FLANK PAIN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
TENDONITIS	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
GOUTY ARTHRITIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
LUMBAR SPINAL STENOSIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
OSTEOPOROSIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SPINAL PAIN	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ARTHROPATHY	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BURSITIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
COSTOCHONDRITIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
JOINT SWELLING	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
NECK PAIN	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSAL	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
PERIARTHRTIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
POLYMYALGIA RHEUMATICA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
ROTATOR CUFF SYNDROME	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SPINAL DISORDER	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SPINAL OSTEOARTHRITIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
SPONDYLITIS	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
SYNOVIAL CYST	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
TRIGGER FINGER	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	22 ( 17.1)	17 ( 13.2)	39 ( 30.2)	22 ( 17.3)	7 ( 5.5)	29 ( 22.8)
HYPERGLYCAEMIA	7 ( 5.4)	6 ( 4.7)	13 ( 10.1)	3 ( 2.4)	2 ( 1.6)	5 ( 3.9)
HYPERKALAEMIA	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
DECREASED APPETITE	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
HYPERURICAEMIA	4 ( 3.1)	2 ( 1.6)	6 ( 4.7)	3 ( 2.4)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)
HYPOKALAEMIA	6 ( 4.7)	0	6 ( 4.7)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
HYPONATRAEMIA	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)
GOUT	3 ( 2.3)	0	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HYPERPHOSPHATAEMIA	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	3 ( 2.3)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
HYPOGLYCAEMIA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
HYPOCALCAEMIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
TUMOUR LYSIS SYNDROME	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)
DEHYDRATION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
FLUID OVERLOAD	0	0	0	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
FLUID RETENTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HYPERCALCAEMIA	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	0	0
ACIDOSIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
DIABETES MELLITUS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
FOLATE DEFICIENCY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
HYPOALBUMINAEMIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
HYPOCHLORAEMIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
HYPOVITAMINOSIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
IRON DEFICIENCY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
STEROID DIABETES	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	28 ( 21.7)	9 ( 7.0)	37 ( 28.7)	31 ( 24.4)	3 ( 2.4)	34 ( 26.8)
HEADACHE	15 ( 11.6)	0	15 ( 11.6)	10 ( 7.9)	0	10 ( 7.9)
DIZZINESS	10 ( 7.8)	0	10 ( 7.8)	9 ( 7.1)	0	9 ( 7.1)
DYSGEUSIA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SYNCOPE	1 ( 0.8)	3 ( 2.3)	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)
TREMOR	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
BALANCE DISORDER	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
SCIATICA	0	0	0	3 ( 2.4)	0	4 ( 3.1)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	3 ( 2.3)	0	0	0
POLYNEUROPATHY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
PRESYNCOPE	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HYPOTONIA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
LETHARGY	0	0	0	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
PARAESTHESIA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
RESTLESS LEGS SYNDROME	0	0	0	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
SEIZURE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
VERTEBRIBASILAR INSUFFICIENCY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
ALTERED STATE OF CONSCIOUSNESS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
AMNESIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
APHASIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
APHONIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
CEREBRAL HAEMORRHAGE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
DIZZINESS EXERTIONAL	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
HYPOAESTHESIA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ISCHAEMIC STROKE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
MEMORY IMPAIRMENT	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
MULTIPLE SCLEROSIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
NEUROPATHY PERIPHERAL	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
POST HERPETIC NEURALGIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
SMALL FIBRE NEUROPATHY	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SPINAL CORD COMPRESSION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
TASTE DISORDER	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	29 ( 22.5)	5 ( 3.9)	34 ( 26.4)	36 ( 28.3)	6 ( 4.7)	42 ( 33.1)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
COUGH	18 (14.0)	0	18 (14.0)	14 (11.0)	0	14 (11.0)
DYSPNOEA	3 (2.3)	3 (2.3)	6 (4.7)	8 (6.3)	1 (0.8)	9 (7.1)
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.1)
DYSPHONIA	2 (1.6)	0	2 (1.6)	3 (2.4)	0	3 (2.4)
PLEURAL EFFUSION	0	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.1)
EPISTAXIS	0	0	0	3 (2.4)	0	3 (2.4)
OROPHARYNGEAL PAIN	2 (1.6)	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
CATARH	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
PRODUCTIVE COUGH	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
BRONCHITIS CHRONIC	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
DYSPNOEA EXERTIONAL	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
LUNG DISORDER	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
NASAL CONGESTION	2 (1.6)	0	2 (1.6)	0	0	0
PLEURITIC PAIN	2 (1.6)	0	2 (1.6)	0	0	0
PNEUMONITIS	0	0	0	2 (1.6)	0	2 (1.6)
RALES	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
RHINITIS ALLERGIC	0	0	0	1 (0.8)	0	0
SLEEP APNOEA SYNDROME	0	0	0	2 (1.6)	0	2 (1.6)
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
ALLERGIC SINUSITIS	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
BRONCHOSPASM	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
HAEMOPTYSIS	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
HICCUPS	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
HYPOXIA	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
ORTHOPNOEA	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
PULMONARY EMBOLISM	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
PULMONARY OEDEMA	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
RHINORRHOEA	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
SNEEZING	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	34 (26.4)	0	34 (26.4)	36 (28.3)	5 (3.9)	41 (32.3)
PRURITUS	8 (6.2)	0	8 (6.2)	6 (4.7)	0	6 (4.7)
RASH	6 (4.7)	0	6 (4.7)	6 (4.7)	2 (1.6)	8 (6.3)
ACTINIC KERATOSIS	2 (1.6)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
DRY SKIN	1 (0.8)	0	1 (0.8)	4 (3.1)	0	4 (3.1)
NIGHT SWEATS	2 (1.6)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
RASH MACULO-PAPULAR	3 (2.3)	0	3 (2.3)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
ERYTHEMA	2 (1.6)	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
HYPERHIDROSIS	2 (1.6)	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
SKIN LESION	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)
SKIN ULCER	0	0	0	4 (3.1)	0	4 (3.1)
URTICARIA	0	0	0	4 (3.1)	0	4 (3.1)
ECZEMA	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
ALOPECIA	2 (1.6)	0	2 (1.6)	0	0	0
DERMAL CYST	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
DERMATITIS	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
DERMATITIS ALLERGIC	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
DIABETIC FOOT	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
HYPERKERATOSIS	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
PSORIASIS	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
RASH ERYTHEMATOUS	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
RASH PAPULAR	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.6)
BLISTER	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
COLD SWEAT	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
DERMATITIS BULLOUS	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
EOSINOPHILIC PANNICULITIS	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
NAIL RIDGING	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
ONYCHOCALOSIS	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (x25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
PETECHIAE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PIGMENTATION DISORDER	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PRECANCEROUS SKIN LESION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PRURITUS GENERALISED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
RASH GENERALISED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
RASH MACULAR	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
RASH PRURITIC	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SEBORRHOIC DERMATITIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SKIN PLAQUE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	14 ( 10.9)	8 ( 6.2)	22 ( 17.1)	11 ( 8.7)	5 ( 3.9)	16 ( 12.6)
HYPERTENSION	7 ( 5.4)	3 ( 2.3)	10 ( 7.8)	3 ( 2.4)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)
HYPOTENSION	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)	2 ( 1.6)	4 ( 3.1)	6 ( 4.7)
PHLEBITIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
FLUSHING	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
HAEMATOMA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
DEEP VEIN THROMBOSIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
EMBOLISM	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HYPERTENSIVE CRISIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
PERIPHERAL COLDNESS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
THROMBOSIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
VENOUS THROMBOSIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	10 ( 7.8)	10 ( 7.8)	20 ( 15.5)	5 ( 3.9)	10 ( 7.9)	15 ( 11.8)
ATRIAL FIBRILLATION	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	4 ( 3.1)	0	3 ( 2.4)	3 ( 2.4)
CARDIAC FAILURE	0	3 ( 2.3)	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
PALPITATIONS	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)
TACHYCARDIA	3 ( 2.3)	0	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
MYOCARDIAL INFARCTION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	0	0
ANGINA PECTORIS	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
ATRIAL FLUTTER	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	0	0	0	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)
VENTRICULAR EXTRASYSTOLES	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ACUTE CORONARY SYNDROME	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
AORTIC VALVE INCOMPETENCE	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ARRHYTHMIA	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
BRADYCARDIA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
CARDIAC ARREST	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
MITRAL VALVE INCOMPETENCE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
MYOCARDIAL ISCHAEMIA	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
PERICARDITIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
RIGHT VENTRICULAR FAILURE	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
SUPRAVENTRICULAR EXTRASYSTOLES	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
VENTRICULAR ARRHYTHMIA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	14 ( 10.9)	8 ( 6.2)	22 ( 17.1)	8 ( 6.3)	7 ( 5.5)	15 ( 11.8)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)	5 ( 3.9)	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	4 ( 3.1)
BASAL CELL CARCINOMA	3 ( 2.3)	3 ( 2.3)	6 ( 4.7)	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
LIPOMA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
MALIGNANT MELANOMA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
METASTATIC MALIGNANT MELANOMA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
SEBORRHOIC KERATOSIS	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
ADENOCARCINOMA OF COLON	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
ADRENAL ADENOMA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ANAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
BOWEN'S DISEASE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
COLON ADENOMA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
KERATOACANTHOMA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
LUNG ADENOCARCINOMA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
LUNG ADENOCARCINOMA STAGE IV	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
MALIGNANT MELANOMA IN SITU	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PANCREATIC CARCINOMA METASTATIC	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
PROSTATE CANCER	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
PROSTATE CANCER METASTATIC	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
SALIVARY GLAND ADENOMA	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
SARCOMA OF SKIN	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
T-CELL LYMPHOMA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	15 ( 11.6)	1 ( 0.8)	16 ( 12.4)	17 ( 13.4)	0	17 ( 13.4)
INSOMNIA	5 ( 3.9)	0	5 ( 3.9)	7 ( 5.5)	0	7 ( 5.5)
ANXIETY	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)
DEPRESSION	3 ( 2.3)	0	3 ( 2.3)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
CONFUSIONAL STATE	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
SLEEP DISORDER	0	0	0	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
DISORIENTATION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PSYCHOTIC DISORDER	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
RESTLESSNESS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
EYE DISORDERS	11 ( 8.5)	2 ( 1.6)	13 ( 10.1)	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)
DACRYOSTENOSIS ACQUIRED	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
DRY EYE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
EPISCLERITIS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
LACRIMATION INCREASED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
OCULAR HYPERAEMIA	0	0	0	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
AMAUROSIS FUGAX	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ECZEMA EYELIDS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
ENTROPION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
EYE INFLAMMATION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
EYE PAIN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
EYELID SKIN DRYNESS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
KERATITIS	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
MACULAR SCAR	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
ORBITAL OEDEMA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
PERIORBITAL SWELLING	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
RETINAL VEIN OCCLUSION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
VISION BLURRED	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	8 ( 6.2)	3 ( 2.3)	11 ( 8.5)	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	6 ( 4.7)
HAEMATURIA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
NOCTURIA	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
NEPHROLITHIASIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
RENAL FAILURE	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	0	0
ACUTE KIDNEY INJURY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
AZOTAEMLIA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
CALCULUS BLADDER	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
COSTOVERTEBRAL ANGLE TENDERNESS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
DYSURIA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
HYPERTONIC BLADDER	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 MedDRA v22.0 coding dictionary applied.  
 Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.1.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Incidence of Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT  
 Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	VEN+G (N=129)			GC1b (N=127)		
	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade <3 n (%)	Grade >=3 n (%)	Any Grade n (%)
POLLAKIURIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
POLYURIA	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
RENAL COLIC	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
RENAL IMPAIRMENT	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	7 ( 5.4)	2 ( 1.6)	9 ( 7.0)	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)
VERTIGO	3 ( 2.3)	2 ( 1.6)	5 ( 3.9)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
CERUMEN IMPACTION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
DEAFNESS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
EAR CONGESTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
EAR HAEMORRHAGE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
EAR PAIN	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
EAR PRURITUS	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
EXCESSIVE CERUMEN PRODUCTION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
HYPOACUSIS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HEPATOBLILIARY DISORDERS	3 ( 2.3)	3 ( 2.3)	6 ( 4.7)	1 ( 0.8)	4 ( 3.1)	5 ( 3.9)
CHOLELITHIASIS	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	0	0
HEPATITIS TOXIC	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)
HEPATOTOXICITY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HYPERBILIRUBINAEMIA	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
BILE DUCT STONE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
CHOLECYSTITIS ACUTE	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
HEPATOCELLULAR INJURY	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	5 ( 3.9)	2 ( 1.6)	7 ( 5.4)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)
VAGINAL DISCHARGE	2 ( 1.6)	0	2 ( 1.6)	0	0	0
BREAST PAIN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
CYSTOCELE	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
PELVIC PAIN	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
PROSTATITIS	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
RECTOCELE	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	3 ( 2.3)	4 ( 3.1)	0	4 ( 3.1)
HYPERSENSITIVITY	0	0	0	3 ( 2.4)	0	3 ( 2.4)
ALLERGY TO ARTHROPOD BITE	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
ANAPHYLACTIC REACTION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
CYTOKINE RELEASE SYNDROME	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
SEASONAL ALLERGY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	2 ( 1.6)	1 ( 0.8)	3 ( 2.3)	1 ( 0.8)	2 ( 1.6)	3 ( 2.4)
SKIN NEOPLASM EXCISION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
CANCER SURGERY	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
MEDICAL DEVICE REMOVAL	0	0	0	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)
RETINAL OPERATION	0	1 ( 0.8)	1 ( 0.8)	0	0	0
TOOTH EXTRACTION	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
PRODUCT ISSUES	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
DEVICE DISLOCATION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
DEVICE OCCLUSION	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)	0	0	0
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)
HYDROCELE	0	0	0	1 ( 0.8)	0	1 ( 0.8)

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. MedDRA v22.0 coding dictionary applied. Abbvie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	120 ( 93.0)	126 ( 99.2)
Number of censored subjects, n (%)	9 ( 7.0)	1 ( 0.8)
Odds Ratio	0.106	
95% CI	0.013, 0.848	
P-value	0.0344	
Relative Risk	0.938	
95% CI	0.892, 0.985	
P-value	0.0111	
Risk Difference	-0.062	
95% CI	-0.108, -0.015	
P-value	0.0092	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.1, 1.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Hazard Ratio	0.804	
95% CI	0.620, 1.042	
p-value	0.0372	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	83/	89 ( 93.3)	78/	79 ( 98.7)	0.94 ( 0.89, 1.00)	0.0676	0.7026
>= 75 years	37/	40 ( 92.5)	48/	48 (100.0)	0.93 ( 0.85, 1.01)	0.0833	
Gender							
male	84/	91 ( 92.3)	86/	87 ( 98.9)	0.93 ( 0.88, 1.00)	0.0345	0.7683
female	36/	38 ( 94.7)	40/	40 (100.0)	0.95 ( 0.88, 1.02)	0.1573	
B-Symptom Fever							
yes	4/	4 (100.0)	10/	10 (100.0)	NE		NE
no	116/	125 ( 92.8)	116/	117 ( 99.1)	0.94 ( 0.89, 0.99)	0.0121	
B-Symptom Night Sweat							
yes	51/	60 ( 85.0)	57/	58 ( 98.3)	0.86 ( 0.77, 0.97)	0.0108	NE
no	69/	69 (100.0)	69/	69 (100.0)	NE		
B-Symptom Weight Loss							
yes	18/	21 ( 85.7)	28/	28 (100.0)	0.86 ( 0.72, 1.02)	0.0836	0.2124
no	102/	108 ( 94.4)	98/	99 ( 99.0)	0.95 ( 0.91, 1.00)	0.0648	
Race Group 2							
white	107/	116 ( 92.2)	114/	115 ( 99.1)	0.93 ( 0.88, 0.98)	0.0109	NE
non-white	4/	4 (100.0)	3/	3 (100.0)	NE		
TLS risk category							
low	10/	10 (100.0)	13/	13 (100.0)	NE		0.3924
medium	74/	79 ( 93.7)	80/	81 ( 98.8)	0.95 ( 0.89, 1.01)	0.0956	
high	36/	40 ( 90.0)	33/	33 (100.0)	0.90 ( 0.81, 1.00)	0.0456	
CIRS-Score							
<= 6	16/	16 (100.0)	19/	19 (100.0)	NE		NE
> 6	104/	113 ( 92.0)	107/	108 ( 99.1)	0.93 ( 0.88, 0.98)	0.0116	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	70/	73 ( 95.9)	66/	67 ( 98.5)	0.97 ( 0.92, 1.03)	0.3451	0.0902
>= 70 mL/min	50/	56 ( 89.3)	57/	57 (100.0)	0.89 ( 0.82, 0.98)	0.0144	
IGHV mutational status							
mutated	5/	5 (100.0)	5/	5 (100.0)	NE		NE
unmutated	113/	120 ( 94.2)	121/	122 ( 99.2)	0.95 ( 0.91, 1.00)	0.0318	
TP53 mutation status							
mutated	20/	23 ( 87.0)	19/	19 (100.0)	0.87 ( 0.74, 1.02)	0.0835	0.2749
unmutated	99/	105 ( 94.3)	107/	108 ( 99.1)	0.95 ( 0.90, 1.00)	0.0545	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	14/	17 ( 82.4)	14/	14 (100.0)	0.82 ( 0.66, 1.03)	0.0837	0.0656
Del (11q)	22/	27 ( 81.5)	30/	30 (100.0)	0.81 ( 0.68, 0.98)	0.0256	
Trisomy 12	27/	27 (100.0)	26/	26 (100.0)	NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	34/	34 (100.0)	24/	24 (100.0)	NE		
Del (13q)	22/	23 ( 95.7)	32/	33 ( 97.0)	0.99 ( 0.89, 1.10)	0.8003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	31/ 35 ( 88.6)		43/ 43 (100.0)		0.89 ( 0.79, 1.00)	0.0456	0.2591
> 3.5 mg/L	80/ 85 ( 94.1)		80/ 81 ( 98.8)		0.95 ( 0.90, 1.01)	0.1061	
ECOG Performance Status							
0	53/ 54 ( 98.1)		58/ 58 (100.0)		0.98 ( 0.95, 1.02)	0.3173	0.0411
1	51/ 56 ( 91.1)		56/ 57 ( 98.2)		0.93 ( 0.85, 1.01)	0.0951	
>=2	16/ 19 ( 84.2)		12/ 12 (100.0)		0.84 ( 0.69, 1.02)	0.0836	
Binet Stage							
Stage A	24/ 27 ( 88.9)		22/ 23 ( 95.7)		0.93 ( 0.79, 1.09)	0.3669	0.6041
Stage B	46/ 52 ( 88.5)		52/ 52 (100.0)		0.88 ( 0.80, 0.98)	0.0144	
Stage C	50/ 50 (100.0)		52/ 52 (100.0)		NE		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	23/ 23 (100.0)		22/ 22 (100.0)		NE		0.0698
Central and Eastern Europe	34/ 41 ( 82.9)		38/ 39 ( 97.4)		0.85 ( 0.73, 0.99)	0.0327	
Latin America	8/ 8 (100.0)		7/ 7 (100.0)		NE		
US/Canada/Central America	12/ 12 (100.0)		12/ 12 (100.0)		NE		
Western Europe	43/ 45 ( 95.6)		47/ 47 (100.0)		0.96 ( 0.90, 1.02)	0.1573	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	70/ 77 ( 90.9)		80/ 81 ( 98.8)		0.92 ( 0.85, 0.99)	0.0297	0.5621
>=3 and <6 years	36/ 38 ( 94.7)		26/ 26 (100.0)		0.95 ( 0.88, 1.02)	0.1573	
>= 6 years	14/ 14 (100.0)		20/ 20 (100.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	71 ( 55.0)	59 ( 46.5)
Number of censored subjects, n (%)	58 ( 45.0)	68 ( 53.5)
Odds Ratio	1.411	
95% CI	0.863, 2.307	
P-value	0.1702	
Relative Risk	1.185	
95% CI	0.929, 1.511	
P-value	0.1720	
Risk Difference	0.086	
95% CI	-0.036, 0.208	
P-value	0.1681	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	3.3 ( 0.7, 6.1)	1.4 ( 0.2, 5.7)
Median (95% CI)	13.9 (10.4, 20.3)	16.6 (11.8, 21.2)
75%-ile (95% CI)	28.2 (19.4, 34.5)	24.5 (16.6, 32.5)
Hazard Ratio	0.945	
95% CI	0.663, 1.347	
p-value	0.7628	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	46/	89 ( 51.7)	29/	79 ( 36.7)	1.41 ( 0.99, 2.00)	0.0570	0.1516
>= 75 years	25/	40 ( 62.5)	30/	48 ( 62.5)	1.00 ( 0.72, 1.38)	1.0000	
Gender							
male	51/	91 ( 56.0)	42/	87 ( 48.3)	1.16 ( 0.87, 1.54)	0.3024	0.8174
female	20/	38 ( 52.6)	17/	40 ( 42.5)	1.24 ( 0.77, 1.98)	0.3726	
B-Symptom Fever							
yes	3/	4 ( 75.0)	2/	10 ( 20.0)	3.75 ( 0.96, 14.65)	0.0573	0.0862
no	68/	125 ( 54.4)	57/	117 ( 48.7)	1.12 ( 0.87, 1.43)	0.3787	
B-Symptom Night Sweat							
yes	28/	60 ( 46.7)	21/	58 ( 36.2)	1.29 ( 0.83, 1.99)	0.2537	0.6173
no	43/	69 ( 62.3)	38/	69 ( 55.1)	1.13 ( 0.85, 1.50)	0.3889	
B-Symptom Weight Loss							
yes	10/	21 ( 47.6)	9/	28 ( 32.1)	1.48 ( 0.74, 2.99)	0.2715	0.4582
no	61/	108 ( 56.5)	50/	99 ( 50.5)	1.12 ( 0.87, 1.44)	0.3915	
Race Group 2							
white	61/	116 ( 52.6)	54/	115 ( 47.0)	1.12 ( 0.86, 1.45)	0.3933	0.7622
non-white	2/	4 ( 50.0)	1/	3 ( 33.3)	1.50 ( 0.23, 9.80)	0.6719	
TLS risk category							
low	5/	10 ( 50.0)	7/	13 ( 53.8)	0.93 ( 0.42, 2.06)	0.8556	0.7242
medium	46/	79 ( 58.2)	40/	81 ( 49.4)	1.18 ( 0.88, 1.57)	0.2637	
high	20/	40 ( 50.0)	12/	33 ( 36.4)	1.38 ( 0.80, 2.38)	0.2543	
CIRS-Score							
<= 6	11/	16 ( 68.8)	9/	19 ( 47.4)	1.45 ( 0.81, 2.59)	0.2063	0.4676
> 6	60/	113 ( 53.1)	50/	108 ( 46.3)	1.15 ( 0.88, 1.50)	0.3143	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	47/	73 ( 64.4)	33/	67 ( 49.3)	1.31 ( 0.97, 1.76)	0.0771	0.2658
>= 70 mL/min	24/	56 ( 42.9)	25/	57 ( 43.9)	0.98 ( 0.64, 1.49)	0.9144	
IGHV mutational status							
mutated	3/	5 ( 60.0)	2/	5 ( 40.0)	1.50 ( 0.41, 5.45)	0.5379	0.7512
unmutated	68/	120 ( 56.7)	57/	122 ( 46.7)	1.21 ( 0.95, 1.55)	0.1237	
TP53 mutation status							
mutated	14/	23 ( 60.9)	7/	19 ( 36.8)	1.65 ( 0.84, 3.24)	0.1441	0.2782
unmutated	56/	105 ( 53.3)	52/	108 ( 48.1)	1.11 ( 0.85, 1.44)	0.4497	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	9/	17 ( 52.9)	6/	14 ( 42.9)	1.24 ( 0.58, 2.62)	0.5822	0.4160
Del (11q)	12/	27 ( 44.4)	16/	30 ( 53.3)	0.83 ( 0.49, 1.43)	0.5069	
Trisomy 12	17/	27 ( 63.0)	10/	26 ( 38.5)	1.64 ( 0.93, 2.88)	0.0877	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	21/	34 ( 61.8)	10/	24 ( 41.7)	1.48 ( 0.86, 2.55)	0.1548	
Del (13q)	12/	23 ( 52.2)	17/	33 ( 51.5)	1.01 ( 0.61, 1.69)	0.9612	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.2.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	19/ 35 ( 54.3)		19/ 43 ( 44.2)		1.23 ( 0.78, 1.93)	0.3732	0.6424
> 3.5 mg/L	43/ 85 ( 50.6)		38/ 81 ( 46.9)		1.08 ( 0.79, 1.47)	0.6365	
ECOG Performance Status							
0	32/ 54 ( 59.3)		28/ 58 ( 48.3)		1.23 ( 0.87, 1.74)	0.2459	0.8853
1	30/ 56 ( 53.6)		27/ 57 ( 47.4)		1.13 ( 0.78, 1.63)	0.5105	
>=2	9/ 19 ( 47.4)		4/ 12 ( 33.3)		1.42 ( 0.56, 3.60)	0.4590	
Binet Stage							
Stage A	14/ 27 ( 51.9)		8/ 23 ( 34.8)		1.49 ( 0.76, 2.91)	0.2409	0.6790
Stage B	28/ 52 ( 53.8)		23/ 52 ( 44.2)		1.22 ( 0.82, 1.81)	0.3297	
Stage C	29/ 50 ( 58.0)		28/ 52 ( 53.8)		1.08 ( 0.76, 1.52)	0.6728	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	13/ 23 ( 56.5)		12/ 22 ( 54.5)		1.04 ( 0.61, 1.75)	0.8940	0.8268
Central and Eastern Europe	17/ 41 ( 41.5)		14/ 39 ( 35.9)		1.16 ( 0.66, 2.01)	0.6108	
Latin America	5/ 8 ( 62.5)		2/ 7 ( 28.6)		2.19 ( 0.60, 7.93)	0.2338	
US/Canada/Central America	7/ 12 ( 58.3)		7/ 12 ( 58.3)		1.00 ( 0.51, 1.97)	1.0000	
Western Europe	29/ 45 ( 64.4)		24/ 47 ( 51.1)		1.26 ( 0.89, 1.80)	0.1978	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	43/ 77 ( 55.8)		35/ 81 ( 43.2)		1.29 ( 0.94, 1.78)	0.1151	0.5551
>=3 and <6 years	22/ 38 ( 57.9)		14/ 26 ( 53.8)		1.08 ( 0.69, 1.68)	0.7508	
>= 6 years	6/ 14 ( 42.9)		10/ 20 ( 50.0)		0.86 ( 0.41, 1.81)	0.6859	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	99 ( 76.7)	97 ( 76.4)
Number of censored subjects, n (%)	30 ( 23.3)	30 ( 23.6)
Odds Ratio	1.021	
95% CI	0.572, 1.820	
P-value	0.9449	
Relative Risk	1.005	
95% CI	0.877, 1.151	
P-value	0.9449	
Risk Difference	0.004	
95% CI	-0.100, 0.107	
P-value	0.9449	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.1 ( 0.1, 0.2)	0.1 ( 0.1, 0.2)
Median (95% CI)	1.9 ( 0.7, 3.3)	2.2 ( 0.5, 4.4)
75%-ile (95% CI)	12.1 ( 5.6, 23.3)	16.6 ( 6.2, 24.5)
Hazard Ratio	0.978	
95% CI	0.738, 1.297	
p-value	0.8960	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	67/ 89 ( 75.3)	55/ 79 ( 69.6)		1.08 ( 0.90, 1.31)	0.4154		0.2031
>= 75 years	32/ 40 ( 80.0)	42/ 48 ( 87.5)		0.91 ( 0.76, 1.10)	0.3508		
Gender							
male	71/ 91 ( 78.0)	66/ 87 ( 75.9)		1.03 ( 0.88, 1.21)	0.7326		0.6075
female	28/ 38 ( 73.7)	31/ 40 ( 77.5)		0.95 ( 0.74, 1.22)	0.6956		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	6/ 10 ( 60.0)		1.25 ( 0.59, 2.67)	0.5645		0.5486
no	96/125 ( 76.8)	91/117 ( 77.8)		0.99 ( 0.86, 1.13)	0.8560		
B-Symptom Night Sweat							
yes	40/ 60 ( 66.7)	40/ 58 ( 69.0)		0.97 ( 0.75, 1.24)	0.7893		0.6219
no	59/ 69 ( 85.5)	57/ 69 ( 82.6)		1.04 ( 0.89, 1.20)	0.6422		
B-Symptom Weight Loss							
yes	13/ 21 ( 61.9)	20/ 28 ( 71.4)		0.87 ( 0.58, 1.30)	0.4931		0.4434
no	86/108 ( 79.6)	77/ 99 ( 77.8)		1.02 ( 0.89, 1.18)	0.7455		
Race Group 2							
white	88/116 ( 75.9)	89/115 ( 77.4)		0.98 ( 0.85, 1.13)	0.7836		0.1782
non-white	3/ 4 ( 75.0)	0/ 3 ( 0.0)		5.60 ( 0.39, 79.70)	0.2035		
TLS risk category							
low	7/ 10 ( 70.0)	7/ 13 ( 53.8)		1.30 ( 0.68, 2.48)	0.4264		0.6195
medium	63/ 79 ( 79.7)	67/ 81 ( 82.7)		0.96 ( 0.83, 1.12)	0.6311		
high	29/ 40 ( 72.5)	23/ 33 ( 69.7)		1.04 ( 0.77, 1.40)	0.7934		
CIRS-Score							
<= 6	14/ 16 ( 87.5)	17/ 19 ( 89.5)		0.98 ( 0.77, 1.24)	0.8561		0.7879
> 6	85/113 ( 75.2)	80/108 ( 74.1)		1.02 ( 0.87, 1.18)	0.8447		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	59/ 73 ( 80.8)	53/ 67 ( 79.1)		1.02 ( 0.87, 1.21)	0.8001		0.8427
>= 70 mL/min	40/ 56 ( 71.4)	41/ 57 ( 71.9)		0.99 ( 0.79, 1.25)	0.9529		
IGHV mutational status							
mutated	4/ 5 ( 80.0)	5/ 5 (100.0)		0.80 ( 0.52, 1.24)	0.3183		0.2798
unmutated	93/120 ( 77.5)	92/122 ( 75.4)		1.03 ( 0.89, 1.18)	0.7016		
TP53 mutation status							
mutated	18/ 23 ( 78.3)	16/ 19 ( 84.2)		0.93 ( 0.70, 1.24)	0.6209		0.5928
unmutated	80/105 ( 76.2)	81/108 ( 75.0)		1.02 ( 0.87, 1.18)	0.8397		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	12/ 17 ( 70.6)	9/ 14 ( 64.3)		1.10 ( 0.67, 1.80)	0.7120		0.9785
Del (11q)	19/ 27 ( 70.4)	22/ 30 ( 73.3)		0.96 ( 0.69, 1.33)	0.8043		
Trisomy 12	21/ 27 ( 77.8)	21/ 26 ( 80.8)		0.96 ( 0.73, 1.27)	0.7882		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	28/ 34 ( 82.4)	19/ 24 ( 79.2)		1.04 ( 0.80, 1.35)	0.7640		
Del (13q)	19/ 23 ( 82.6)	26/ 33 ( 78.8)		1.05 ( 0.81, 1.36)	0.7189		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	26/ 35 ( 74.3)	31/ 43 ( 72.1)		1.03 ( 0.79, 1.35)	0.8274		0.7707
> 3.5 mg/L	65/ 85 ( 76.5)	63/ 81 ( 77.8)		0.98 ( 0.83, 1.16)	0.8411		
ECOG Performance Status							
0	43/ 54 ( 79.6)	48/ 58 ( 82.8)		0.96 ( 0.80, 1.15)	0.6728		0.6578
1	45/ 56 ( 80.4)	42/ 57 ( 73.7)		1.09 ( 0.89, 1.33)	0.4005		
>=2	11/ 19 ( 57.9)	7/ 12 ( 58.3)		0.99 ( 0.54, 1.83)	0.9807		
Binet Stage							
Stage A	20/ 27 ( 74.1)	14/ 23 ( 60.9)		1.22 ( 0.82, 1.81)	0.3317		0.5565
Stage B	37/ 52 ( 71.2)	38/ 52 ( 73.1)		0.97 ( 0.77, 1.24)	0.8270		
Stage C	42/ 50 ( 84.0)	45/ 52 ( 86.5)		0.97 ( 0.83, 1.14)	0.7181		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	17/ 23 ( 73.9)	16/ 22 ( 72.7)		1.02 ( 0.71, 1.45)	0.9284		0.4055
Central and Eastern Europe	26/ 41 ( 63.4)	25/ 39 ( 64.1)		0.99 ( 0.71, 1.38)	0.9490		
Latin America	8/ 8 (100.0)	6/ 7 ( 85.7)		1.17 ( 0.86, 1.58)	0.3178		
US/Canada/Central America	11/ 12 ( 91.7)	8/ 12 ( 66.7)		1.38 ( 0.89, 2.12)	0.1513		
Western Europe	37/ 45 ( 82.2)	42/ 47 ( 89.4)		0.92 ( 0.78, 1.09)	0.3310		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	61/ 77 ( 79.2)	62/ 81 ( 76.5)		1.03 ( 0.88, 1.22)	0.6851		0.5798
>=3 and <6 years	28/ 38 ( 73.7)	18/ 26 ( 69.2)		1.06 ( 0.77, 1.46)	0.7017		
>= 6 years	10/ 14 ( 71.4)	17/ 20 ( 85.0)		0.84 ( 0.58, 1.23)	0.3684		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.4  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	112 ( 86.8)	116 ( 91.3)
Number of censored subjects, n (%)	17 ( 13.2)	11 ( 8.7)
Odds Ratio	0.625	
95% CI	0.280, 1.393	
P-value	0.2501	
Relative Risk	0.951	
95% CI	0.872, 1.036	
P-value	0.2475	
Risk Difference	-0.045	
95% CI	-0.121, 0.031	
P-value	0.2451	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	0.0 ( 0.0, 0.1)	0.0 ( 0.0, 0.1)
75%-ile (95% CI)	1.2 ( 0.3, 5.1)	0.5 ( 0.2, 3.3)
Hazard Ratio	0.864	
95% CI	0.663, 1.126	
p-value	0.2409	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	76/ 89 ( 85.4)	72/ 79 ( 91.1)		0.94 ( 0.84, 1.05)	0.2461		0.5948
>= 75 years	36/ 40 ( 90.0)	44/ 48 ( 91.7)		0.98 ( 0.86, 1.12)	0.7883		
Gender							
male	79/ 91 ( 86.8)	79/ 87 ( 90.8)		0.96 ( 0.86, 1.06)	0.3984		0.8468
female	33/ 38 ( 86.8)	37/ 40 ( 92.5)		0.94 ( 0.81, 1.09)	0.4157		
B-Symptom Fever							
yes	4/ 4 (100.0)	8/ 10 ( 80.0)		1.25 ( 0.92, 1.70)	0.1582		0.0765
no	108/125 ( 86.4)	108/117 ( 92.3)		0.94 ( 0.86, 1.02)	0.1363		
B-Symptom Night Sweat							
yes	46/ 60 ( 76.7)	50/ 58 ( 86.2)		0.89 ( 0.75, 1.06)	0.1851		0.1184
no	66/ 69 ( 95.7)	66/ 69 ( 95.7)		1.00 ( 0.93, 1.07)	1.0000		
B-Symptom Weight Loss							
yes	16/ 21 ( 76.2)	25/ 28 ( 89.3)		0.85 ( 0.65, 1.12)	0.2519		0.3742
no	96/108 ( 88.9)	91/ 99 ( 91.9)		0.97 ( 0.89, 1.06)	0.4586		
Race Group 2							
white	101/116 ( 87.1)	105/115 ( 91.3)		0.95 ( 0.87, 1.04)	0.3009		0.4111
non-white	3/ 4 ( 75.0)	3/ 3 (100.0)		0.75 ( 0.43, 1.32)	0.3190		
TLS risk category							
low	10/ 10 (100.0)	12/ 13 ( 92.3)		1.08 ( 0.93, 1.27)	0.3174		0.2213
medium	68/ 79 ( 86.1)	73/ 81 ( 90.1)		0.96 ( 0.85, 1.07)	0.4307		
high	34/ 40 ( 85.0)	31/ 33 ( 93.9)		0.90 ( 0.77, 1.06)	0.2101		
CIRS-Score							
<= 6	16/ 16 (100.0)	18/ 19 ( 94.7)		1.06 ( 0.95, 1.17)	0.3174		0.0546
> 6	96/113 ( 85.0)	98/108 ( 90.7)		0.94 ( 0.85, 1.03)	0.1887		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	67/ 73 ( 91.8)	60/ 67 ( 89.6)		1.02 ( 0.92, 1.14)	0.6518		0.0619
>= 70 mL/min	45/ 56 ( 80.4)	53/ 57 ( 93.0)		0.86 ( 0.75, 1.00)	0.0530		
IGHV mutational status							
mutated	4/ 5 ( 80.0)	5/ 5 (100.0)		0.80 ( 0.52, 1.24)	0.3183		0.3955
unmutated	106/120 ( 88.3)	111/122 ( 91.0)		0.97 ( 0.89, 1.06)	0.4991		
TP53 mutation status							
mutated	19/ 23 ( 82.6)	18/ 19 ( 94.7)		0.87 ( 0.70, 1.08)	0.2126		0.3949
unmutated	92/105 ( 87.6)	98/108 ( 90.7)		0.97 ( 0.88, 1.06)	0.4645		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	14/ 17 ( 82.4)	13/ 14 ( 92.9)		0.89 ( 0.68, 1.15)	0.3722		0.0673
Del (11q)	19/ 27 ( 70.4)	29/ 30 ( 96.7)		0.73 ( 0.56, 0.94)	0.0141		
Trisomy 12	25/ 27 ( 92.6)	24/ 26 ( 92.3)		1.00 ( 0.86, 1.17)	0.9687		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	31/ 34 ( 91.2)	20/ 24 ( 83.3)		1.09 ( 0.89, 1.35)	0.3949		
Del (13q)	22/ 23 ( 95.7)	30/ 33 ( 90.9)		1.05 ( 0.92, 1.21)	0.4723		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.4.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	29/ 35 ( 82.9)		39/ 43 ( 90.7)		0.91 ( 0.76, 1.09)	0.3209	0.5840
> 3.5 mg/L	76/ 85 ( 89.4)		75/ 81 ( 92.6)		0.97 ( 0.88, 1.06)	0.4737	
ECOG Performance Status							
0	52/ 54 ( 96.3)		55/ 58 ( 94.8)		1.02 ( 0.94, 1.10)	0.7054	0.2191
1	44/ 56 ( 78.6)		50/ 57 ( 87.7)		0.90 ( 0.76, 1.06)	0.1982	
>=2	16/ 19 ( 84.2)		11/ 12 ( 91.7)		0.92 ( 0.71, 1.19)	0.5206	
Binet Stage							
Stage A	22/ 27 ( 81.5)		22/ 23 ( 95.7)		0.85 ( 0.70, 1.04)	0.1158	0.2436
Stage B	43/ 52 ( 82.7)		46/ 52 ( 88.5)		0.93 ( 0.80, 1.10)	0.4041	
Stage C	47/ 50 ( 94.0)		48/ 52 ( 92.3)		1.02 ( 0.92, 1.13)	0.7349	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	23/ 23 (100.0)		22/ 22 (100.0)		NE		0.5569
Central and Eastern Europe	29/ 41 ( 70.7)		32/ 39 ( 82.1)		0.86 ( 0.67, 1.10)	0.2361	
Latin America	8/ 8 (100.0)		7/ 7 (100.0)		NE		
US/Canada/Central America	11/ 12 ( 91.7)		11/ 12 ( 91.7)		1.00 ( 0.79, 1.27)	1.0000	
Western Europe	41/ 45 ( 91.1)		44/ 47 ( 93.6)		0.97 ( 0.86, 1.10)	0.6520	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	63/ 77 ( 81.8)		70/ 81 ( 86.4)		0.95 ( 0.83, 1.08)	0.4309	0.6753
>=3 and <6 years	35/ 38 ( 92.1)		26/ 26 (100.0)		0.92 ( 0.84, 1.01)	0.0834	
>= 6 years	14/ 14 (100.0)		20/ 20 (100.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.5  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 17.1)	23 ( 18.1)
Number of censored subjects, n (%)	107 ( 82.9)	104 ( 81.9)
Odds Ratio	0.930	
95% CI	0.488, 1.770	
P-value	0.8244	
Relative Risk	0.942	
95% CI	0.554, 1.601	
P-value	0.8244	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.104, 0.083	
P-value	0.8244	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (11.0, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.928	
95% CI	0.517, 1.665	
p-value	0.8040	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	10/ 89 ( 11.2)	7/ 79 ( 8.9)		1.27 ( 0.51, 3.17)	0.6118		0.5400
>= 75 years	12/ 40 ( 30.0)	16/ 48 ( 33.3)		0.90 ( 0.48, 1.67)	0.7390		
Gender							
male	14/ 91 ( 15.4)	16/ 87 ( 18.4)		0.84 ( 0.43, 1.61)	0.5929		0.5258
female	8/ 38 ( 21.1)	7/ 40 ( 17.5)		1.20 ( 0.48, 2.99)	0.6912		
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	1/ 10 ( 10.0)		0.73 ( 0.04, 15.04)	0.8405		0.8758
no	22/125 ( 17.6)	22/117 ( 18.8)		0.94 ( 0.55, 1.60)	0.8084		
B-Symptom Night Sweat							
yes	5/ 60 ( 8.3)	8/ 58 ( 13.8)		0.60 ( 0.21, 1.74)	0.3503		0.3106
no	17/ 69 ( 24.6)	15/ 69 ( 21.7)		1.13 ( 0.62, 2.08)	0.6870		
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 21 ( 9.5)	5/ 28 ( 17.9)		0.53 ( 0.11, 2.49)	0.4234		0.4394
no	20/108 ( 18.5)	18/ 99 ( 18.2)		1.02 ( 0.57, 1.81)	0.9502		
Race Group 2							
white	21/116 ( 18.1)	20/115 ( 17.4)		1.04 ( 0.60, 1.81)	0.8874		0.3670
non-white	0/ 4 ( 0.0)	1/ 3 ( 33.3)		0.27 ( 0.01, 4.93)	0.3747		
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)	5/ 13 ( 38.5)		0.26 ( 0.04, 1.89)	0.1829		0.1804
medium	13/ 79 ( 16.5)	15/ 81 ( 18.5)		0.89 ( 0.45, 1.75)	0.7316		
high	8/ 40 ( 20.0)	3/ 33 ( 9.1)		2.20 ( 0.63, 7.63)	0.2142		
CIRS-Score							
<= 6	4/ 16 ( 25.0)	1/ 19 ( 5.3)		4.75 ( 0.59, 38.32)	0.1436		0.0993
> 6	18/113 ( 15.9)	22/108 ( 20.4)		0.78 ( 0.44, 1.37)	0.3930		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	16/ 73 ( 21.9)	13/ 67 ( 19.4)		1.13 ( 0.59, 2.17)	0.7143		0.2922
>= 70 mL/min	6/ 56 ( 10.7)	10/ 57 ( 17.5)		0.61 ( 0.24, 1.57)	0.3052		
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)	1/ 5 ( 20.0)		0.33 ( 0.02, 6.65)	0.4720		0.4707
unmutated	22/120 ( 18.3)	22/122 ( 18.0)		1.02 ( 0.60, 1.74)	0.9517		
TP53 mutation status							
mutated	2/ 23 ( 8.7)	4/ 19 ( 21.1)		0.41 ( 0.08, 2.02)	0.2742		0.2885
unmutated	19/105 ( 18.1)	19/108 ( 17.6)		1.03 ( 0.58, 1.83)	0.9237		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	2/ 17 ( 11.8)	5/ 14 ( 35.7)		0.33 ( 0.08, 1.45)	0.1413		0.1957
Del (11q)	2/ 27 ( 7.4)	5/ 30 ( 16.7)		0.44 ( 0.09, 2.10)	0.3068		
Trisomy 12	5/ 27 ( 18.5)	4/ 26 ( 15.4)		1.20 ( 0.36, 3.99)	0.7619		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	6/ 34 ( 17.6)	5/ 24 ( 20.8)		0.85 ( 0.29, 2.46)	0.7601		
Del (13q)	7/ 23 ( 30.4)	4/ 33 ( 12.1)		2.51 ( 0.83, 7.60)	0.1031		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.5.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of any study drug - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	5/ 35 ( 14.3)	6/ 43 ( 14.0)		1.02 ( 0.34, 3.07)	0.9665		0.6819
> 3.5 mg/L	14/ 85 ( 16.5)	17/ 81 ( 21.0)		0.78 ( 0.41, 1.49)	0.4569		
ECOG Performance Status							
0	9/ 54 ( 16.7)	8/ 58 ( 13.8)		1.21 ( 0.50, 2.91)	0.6725		0.1860
1	12/ 56 ( 21.4)	11/ 57 ( 19.3)		1.11 ( 0.53, 2.30)	0.7787		
>=2	1/ 19 ( 5.3)	4/ 12 ( 33.3)		0.16 ( 0.02, 1.25)	0.0803		
Binet Stage							
Stage A	1/ 27 ( 3.7)	2/ 23 ( 8.7)		0.43 ( 0.04, 4.40)	0.4738		0.6353
Stage B	9/ 52 ( 17.3)	7/ 52 ( 13.5)		1.29 ( 0.52, 3.19)	0.5883		
Stage C	12/ 50 ( 24.0)	14/ 52 ( 26.9)		0.89 ( 0.46, 1.74)	0.7353		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/ 23 ( 8.7)	5/ 22 ( 22.7)		0.38 ( 0.08, 1.77)	0.2191		0.0522
Central and Eastern Europe	11/ 41 ( 26.8)	1/ 39 ( 2.6)		10.46 ( 1.42, 77.29)	0.0214		
Latin America	1/ 8 ( 12.5)	1/ 7 ( 14.3)		0.88 ( 0.07, 11.54)	0.9192		
US/Canada/Central America	1/ 12 ( 8.3)	3/ 12 ( 25.0)		0.33 ( 0.04, 2.77)	0.3091		
Western Europe	7/ 45 ( 15.6)	13/ 47 ( 27.7)		0.56 ( 0.25, 1.28)	0.1704		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	12/ 77 ( 15.6)	12/ 81 ( 14.8)		1.05 ( 0.50, 2.20)	0.8928		0.4277
>=3 and <6 years	7/ 38 ( 18.4)	3/ 26 ( 11.5)		1.60 ( 0.45, 5.61)	0.4658		
>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)	8/ 20 ( 40.0)		0.54 ( 0.17, 1.67)	0.2822		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.6  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 3.1)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	125 ( 96.9)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	0.420	
95% CI	0.126, 1.399	
P-value	0.1575	
Relative Risk	0.438	
95% CI	0.138, 1.385	
P-value	0.1597	
Risk Difference	-0.040	
95% CI	-0.094, 0.014	
P-value	0.1459	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.432	
95% CI	0.133, 1.403	
p-value	0.1502	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	2/	89 ( 2.2)	3/	79 ( 3.8)	0.59 ( 0.10, 3.45)	0.5598	0.7431
>= 75 years	2/	40 ( 5.0)	6/	48 ( 12.5)	0.40 ( 0.09, 1.87)	0.2449	
Gender							
male	2/	91 ( 2.2)	8/	87 ( 9.2)	0.24 ( 0.05, 1.09)	0.0652	0.1285
female	2/	38 ( 5.3)	1/	40 ( 2.5)	2.11 ( 0.20, 22.28)	0.5362	
B-Symptom Fever							
yes	0/	4 ( 0.0)	0/	10 ( 0.0)	NE		NE
no	4/	125 ( 3.2)	9/	117 ( 7.7)	0.42 ( 0.13, 1.31)	0.1351	
B-Symptom Night Sweat							
yes	1/	60 ( 1.7)	2/	58 ( 3.4)	0.48 ( 0.05, 5.19)	0.5482	0.9307
no	3/	69 ( 4.3)	7/	69 ( 10.1)	0.43 ( 0.12, 1.59)	0.2051	
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/	21 ( 0.0)	1/	28 ( 3.6)	0.44 ( 0.02, 10.28)	0.6091	0.9803
no	4/	108 ( 3.7)	8/	99 ( 8.1)	0.46 ( 0.14, 1.48)	0.1908	
Race Group 2							
white	3/	116 ( 2.6)	7/	115 ( 6.1)	0.42 ( 0.11, 1.60)	0.2064	0.7757
non-white	0/	4 ( 0.0)	1/	3 ( 33.3)	0.27 ( 0.01, 4.93)	0.3747	
TLS risk category							
low	1/	10 ( 10.0)	4/	13 ( 30.8)	0.33 ( 0.04, 2.48)	0.2779	0.8555
medium	2/	79 ( 2.5)	3/	81 ( 3.7)	0.68 ( 0.12, 3.98)	0.6722	
high	1/	40 ( 2.5)	2/	33 ( 6.1)	0.41 ( 0.04, 4.35)	0.4613	
CIRS-Score							
<= 6	1/	16 ( 6.3)	1/	19 ( 5.3)	1.19 ( 0.08, 17.51)	0.9004	0.4318
> 6	3/	113 ( 2.7)	8/	108 ( 7.4)	0.36 ( 0.10, 1.32)	0.1220	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	2/	73 ( 2.7)	6/	67 ( 9.0)	0.31 ( 0.06, 1.46)	0.1381	0.5055
>= 70 mL/min	2/	56 ( 3.6)	3/	57 ( 5.3)	0.68 ( 0.12, 3.91)	0.6642	
IGHV mutational status							
mutated	0/	5 ( 0.0)	0/	5 ( 0.0)	NE		NE
unmutated	4/	120 ( 3.3)	9/	122 ( 7.4)	0.45 ( 0.14, 1.43)	0.1760	
TP53 mutation status							
mutated	1/	23 ( 4.3)	0/	19 ( 0.0)	2.50 ( 0.11, 58.06)	0.5680	0.2507
unmutated	3/	105 ( 2.9)	9/	108 ( 8.3)	0.34 ( 0.10, 1.23)	0.1009	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	1/	17 ( 5.9)	0/	14 ( 0.0)	2.50 ( 0.11, 56.98)	0.5657	0.4812
Del (11q)	0/	27 ( 0.0)	3/	30 ( 10.0)	0.16 ( 0.01, 2.93)	0.2156	
Trisomy 12	2/	27 ( 7.4)	1/	26 ( 3.8)	1.93 ( 0.19, 19.98)	0.5829	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	1/	34 ( 2.9)	3/	24 ( 12.5)	0.24 ( 0.03, 2.13)	0.1978	
Del (13q)	0/	23 ( 0.0)	2/	33 ( 6.1)	0.28 ( 0.01, 5.64)	0.4086	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.6.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of all study drugs - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	0/ 35 ( 0.0)		3/ 43 ( 7.0)		0.17 ( 0.01, 3.27)	0.2431	0.5353
> 3.5 mg/L	3/ 85 ( 3.5)		6/ 81 ( 7.4)		0.48 ( 0.12, 1.84)	0.2825	
ECOG Performance Status							
0	1/ 54 ( 1.9)		4/ 58 ( 6.9)		0.27 ( 0.03, 2.33)	0.2328	0.5274
1	3/ 56 ( 5.4)		5/ 57 ( 8.8)		0.61 ( 0.15, 2.43)	0.4847	
>=2	0/ 19 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Binet Stage							
Stage A	0/ 27 ( 0.0)		0/ 23 ( 0.0)		NE		0.8752
Stage B	2/ 52 ( 3.8)		4/ 52 ( 7.7)		0.50 ( 0.10, 2.61)	0.4112	
Stage C	2/ 50 ( 4.0)		5/ 52 ( 9.6)		0.42 ( 0.08, 2.05)	0.2806	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	0/ 23 ( 0.0)		2/ 22 ( 9.1)		0.19 ( 0.01, 3.78)	0.2776	0.3924
Central and Eastern Europe	2/ 41 ( 4.9)		0/ 39 ( 0.0)		4.76 ( 0.24, 96.16)	0.3088	
Latin America	0/ 8 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)		2/ 12 ( 16.7)		0.20 ( 0.01, 3.77)	0.2829	
Western Europe	2/ 45 ( 4.4)		5/ 47 ( 10.6)		0.42 ( 0.09, 2.04)	0.2814	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	1/ 77 ( 1.3)		6/ 81 ( 7.4)		0.18 ( 0.02, 1.42)	0.1032	0.4241
>=3 and <6 years	2/ 38 ( 5.3)		2/ 26 ( 7.7)		0.68 ( 0.10, 4.55)	0.6948	
>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)		1/ 20 ( 5.0)		1.43 ( 0.10, 20.97)	0.7947	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.7  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	1.345	
95% CI	0.546, 3.312	
P-value	0.5195	
Relative Risk	1.313	
95% CI	0.573, 3.007	
P-value	0.5200	
Risk Difference	0.022	
95% CI	-0.045, 0.089	
P-value	0.5176	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.7 (13.7, 34.1)	14.8 (14.0, 21.2)
Median (95% CI)	30.7 (16.7, 35.1)	21.2 (14.8, 24.5)
75%-ile (95% CI)	35.1 (30.4, 39.6)	24.5 (14.9, 34.0)
Hazard Ratio	0.675	
95% CI	0.261, 1.748	
p-value	0.4158	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	7/ 89 ( 7.9)		3/ 79 ( 3.8)		2.07 ( 0.55, 7.74)	0.2790	0.4060
>= 75 years	5/ 40 ( 12.5)		6/ 48 ( 12.5)		1.00 ( 0.33, 3.03)	1.0000	
Gender							
male	10/ 91 ( 11.0)		8/ 87 ( 9.2)		1.20 ( 0.49, 2.89)	0.6921	0.6591
female	2/ 38 ( 5.3)		1/ 40 ( 2.5)		2.11 ( 0.20, 22.28)	0.5362	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)		1/ 10 ( 10.0)		2.50 ( 0.20, 31.00)	0.4756	0.6247
no	11/125 ( 8.8)		8/117 ( 6.8)		1.29 ( 0.54, 3.09)	0.5720	
B-Symptom Night Sweat							
yes	5/ 60 ( 8.3)		5/ 58 ( 8.6)		0.97 ( 0.30, 3.16)	0.9553	0.4871
no	7/ 69 ( 10.1)		4/ 69 ( 5.8)		1.75 ( 0.54, 5.71)	0.3536	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)		1/ 28 ( 3.6)		4.00 ( 0.45, 35.79)	0.2150	0.2616
no	9/108 ( 8.3)		8/ 99 ( 8.1)		1.03 ( 0.41, 2.57)	0.9473	
Race Group 2							
white	10/116 ( 8.6)		9/115 ( 7.8)		1.10 ( 0.46, 2.61)	0.8261	NE
non-white	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
TLS risk category							
low	2/ 10 ( 20.0)		1/ 13 ( 7.7)		2.60 ( 0.27, 24.78)	0.4061	0.6364
medium	7/ 79 ( 8.9)		7/ 81 ( 8.6)		1.03 ( 0.38, 2.79)	0.9609	
high	3/ 40 ( 7.5)		1/ 33 ( 3.0)		2.47 ( 0.27, 22.69)	0.4228	
CIRS-Score							
<= 6	4/ 16 ( 25.0)		1/ 19 ( 5.3)		4.75 ( 0.59, 38.32)	0.1436	0.1678
> 6	8/113 ( 7.1)		8/108 ( 7.4)		0.96 ( 0.37, 2.46)	0.9251	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	9/ 73 ( 12.3)		5/ 67 ( 7.5)		1.65 ( 0.58, 4.68)	0.3449	0.3969
>= 70 mL/min	3/ 56 ( 5.4)		4/ 57 ( 7.0)		0.76 ( 0.18, 3.26)	0.7153	
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)		0/ 5 ( 0.0)		NE		NE
unmutated	12/120 ( 10.0)		9/122 ( 7.4)		1.36 ( 0.59, 3.10)	0.4708	
TP53 mutation status							
mutated	3/ 23 ( 13.0)		1/ 19 ( 5.3)		2.48 ( 0.28, 21.93)	0.4145	0.4672
unmutated	8/105 ( 7.6)		8/108 ( 7.4)		1.03 ( 0.40, 2.64)	0.9533	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	1/ 17 ( 5.9)		2/ 14 ( 14.3)		0.41 ( 0.04, 4.08)	0.4484	0.7151
Del (11q)	2/ 27 ( 7.4)		2/ 30 ( 6.7)		1.11 ( 0.17, 7.35)	0.9130	
Trisomy 12	2/ 27 ( 7.4)		1/ 26 ( 3.8)		1.93 ( 0.19, 19.98)	0.5829	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	5/ 34 ( 14.7)		1/ 24 ( 4.2)		3.53 ( 0.44, 28.32)	0.2353	
Del (13q)	2/ 23 ( 8.7)		3/ 33 ( 9.1)		0.96 ( 0.17, 5.28)	0.9593	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.7.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to Fatal Adverse Event - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	3/	35 ( 8.6)	1/	43 ( 2.3)	3.69 ( 0.40, 33.89)	0.2492	0.2741
> 3.5 mg/L	7/	85 ( 8.2)	7/	81 ( 8.6)	0.95 ( 0.35, 2.60)	0.9249	
ECOG Performance Status							
0	5/	54 ( 9.3)	3/	58 ( 5.2)	1.79 ( 0.45, 7.13)	0.4091	0.3631
1	4/	56 ( 7.1)	6/	57 ( 10.5)	0.68 ( 0.20, 2.28)	0.5300	
>=2	3/	19 ( 15.8)	0/	12 ( 0.0)	4.55 ( 0.26, 81.03)	0.3024	
Binet Stage							
Stage A	0/	27 ( 0.0)	1/	23 ( 4.3)	0.29 ( 0.01, 6.69)	0.4363	0.5249
Stage B	6/	52 ( 11.5)	3/	52 ( 5.8)	2.00 ( 0.53, 7.57)	0.3076	
Stage C	6/	50 ( 12.0)	5/	52 ( 9.6)	1.25 ( 0.41, 3.83)	0.6986	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	2/	23 ( 8.7)	1/	22 ( 4.5)	1.91 ( 0.19, 19.63)	0.5850	0.9009
Central and Eastern Europe	4/	41 ( 9.8)	3/	39 ( 7.7)	1.27 ( 0.30, 5.31)	0.7448	
Latin America	1/	8 ( 12.5)	0/	7 ( 0.0)	2.67 ( 0.13, 56.63)	0.5293	
US/Canada/Central America	0/	12 ( 0.0)	1/	12 ( 8.3)	0.33 ( 0.01, 7.45)	0.4883	
Western Europe	5/	45 ( 11.1)	4/	47 ( 8.5)	1.31 ( 0.37, 4.56)	0.6758	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	8/	77 ( 10.4)	5/	81 ( 6.2)	1.68 ( 0.58, 4.92)	0.3416	0.5517
>=3 and <6 years	3/	38 ( 7.9)	1/	26 ( 3.8)	2.05 ( 0.23, 18.66)	0.5232	
>= 6 years	1/	14 ( 7.1)	3/	20 ( 15.0)	0.48 ( 0.06, 4.12)	0.5003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.8.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Number of censored subjects, n (%)	129 (100.0)	127 (100.0)
Odds Ratio	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Relative Risk	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Risk Difference	-	-
95% CI	-	-
P-value	-	-
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	-	-
95% CI	-	-
p-value	-	-

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.8.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	0/	89 ( 0.0)	0/	79 ( 0.0)	NE		NE
>= 75 years	0/	40 ( 0.0)	0/	48 ( 0.0)	NE		
Gender							
male	0/	91 ( 0.0)	0/	87 ( 0.0)	NE		NE
female	0/	38 ( 0.0)	0/	40 ( 0.0)	NE		
B-Symptom Fever							
yes	0/	4 ( 0.0)	0/	10 ( 0.0)	NE		NE
no	0/	125 ( 0.0)	0/	117 ( 0.0)	NE		
B-Symptom Night Sweat							
yes	0/	60 ( 0.0)	0/	58 ( 0.0)	NE		NE
no	0/	69 ( 0.0)	0/	69 ( 0.0)	NE		
B-Symptom Weight Loss							
yes	0/	21 ( 0.0)	0/	28 ( 0.0)	NE		NE
no	0/	108 ( 0.0)	0/	99 ( 0.0)	NE		
Race Group 2							
white	0/	116 ( 0.0)	0/	115 ( 0.0)	NE		NE
non-white	0/	4 ( 0.0)	0/	3 ( 0.0)	NE		
TLS risk category							
low	0/	10 ( 0.0)	0/	13 ( 0.0)	NE		NE
medium	0/	79 ( 0.0)	0/	81 ( 0.0)	NE		
high	0/	40 ( 0.0)	0/	33 ( 0.0)	NE		
CIRS-Score							
<= 6	0/	16 ( 0.0)	0/	19 ( 0.0)	NE		NE
> 6	0/	113 ( 0.0)	0/	108 ( 0.0)	NE		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	0/	73 ( 0.0)	0/	67 ( 0.0)	NE		NE
>= 70 mL/min	0/	56 ( 0.0)	0/	57 ( 0.0)	NE		
IGVH mutational status							
mutated	0/	5 ( 0.0)	0/	5 ( 0.0)	NE		NE
unmutated	0/	120 ( 0.0)	0/	122 ( 0.0)	NE		
TP53 mutation status							
mutated	0/	23 ( 0.0)	0/	19 ( 0.0)	NE		NE
unmutated	0/	105 ( 0.0)	0/	108 ( 0.0)	NE		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	0/	17 ( 0.0)	0/	14 ( 0.0)	NE		NE
Del (11q)	0/	27 ( 0.0)	0/	30 ( 0.0)	NE		
Trisomy 12	0/	27 ( 0.0)	0/	26 ( 0.0)	NE		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	0/	34 ( 0.0)	0/	24 ( 0.0)	NE		
Del (13q)	0/	23 ( 0.0)	0/	33 ( 0.0)	NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.8.1.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis Relative Risk (95% CI) p-Value	Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)		
Serum beta2-microglobulin						
<= 3.5 mg/L	0/	35 ( 0.0)	0/	43 ( 0.0)	NE	
> 3.5 mg/L	0/	85 ( 0.0)	0/	81 ( 0.0)	NE	
ECOG Performance Status						
0	0/	54 ( 0.0)	0/	58 ( 0.0)	NE	NE
1	0/	56 ( 0.0)	0/	57 ( 0.0)	NE	
>=2	0/	19 ( 0.0)	0/	12 ( 0.0)	NE	
Binet Stage						
Stage A	0/	27 ( 0.0)	0/	23 ( 0.0)	NE	NE
Stage B	0/	52 ( 0.0)	0/	52 ( 0.0)	NE	
Stage C	0/	50 ( 0.0)	0/	52 ( 0.0)	NE	
Region						
Australia/New Zealand/Asia	0/	23 ( 0.0)	0/	22 ( 0.0)	NE	NE
Central and Eastern Europe	0/	41 ( 0.0)	0/	39 ( 0.0)	NE	
Latin America	0/	8 ( 0.0)	0/	7 ( 0.0)	NE	
US/Canada/Central America	0/	12 ( 0.0)	0/	12 ( 0.0)	NE	
Western Europe	0/	45 ( 0.0)	0/	47 ( 0.0)	NE	
Time from first diagnosis to randomisation						
< 3 years	0/	77 ( 0.0)	0/	81 ( 0.0)	NE	NE
>=3 and <6 years	0/	38 ( 0.0)	0/	26 ( 0.0)	NE	
>= 6 years	0/	14 ( 0.0)	0/	20 ( 0.0)	NE	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.9  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	69 ( 53.5)	65 ( 51.2)
Number of censored subjects, n (%)	60 ( 46.5)	62 ( 48.8)
Odds Ratio	1.097	
95% CI	0.672, 1.792	
P-value	0.7117	
Relative Risk	1.045	
95% CI	0.827, 1.321	
P-value	0.7119	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.099, 0.145	
P-value	0.7116	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	1.9 ( 0.9, 2.6)	2.8 ( 1.4, 4.6)
Median (95% CI)	5.6 ( 3.7, NE )	7.8 ( 6.2, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.141	
95% CI	0.812, 1.601	
p-value	0.4517	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	45/ 89 ( 50.6)	42/ 79 ( 53.2)		0.95 ( 0.71, 1.27)	0.7358		0.2670
>= 75 years	24/ 40 ( 60.0)	23/ 48 ( 47.9)		1.25 ( 0.85, 1.85)	0.2567		
Gender							
male	49/ 91 ( 53.8)	42/ 87 ( 48.3)		1.12 ( 0.84, 1.49)	0.4589		0.4339
female	20/ 38 ( 52.6)	23/ 40 ( 57.5)		0.92 ( 0.61, 1.37)	0.6666		
B-Symptom Fever							
yes	3/ 4 ( 75.0)	4/ 10 ( 40.0)		1.88 ( 0.73, 4.83)	0.1931		0.2158
no	66/125 ( 52.8)	61/117 ( 52.1)		1.01 ( 0.80, 1.29)	0.9178		
B-Symptom Night Sweat							
yes	27/ 60 ( 45.0)	27/ 58 ( 46.6)		0.97 ( 0.65, 1.43)	0.8657		0.5856
no	42/ 69 ( 60.9)	38/ 69 ( 55.1)		1.11 ( 0.83, 1.47)	0.4912		
B-Symptom Weight Loss							
yes	7/ 21 ( 33.3)	14/ 28 ( 50.0)		0.67 ( 0.33, 1.35)	0.2625		0.1775
no	62/108 ( 57.4)	51/ 99 ( 51.5)		1.11 ( 0.87, 1.43)	0.3974		
Race Group 2							
white	63/116 ( 54.3)	61/115 ( 53.0)		1.02 ( 0.81, 1.30)	0.8469		0.5655
non-white	1/ 4 ( 25.0)	0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565		
TLS risk category							
low	5/ 10 ( 50.0)	3/ 13 ( 23.1)		2.17 ( 0.67, 6.98)	0.1953		0.4344
medium	44/ 79 ( 55.7)	45/ 81 ( 55.6)		1.00 ( 0.76, 1.32)	0.9857		
high	20/ 40 ( 50.0)	17/ 33 ( 51.5)		0.97 ( 0.62, 1.53)	0.8973		
CIRS-Score							
<= 6	10/ 16 ( 62.5)	14/ 19 ( 73.7)		0.85 ( 0.53, 1.35)	0.4878		0.3260
> 6	59/113 ( 52.2)	51/108 ( 47.2)		1.11 ( 0.85, 1.44)	0.4595		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	45/ 73 ( 61.6)	35/ 67 ( 52.2)		1.18 ( 0.88, 1.58)	0.2662		0.1769
>= 70 mL/min	24/ 56 ( 42.9)	29/ 57 ( 50.9)		0.84 ( 0.57, 1.25)	0.3954		
IGHV mutational status							
mutated	1/ 5 ( 20.0)	3/ 5 ( 60.0)		0.33 ( 0.05, 2.21)	0.2555		0.2242
unmutated	66/120 ( 55.0)	62/122 ( 50.8)		1.08 ( 0.85, 1.37)	0.5151		
TP53 mutation status							
mutated	10/ 23 ( 43.5)	10/ 19 ( 52.6)		0.83 ( 0.44, 1.55)	0.5533		0.4325
unmutated	58/105 ( 55.2)	55/108 ( 50.9)		1.08 ( 0.84, 1.40)	0.5286		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	9/ 17 ( 52.9)	6/ 14 ( 42.9)		1.24 ( 0.58, 2.62)	0.5822		0.9460
Del (11q)	13/ 27 ( 48.1)	12/ 30 ( 40.0)		1.20 ( 0.67, 2.17)	0.5363		
Trisomy 12	16/ 27 ( 59.3)	16/ 26 ( 61.5)		0.96 ( 0.62, 1.49)	0.8653		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	20/ 34 ( 58.8)	14/ 24 ( 58.3)		1.01 ( 0.65, 1.57)	0.9703		
Del (13q)	11/ 23 ( 47.8)	17/ 33 ( 51.5)		0.93 ( 0.54, 1.59)	0.7875		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.9.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Neutropenia Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	17/ 35 ( 48.6)		16/ 43 ( 37.2)		1.31 ( 0.78, 2.19)	0.3121	0.2851
> 3.5 mg/L	47/ 85 ( 55.3)		47/ 81 ( 58.0)		0.95 ( 0.73, 1.24)	0.7226	
ECOG Performance Status							
0	30/ 54 ( 55.6)		31/ 58 ( 53.4)		1.04 ( 0.74, 1.46)	0.8228	0.2324
1	34/ 56 ( 60.7)		28/ 57 ( 49.1)		1.24 ( 0.88, 1.73)	0.2191	
>=2	5/ 19 ( 26.3)		6/ 12 ( 50.0)		0.53 ( 0.21, 1.35)	0.1814	
Binet Stage							
Stage A	15/ 27 ( 55.6)		7/ 23 ( 30.4)		1.83 ( 0.90, 3.69)	0.0938	0.2236
Stage B	22/ 52 ( 42.3)		24/ 52 ( 46.2)		0.92 ( 0.59, 1.41)	0.6932	
Stage C	32/ 50 ( 64.0)		34/ 52 ( 65.4)		0.98 ( 0.73, 1.30)	0.8838	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	13/ 23 ( 56.5)		9/ 22 ( 40.9)		1.38 ( 0.75, 2.56)	0.3045	0.6161
Central and Eastern Europe	20/ 41 ( 48.8)		17/ 39 ( 43.6)		1.12 ( 0.70, 1.80)	0.6426	
Latin America	5/ 8 ( 62.5)		6/ 7 ( 85.7)		0.73 ( 0.39, 1.35)	0.3150	
US/Canada/Central America	7/ 12 ( 58.3)		6/ 12 ( 50.0)		1.17 ( 0.56, 2.45)	0.6834	
Western Europe	24/ 45 ( 53.3)		27/ 47 ( 57.4)		0.93 ( 0.64, 1.34)	0.6921	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	40/ 77 ( 51.9)		43/ 81 ( 53.1)		0.98 ( 0.73, 1.32)	0.8862	0.4659
>=3 and <6 years	21/ 38 ( 55.3)		10/ 26 ( 38.5)		1.44 ( 0.82, 2.53)	0.2079	
>= 6 years	8/ 14 ( 57.1)		12/ 20 ( 60.0)		0.95 ( 0.53, 1.70)	0.8685	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.10  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	16 ( 12.4)	19 ( 15.0)
Number of censored subjects, n (%)	113 ( 87.6)	108 ( 85.0)
Odds Ratio	0.805	
95% CI	0.394, 1.646	
P-value	0.5520	
Relative Risk	0.829	
95% CI	0.447, 1.538	
P-value	0.5523	
Risk Difference	-0.026	
95% CI	-0.110, 0.059	
P-value	0.5515	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.819	
95% CI	0.421, 1.593	
p-value	0.5518	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	11/ 89 ( 12.4)	12/ 79 ( 15.2)		0.81 ( 0.38, 1.74)	0.5949		0.9380
>= 75 years	5/ 40 ( 12.5)	7/ 48 ( 14.6)		0.86 ( 0.29, 2.49)	0.7773		
Gender							
male	10/ 91 ( 11.0)	13/ 87 ( 14.9)		0.74 ( 0.34, 1.59)	0.4342		0.5872
female	6/ 38 ( 15.8)	6/ 40 ( 15.0)		1.05 ( 0.37, 2.98)	0.9231		
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	2/ 10 ( 20.0)		0.44 ( 0.03, 7.58)	0.5719		0.6387
no	16/125 ( 12.8)	17/117 ( 14.5)		0.88 ( 0.47, 1.66)	0.6953		
B-Symptom Night Sweat							
yes	6/ 60 ( 10.0)	6/ 58 ( 10.3)		0.97 ( 0.33, 2.83)	0.9506		0.7326
no	10/ 69 ( 14.5)	13/ 69 ( 18.8)		0.77 ( 0.36, 1.63)	0.4952		
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 21 ( 9.5)	4/ 28 ( 14.3)		0.67 ( 0.13, 3.30)	0.6195		0.7782
no	14/108 ( 13.0)	15/ 99 ( 15.2)		0.86 ( 0.44, 1.68)	0.6507		
Race Group 2							
white	15/116 ( 12.9)	17/115 ( 14.8)		0.87 ( 0.46, 1.67)	0.6841		NE
non-white	0/ 4 ( 0.0)	0/ 3 ( 0.0)		NE			
TLS risk category							
low	2/ 10 ( 20.0)	3/ 13 ( 23.1)		0.87 ( 0.18, 4.24)	0.8598		0.1432
medium	7/ 79 ( 8.9)	14/ 81 ( 17.3)		0.51 ( 0.22, 1.20)	0.1246		
high	7/ 40 ( 17.5)	2/ 33 ( 6.1)		2.89 ( 0.64, 12.97)	0.1665		
CIRS-Score							
<= 6	4/ 16 ( 25.0)	2/ 19 ( 10.5)		2.38 ( 0.50, 11.32)	0.2777		0.1485
> 6	12/113 ( 10.6)	17/108 ( 15.7)		0.67 ( 0.34, 1.35)	0.2638		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	11/ 73 ( 15.1)	10/ 67 ( 14.9)		1.01 ( 0.46, 2.22)	0.9811		0.3807
>= 70 mL/min	5/ 56 ( 8.9)	9/ 57 ( 15.8)		0.57 ( 0.20, 1.58)	0.2776		
IGHV mutational status							
mutated	1/ 5 ( 20.0)	1/ 5 ( 20.0)		1.00 ( 0.08, 11.93)	1.0000		0.8990
unmutated	15/120 ( 12.5)	18/122 ( 14.8)		0.85 ( 0.45, 1.60)	0.6101		
TP53 mutation status							
mutated	5/ 23 ( 21.7)	2/ 19 ( 10.5)		2.07 ( 0.45, 9.47)	0.3507		0.1862
unmutated	11/105 ( 10.5)	17/108 ( 15.7)		0.67 ( 0.33, 1.35)	0.2605		
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	2/ 17 ( 11.8)	3/ 14 ( 21.4)		0.55 ( 0.11, 2.84)	0.4745		0.4074
Del (11q)	3/ 27 ( 11.1)	2/ 30 ( 6.7)		1.67 ( 0.30, 9.23)	0.5587		
Trisomy 12	3/ 27 ( 11.1)	1/ 26 ( 3.8)		2.89 ( 0.32, 26.02)	0.3442		
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	3/ 34 ( 8.8)	6/ 24 ( 25.0)		0.35 ( 0.10, 1.27)	0.1118		
Del (13q)	5/ 23 ( 21.7)	7/ 33 ( 21.2)		1.02 ( 0.37, 2.83)	0.9623		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.10.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Thrombocytopenia of Grade >=3 - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	4/ 35 ( 11.4)	9/ 43 ( 20.9)		0.55 ( 0.18, 1.62)	0.2766		0.3444
> 3.5 mg/L	11/ 85 ( 12.9)	10/ 81 ( 12.3)		1.05 ( 0.47, 2.33)	0.9082		
ECOG Performance Status							
0	7/ 54 ( 13.0)	7/ 58 ( 12.1)		1.07 ( 0.40, 2.86)	0.8863		0.6225
1	8/ 56 ( 14.3)	10/ 57 ( 17.5)		0.81 ( 0.35, 1.91)	0.6371		
>=2	1/ 19 ( 5.3)	2/ 12 ( 16.7)		0.32 ( 0.03, 3.12)	0.3237		
Binet Stage							
Stage A	2/ 27 ( 7.4)	0/ 23 ( 0.0)		4.29 ( 0.22, 84.97)	0.3396		0.4843
Stage B	3/ 52 ( 5.8)	3/ 52 ( 5.8)		1.00 ( 0.21, 4.73)	1.0000		
Stage C	11/ 50 ( 22.0)	16/ 52 ( 30.8)		0.71 ( 0.37, 1.39)	0.3208		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	4/ 23 ( 17.4)	2/ 22 ( 9.1)		1.91 ( 0.39, 9.41)	0.4250		0.6876
Central and Eastern Europe	3/ 41 ( 7.3)	4/ 39 ( 10.3)		0.71 ( 0.17, 2.99)	0.6438		
Latin America	2/ 8 ( 25.0)	3/ 7 ( 42.9)		0.58 ( 0.13, 2.55)	0.4735		
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)	2/ 12 ( 16.7)		0.20 ( 0.01, 3.77)	0.2829		
Western Europe	7/ 45 ( 15.6)	8/ 47 ( 17.0)		0.91 ( 0.36, 2.31)	0.8492		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	9/ 77 ( 11.7)	12/ 81 ( 14.8)		0.79 ( 0.35, 1.77)	0.5643		0.5428
>=3 and <6 years	6/ 38 ( 15.8)	3/ 26 ( 11.5)		1.37 ( 0.38, 4.99)	0.6345		
>= 6 years	1/ 14 ( 7.1)	4/ 20 ( 20.0)		0.36 ( 0.04, 2.86)	0.3324		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.11  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	19 ( 14.7)	12 ( 9.4)
Number of censored subjects, n (%)	110 ( 85.3)	115 ( 90.6)
Odds Ratio	1.655	
95% CI	0.768, 3.570	
P-value	0.1987	
Relative Risk	1.559	
95% CI	0.790, 3.077	
P-value	0.2007	
Risk Difference	0.053	
95% CI	-0.027, 0.132	
P-value	0.1933	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	16.6 (13.5, 20.1)	14.0 (14.0, 17.2)
Median (95% CI)	20.1 (16.6, 20.3)	14.8 (14.0, 24.5)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.4, 42.7)	17.2 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	0.965	
95% CI	0.452, 2.060	
p-value	0.9115	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	8/ 89 ( 9.0)		5/ 79 ( 6.3)		1.42 ( 0.48, 4.16)	0.5226	0.6844
>= 75 years	11/ 40 ( 27.5)		7/ 48 ( 14.6)		1.89 ( 0.81, 4.41)	0.1434	
Gender							
male	17/ 91 ( 18.7)		10/ 87 ( 11.5)		1.63 ( 0.79, 3.35)	0.1884	0.6766
female	2/ 38 ( 5.3)		2/ 40 ( 5.0)		1.05 ( 0.16, 7.10)	0.9580	
B-Symptom Fever							
yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 10 ( 0.0)		6.60 ( 0.32, 135.4)	0.2208	0.3258
no	18/125 ( 14.4)		12/117 ( 10.3)		1.40 ( 0.71, 2.79)	0.3320	
B-Symptom Night Sweat							
yes	6/ 60 ( 10.0)		5/ 58 ( 8.6)		1.16 ( 0.37, 3.59)	0.7970	0.5154
no	13/ 69 ( 18.8)		7/ 69 ( 10.1)		1.86 ( 0.79, 4.37)	0.1564	
B-Symptom Weight Loss							
yes	4/ 21 ( 19.0)		3/ 28 ( 10.7)		1.78 ( 0.44, 7.11)	0.4158	0.8518
no	15/108 ( 13.9)		9/ 99 ( 9.1)		1.53 ( 0.70, 3.33)	0.2870	
Race Group 2							
white	14/116 ( 12.1)		12/115 ( 10.4)		1.16 ( 0.56, 2.39)	0.6947	NE
non-white	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
TLS risk category							
low	2/ 10 ( 20.0)		1/ 13 ( 7.7)		2.60 ( 0.27, 24.78)	0.4061	0.3310
medium	14/ 79 ( 17.7)		7/ 81 ( 8.6)		2.05 ( 0.87, 4.81)	0.0988	
high	3/ 40 ( 7.5)		4/ 33 ( 12.1)		0.62 ( 0.15, 2.57)	0.5088	
CIRS-Score							
<= 6	4/ 16 ( 25.0)		1/ 19 ( 5.3)		4.75 ( 0.59, 38.32)	0.1436	0.2497
> 6	15/113 ( 13.3)		11/108 ( 10.2)		1.30 ( 0.63, 2.71)	0.4781	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	16/ 73 ( 21.9)		5/ 67 ( 7.5)		2.94 ( 1.14, 7.58)	0.0259	0.0202
>= 70 mL/min	3/ 56 ( 5.4)		7/ 57 ( 12.3)		0.44 ( 0.12, 1.60)	0.2115	
IGHV mutational status							
mutated	2/ 5 ( 40.0)		0/ 5 ( 0.0)		5.00 ( 0.30, 83.69)	0.2629	0.3741
unmutated	16/120 ( 13.3)		12/122 ( 9.8)		1.36 ( 0.67, 2.74)	0.3976	
TP53 mutation status							
mutated	6/ 23 ( 26.1)		0/ 19 ( 0.0)		10.83 ( 0.65, 180.8)	0.0971	0.0935
unmutated	12/105 ( 11.4)		12/108 ( 11.1)		1.03 ( 0.48, 2.19)	0.9416	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	4/ 17 ( 23.5)		0/ 14 ( 0.0)		7.50 ( 0.44, 128.4)	0.1644	0.2631
Del (11q)	2/ 27 ( 7.4)		5/ 30 ( 16.7)		0.44 ( 0.09, 2.10)	0.3068	
Trisomy 12	1/ 27 ( 3.7)		2/ 26 ( 7.7)		0.48 ( 0.05, 4.99)	0.5403	
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	8/ 34 ( 23.5)		3/ 24 ( 12.5)		1.88 ( 0.56, 6.37)	0.3094	
Del (13q)	4/ 23 ( 17.4)		2/ 33 ( 6.1)		2.87 ( 0.57, 14.38)	0.1999	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.11.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Second Primary Malignancy - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	2/ 35 ( 5.7)		3/ 43 ( 7.0)		0.82 ( 0.14, 4.63)	0.8214	0.4933
> 3.5 mg/L	15/ 85 ( 17.6)		9/ 81 ( 11.1)		1.59 ( 0.74, 3.42)	0.2379	
ECOG Performance Status							
0	11/ 54 ( 20.4)		7/ 58 ( 12.1)		1.69 ( 0.71, 4.04)	0.2395	0.9699
1	6/ 56 ( 10.7)		4/ 57 ( 7.0)		1.53 ( 0.46, 5.12)	0.4931	
>=2	2/ 19 ( 10.5)		1/ 12 ( 8.3)		1.26 ( 0.13, 12.46)	0.8415	
Binet Stage							
Stage A	2/ 27 ( 7.4)		2/ 23 ( 8.7)		0.85 ( 0.13, 5.58)	0.8672	0.7228
Stage B	10/ 52 ( 19.2)		5/ 52 ( 9.6)		2.00 ( 0.73, 5.45)	0.1753	
Stage C	7/ 50 ( 14.0)		5/ 52 ( 9.6)		1.46 ( 0.49, 4.29)	0.4954	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	7/ 23 ( 30.4)		3/ 22 ( 13.6)		2.23 ( 0.66, 7.56)	0.1970	0.6336
Central and Eastern Europe	0/ 41 ( 0.0)		1/ 39 ( 2.6)		0.32 ( 0.01, 7.57)	0.4782	
Latin America	0/ 8 ( 0.0)		1/ 7 ( 14.3)		0.30 ( 0.01, 6.29)	0.4353	
US/Canada/Central America	2/ 12 ( 16.7)		1/ 12 ( 8.3)		2.00 ( 0.21, 19.23)	0.5483	
Western Europe	10/ 45 ( 22.2)		6/ 47 ( 12.8)		1.74 ( 0.69, 4.39)	0.2406	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	9/ 77 ( 11.7)		5/ 81 ( 6.2)		1.89 ( 0.66, 5.40)	0.2324	0.8025
>=3 and <6 years	7/ 38 ( 18.4)		3/ 26 ( 11.5)		1.60 ( 0.45, 5.61)	0.4658	
>= 6 years	3/ 14 ( 21.4)		4/ 20 ( 20.0)		1.07 ( 0.28, 4.06)	0.9191	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.12  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 22.5)	23 ( 18.1)
Number of censored subjects, n (%)	100 ( 77.5)	104 ( 81.9)
Odds Ratio	1.311	
95% CI	0.711, 2.419	
P-value	0.3856	
Relative Risk	1.241	
95% CI	0.761, 2.025	
P-value	0.3866	
Risk Difference	0.044	
95% CI	-0.055, 0.142	
P-value	0.3838	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	13.9 (12.3, 20.3)	13.3 (13.3, 21.2)
Median (95% CI)	18.3 (17.5, 25.1)	14.8 (14.8, 34.0)
75%-ile (95% CI)	21.4 (18.3, 32.6)	21.2 (14.8, 34.0)
Hazard Ratio	1.133	
95% CI	0.647, 1.983	
p-value	0.6635	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.12.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Age							
< 75 years	17/ 89 ( 19.1)	11/ 79 ( 13.9)	1.37 ( 0.68, 2.75)	0.3728	0.7868		
>= 75 years	12/ 40 ( 30.0)	12/ 48 ( 25.0)	1.20 ( 0.61, 2.37)	0.5999			
Gender							
male	22/ 91 ( 24.2)	15/ 87 ( 17.2)	1.40 ( 0.78, 2.52)	0.2589	0.4475		
female	7/ 38 ( 18.4)	8/ 40 ( 20.0)	0.92 ( 0.37, 2.29)	0.8597			
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)	1/ 10 ( 10.0)	0.73 ( 0.04, 15.04)	0.8405	0.7384		
no	29/125 ( 23.2)	22/117 ( 18.8)	1.23 ( 0.75, 2.02)	0.4040			
B-Symptom Night Sweat							
yes	7/ 60 ( 11.7)	8/ 58 ( 13.8)	0.85 ( 0.33, 2.18)	0.7292	0.3272		
no	22/ 69 ( 31.9)	15/ 69 ( 21.7)	1.47 ( 0.83, 2.58)	0.1841			
B-Symptom Weight Loss							
yes	2/ 21 ( 9.5)	4/ 28 ( 14.3)	0.67 ( 0.13, 3.30)	0.6195	0.4345		
no	27/108 ( 25.0)	19/ 99 ( 19.2)	1.30 ( 0.77, 2.19)	0.3187			
Race Group 2							
white	26/116 ( 22.4)	22/115 ( 19.1)	1.17 ( 0.71, 1.94)	0.5394	0.6341		
non-white	1/ 4 ( 25.0)	0/ 3 ( 0.0)	2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565			
TLS risk category							
low	4/ 10 ( 40.0)	4/ 13 ( 30.8)	1.30 ( 0.43, 3.96)	0.6444	0.5429		
medium	15/ 79 ( 19.0)	15/ 81 ( 18.5)	1.03 ( 0.54, 1.95)	0.9395			
high	10/ 40 ( 25.0)	4/ 33 ( 12.1)	2.06 ( 0.71, 5.98)	0.1824			
CIRS-Score							
<= 6	8/ 16 ( 50.0)	4/ 19 ( 21.1)	2.38 ( 0.87, 6.45)	0.0897	0.1656		
> 6	21/113 ( 18.6)	19/108 ( 17.6)	1.06 ( 0.60, 1.85)	0.8483			
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	20/ 73 ( 27.4)	14/ 67 ( 20.9)	1.31 ( 0.72, 2.38)	0.3739	0.6318		
>= 70 mL/min	9/ 56 ( 16.1)	9/ 57 ( 15.8)	1.02 ( 0.44, 2.37)	0.9673			
IGHV mutational status							
mutated	1/ 5 ( 20.0)	1/ 5 ( 20.0)	1.00 ( 0.08, 11.93)	1.0000	0.8417		
unmutated	28/120 ( 23.3)	22/122 ( 18.0)	1.29 ( 0.79, 2.13)	0.3108			
TP53 mutation status							
mutated	7/ 23 ( 30.4)	5/ 19 ( 26.3)	1.16 ( 0.44, 3.06)	0.7697	0.9488		
unmutated	21/105 ( 20.0)	18/108 ( 16.7)	1.20 ( 0.68, 2.12)	0.5303			
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	4/ 17 ( 23.5)	2/ 14 ( 14.3)	1.65 ( 0.35, 7.71)	0.5262	0.6471		
Del (11q)	5/ 27 ( 18.5)	5/ 30 ( 16.7)	1.11 ( 0.36, 3.42)	0.8544			
Trisomy 12	7/ 27 ( 25.9)	2/ 26 ( 7.7)	3.37 ( 0.77, 14.75)	0.1067			
Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	7/ 34 ( 20.6)	5/ 24 ( 20.8)	0.99 ( 0.36, 2.75)	0.9819			
Del (13q)	6/ 23 ( 26.1)	9/ 33 ( 27.3)	0.96 ( 0.39, 2.32)	0.9216			

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.12.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value		
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	8/ 35 ( 22.9)	4/ 43 ( 9.3)		2.46 ( 0.81, 7.49)	0.1138		0.0984
> 3.5 mg/L	16/ 85 ( 18.8)	18/ 81 ( 22.2)		0.85 ( 0.46, 1.54)	0.5881		
ECOG Performance Status							
0	15/ 54 ( 27.8)	10/ 58 ( 17.2)		1.61 ( 0.79, 3.27)	0.1875		0.1262
1	9/ 56 ( 16.1)	13/ 57 ( 22.8)		0.70 ( 0.33, 1.52)	0.3703		
>=2	5/ 19 ( 26.3)	0/ 12 ( 0.0)		7.15 ( 0.43, 118.7)	0.1700		
Binet Stage							
Stage A	4/ 27 ( 14.8)	1/ 23 ( 4.3)		3.41 ( 0.41, 28.38)	0.2569		0.4312
Stage B	12/ 52 ( 23.1)	8/ 52 ( 15.4)		1.50 ( 0.67, 3.36)	0.3252		
Stage C	13/ 50 ( 26.0)	14/ 52 ( 26.9)		0.97 ( 0.51, 1.85)	0.9159		
Region							
Australia/New Zealand/Asia	7/ 23 ( 30.4)	5/ 22 ( 22.7)		1.34 ( 0.50, 3.60)	0.5622		0.8361
Central and Eastern Europe	8/ 41 ( 19.5)	5/ 39 ( 12.8)		1.52 ( 0.54, 4.25)	0.4232		
Latin America	3/ 8 ( 37.5)	1/ 7 ( 14.3)		2.63 ( 0.35, 19.85)	0.3498		
US/Canada/Central America	2/ 12 ( 16.7)	3/ 12 ( 25.0)		0.67 ( 0.13, 3.30)	0.6195		
Western Europe	9/ 45 ( 20.0)	9/ 47 ( 19.1)		1.04 ( 0.46, 2.39)	0.9181		
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	18/ 77 ( 23.4)	15/ 81 ( 18.5)		1.26 ( 0.69, 2.32)	0.4542		0.9520
>=3 and <6 years	9/ 38 ( 23.7)	5/ 26 ( 19.2)		1.23 ( 0.47, 3.26)	0.6747		
>= 6 years	2/ 14 ( 14.3)	3/ 20 ( 15.0)		0.95 ( 0.18, 4.98)	0.9539		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.13  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	33 ( 25.6)	20 ( 15.7)
Number of censored subjects, n (%)	96 ( 74.4)	107 ( 84.3)
Odds Ratio	1.839	
95% CI	0.989, 3.419	
P-value	0.0541	
Relative Risk	1.624	
95% CI	0.987, 2.674	
P-value	0.0564	
Risk Difference	0.098	
95% CI	-0.000, 0.197	
P-value	0.0502	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	13.9 (10.4, 20.3)	21.2 (21.2, 34.0)
Median (95% CI)	20.3 (17.5, 25.1)	21.2 (21.2, 34.0)
75%-ile (95% CI)	25.1 (19.2, 43.9)	34.0 (21.2, 34.0)
Hazard Ratio	1.371	
95% CI	0.778, 2.417	
p-value	0.2737	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.13.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	19/	89 (21.3)	9/	79 (11.4)	1.87 (0.90, 3.90)	0.0931	0.6841
>= 75 years	14/	40 (35.0)	11/	48 (22.9)	1.53 (0.78, 2.98)	0.2147	
Gender							
male	24/	91 (26.4)	15/	87 (17.2)	1.53 (0.86, 2.72)	0.1469	0.7157
female	9/	38 (23.7)	5/	40 (12.5)	1.89 (0.70, 5.15)	0.2099	
B-Symptom Fever							
yes	0/	4 (0.0)	1/	10 (10.0)	0.73 (0.04, 15.04)	0.8405	0.6097
no	33/	125 (26.4)	19/	117 (16.2)	1.63 (0.98, 2.69)	0.0593	
B-Symptom Night Sweat							
yes	8/	60 (13.3)	7/	58 (12.1)	1.10 (0.43, 2.85)	0.8368	0.3280
no	25/	69 (36.2)	13/	69 (18.8)	1.92 (1.08, 3.44)	0.0274	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/	21 (14.3)	3/	28 (10.7)	1.33 (0.30, 5.96)	0.7064	0.8114
no	30/	108 (27.8)	17/	99 (17.2)	1.62 (0.95, 2.75)	0.0746	
Race Group 2							
white	30/	116 (25.9)	19/	115 (16.5)	1.57 (0.94, 2.62)	0.0872	0.5459
non-white	1/	4 (25.0)	1/	3 (33.3)	0.75 (0.07, 7.73)	0.8090	
TLS risk category							
low	4/	10 (40.0)	5/	13 (38.5)	1.04 (0.37, 2.90)	0.9402	0.5629
medium	18/	79 (22.8)	11/	81 (13.6)	1.68 (0.85, 3.32)	0.1376	
high	11/	40 (27.5)	4/	33 (12.1)	2.27 (0.80, 6.47)	0.1253	
CIRS-Score							
<= 6	8/	16 (50.0)	2/	19 (10.5)	4.75 (1.17, 19.25)	0.0291	0.0947
> 6	25/	113 (22.1)	18/	108 (16.7)	1.33 (0.77, 2.29)	0.3088	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	23/	73 (31.5)	12/	67 (17.9)	1.76 (0.95, 3.25)	0.0715	0.5458
>= 70 mL/min	10/	56 (17.9)	8/	57 (14.0)	1.27 (0.54, 2.99)	0.5802	
IGHV mutational status							
mutated	2/	5 (40.0)	1/	5 (20.0)	2.00 (0.26, 15.62)	0.5087	0.8626
unmutated	31/	120 (25.8)	19/	122 (15.6)	1.66 (0.99, 2.77)	0.0529	
TP53 mutation status							
mutated	8/	23 (34.8)	4/	19 (21.1)	1.65 (0.59, 4.65)	0.3417	0.9097
unmutated	24/	105 (22.9)	16/	108 (14.8)	1.54 (0.87, 2.74)	0.1378	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	5/	17 (29.4)	1/	14 (7.1)	4.12 (0.54, 31.26)	0.1712	0.4935
Del (11q)	5/	27 (18.5)	6/	30 (20.0)	0.93 (0.32, 2.69)	0.8876	
Trisomy 12	7/	27 (25.9)	3/	26 (11.5)	2.25 (0.65, 7.77)	0.2009	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	9/	34 (26.5)	2/	24 (8.3)	3.18 (0.75, 13.41)	0.1158	
Del (13q)	7/	23 (30.4)	8/	33 (24.2)	1.26 (0.53, 2.98)	0.6056	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.13.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Serious Infection - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	9/	35 (25.7)	4/	43 (9.3)	2.76 (0.93, 8.22)	0.0675	0.1658
> 3.5 mg/L	18/	85 (21.2)	15/	81 (18.5)	1.14 (0.62, 2.11)	0.6685	
ECOG Performance Status							
0	17/	54 (31.5)	9/	58 (15.5)	2.03 (0.99, 4.16)	0.0534	0.2285
1	11/	56 (19.6)	11/	57 (19.3)	1.02 (0.48, 2.15)	0.9631	
>=2	5/	19 (26.3)	0/	12 (0.0)	7.15 (0.43, 118.7)	0.1700	
Binet Stage							
Stage A	5/	27 (18.5)	2/	23 (8.7)	2.13 (0.46, 9.96)	0.3368	0.7013
Stage B	14/	52 (26.9)	7/	52 (13.5)	2.00 (0.88, 4.55)	0.0983	
Stage C	14/	50 (28.0)	11/	52 (21.2)	1.32 (0.67, 2.63)	0.4242	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	8/	23 (34.8)	4/	22 (18.2)	1.91 (0.67, 5.46)	0.2252	0.8248
Central and Eastern Europe	9/	41 (22.0)	5/	39 (12.8)	1.71 (0.63, 4.66)	0.2926	
Latin America	3/	8 (37.5)	1/	7 (14.3)	2.63 (0.35, 19.85)	0.3498	
US/Canada/Central America	2/	12 (16.7)	3/	12 (25.0)	0.67 (0.13, 3.30)	0.6195	
Western Europe	11/	45 (24.4)	7/	47 (14.9)	1.64 (0.70, 3.86)	0.2560	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	20/	77 (26.0)	14/	81 (17.3)	1.50 (0.82, 2.76)	0.1889	0.9285
>=3 and <6 years	11/	38 (28.9)	4/	26 (15.4)	1.88 (0.67, 5.27)	0.2290	
>= 6 years	2/	14 (14.3)	2/	20 (10.0)	1.43 (0.23, 8.97)	0.7036	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.14  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	2 ( 1.6)	2 ( 1.6)
Number of censored subjects, n (%)	127 ( 98.4)	125 ( 98.4)
Odds Ratio	0.984	
95% CI	0.137, 7.096	
P-value	0.9874	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.141, 6.882	
P-value	0.9874	
Risk Difference	-0.000	
95% CI	-0.031, 0.030	
P-value	0.9874	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.984	
95% CI	0.139, 6.989	
p-value	0.9875	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.14.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	1/ 89 ( 1.1)		1/ 79 ( 1.3)		0.89 ( 0.06, 13.96)	0.9324	0.8791
>= 75 years	1/ 40 ( 2.5)		1/ 48 ( 2.1)		1.20 ( 0.08, 18.58)	0.8962	
Gender							
male	2/ 91 ( 2.2)		0/ 87 ( 0.0)		4.78 ( 0.23, 98.22)	0.3102	0.1507
female	0/ 38 ( 0.0)		2/ 40 ( 5.0)		0.21 ( 0.01, 4.24)	0.3090	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		0/ 10 ( 0.0)		NE		NE
no	2/125 ( 1.6)		2/117 ( 1.7)		0.94 ( 0.13, 6.54)	0.9468	
B-Symptom Night Sweat							
yes	0/ 60 ( 0.0)		0/ 58 ( 0.0)		NE		NE
no	2/ 69 ( 2.9)		2/ 69 ( 2.9)		1.00 ( 0.14, 6.90)	1.0000	
B-Symptom Weight Loss							
yes	1/ 21 ( 4.8)		1/ 28 ( 3.6)		1.33 ( 0.09, 20.11)	0.8354	0.8494
no	1/108 ( 0.9)		1/ 99 ( 1.0)		0.92 ( 0.06, 14.46)	0.9507	
Race Group 2							
white	1/116 ( 0.9)		2/115 ( 1.7)		0.50 ( 0.05, 5.39)	0.5644	NE
non-white	0/ 4 ( 0.0)		0/ 3 ( 0.0)		NE		
TLS risk category							
low	1/ 10 ( 10.0)		0/ 13 ( 0.0)		3.82 ( 0.17, 84.90)	0.3972	0.5098
medium	1/ 79 ( 1.3)		1/ 81 ( 1.2)		1.03 ( 0.07, 16.11)	0.9858	
high	0/ 40 ( 0.0)		1/ 33 ( 3.0)		0.28 ( 0.01, 6.57)	0.4263	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 16 ( 6.3)		1/ 19 ( 5.3)		1.19 ( 0.08, 17.51)	0.9004	0.9121
> 6	1/113 ( 0.9)		1/108 ( 0.9)		0.96 ( 0.06, 15.09)	0.9744	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	2/ 73 ( 2.7)		2/ 67 ( 3.0)		0.92 ( 0.13, 6.33)	0.9307	NE
>= 70 mL/min	0/ 56 ( 0.0)		0/ 57 ( 0.0)		NE		
IGHV mutational status							
mutated	0/ 5 ( 0.0)		0/ 5 ( 0.0)		NE		NE
unmutated	2/120 ( 1.7)		2/122 ( 1.6)		1.02 ( 0.15, 7.10)	0.9867	
TP53 mutation status							
mutated	0/ 23 ( 0.0)		1/ 19 ( 5.3)		0.28 ( 0.01, 6.45)	0.4247	0.3191
unmutated	2/105 ( 1.9)		1/108 ( 0.9)		2.06 ( 0.19, 22.35)	0.5534	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	0/ 17 ( 0.0)		1/ 14 ( 7.1)		0.28 ( 0.01, 6.33)	0.4220	0.4927
Del (11q)	1/ 27 ( 3.7)		0/ 30 ( 0.0)		3.32 ( 0.14, 78.25)	0.4565	
Trisomy 12	1/ 27 ( 3.7)		0/ 26 ( 0.0)		2.89 ( 0.12, 67.96)	0.5095	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	0/ 34 ( 0.0)		1/ 24 ( 4.2)		0.24 ( 0.01, 5.61)	0.3733	
Del (13q)	0/ 23 ( 0.0)		0/ 33 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.14.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Tumor Lysis Syndrome - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							NE
<= 3.5 mg/L	0/ 35 ( 0.0)		0/ 43 ( 0.0)		NE		
> 3.5 mg/L	1/ 85 ( 1.2)		1/ 81 ( 1.2)		0.95 ( 0.06, 14.98)	0.9726	
ECOG Performance Status							0.9784
0	1/ 54 ( 1.9)		1/ 58 ( 1.7)		1.07 ( 0.07, 16.75)	0.9593	
1	1/ 56 ( 1.8)		1/ 57 ( 1.8)		1.02 ( 0.07, 15.88)	0.9899	
>=2	0/ 19 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Binet Stage							0.3850
Stage A	0/ 27 ( 0.0)		0/ 23 ( 0.0)		NE		
Stage B	1/ 52 ( 1.9)		0/ 52 ( 0.0)		3.00 ( 0.13, 71.99)	0.4980	
Stage C	1/ 50 ( 2.0)		2/ 52 ( 3.8)		0.52 ( 0.05, 5.56)	0.5885	
Region							0.9623
Australia/New Zealand/Asia	0/ 23 ( 0.0)		0/ 22 ( 0.0)		NE		
Central and Eastern Europe	1/ 41 ( 2.4)		1/ 39 ( 2.6)		0.95 ( 0.06, 14.69)	0.9714	
Latin America	0/ 8 ( 0.0)		0/ 7 ( 0.0)		NE		
US/Canada/Central America	0/ 12 ( 0.0)		0/ 12 ( 0.0)		NE		
Western Europe	1/ 45 ( 2.2)		1/ 47 ( 2.1)		1.04 ( 0.07, 16.20)	0.9752	
Time from first diagnosis to randomisation							NE
< 3 years	2/ 77 ( 2.6)		2/ 81 ( 2.5)		1.05 ( 0.15, 7.28)	0.9591	
>=3 and <6 years	0/ 38 ( 0.0)		0/ 26 ( 0.0)		NE		
>= 6 years	0/ 14 ( 0.0)		0/ 20 ( 0.0)		NE		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 04FEB2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.15  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.983	
95% CI	0.437, 2.211	
P-value	0.9665	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.475, 2.040	
P-value	0.9665	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.076, 0.072	
P-value	0.9665	
Time to Event (Month)		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.996	
95% CI	0.462, 2.149	
p-value	0.9769	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.15.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Age							
< 75 years	8/ 89 ( 9.0)		6/ 79 ( 7.6)		1.18 ( 0.43, 3.26)	0.7447	0.6676
>= 75 years	5/ 40 ( 12.5)		7/ 48 ( 14.6)		0.86 ( 0.29, 2.49)	0.7773	
Gender							
male	8/ 91 ( 8.8)		13/ 87 ( 14.9)		0.59 ( 0.26, 1.35)	0.2105	0.0374
female	5/ 38 ( 13.2)		0/ 40 ( 0.0)		11.56 ( 0.66, 202.3)	0.0936	
B-Symptom Fever							
yes	0/ 4 ( 0.0)		1/ 10 ( 10.0)		0.73 ( 0.04, 15.04)	0.8405	0.8379
no	13/125 ( 10.4)		12/117 ( 10.3)		1.01 ( 0.48, 2.13)	0.9707	
B-Symptom Night Sweat							
yes	3/ 60 ( 5.0)		4/ 58 ( 6.9)		0.73 ( 0.17, 3.10)	0.6644	0.6173
no	10/ 69 ( 14.5)		9/ 69 ( 13.0)		1.11 ( 0.48, 2.56)	0.8050	
B-Symptom Weight Loss							
yes	3/ 21 ( 14.3)		1/ 28 ( 3.6)		4.00 ( 0.45, 35.79)	0.2150	0.1621
no	10/108 ( 9.3)		12/ 99 ( 12.1)		0.76 ( 0.35, 1.69)	0.5060	
Race Group 2							
white	11/116 ( 9.5)		11/115 ( 9.6)		0.99 ( 0.45, 2.20)	0.9830	0.5656
non-white	1/ 4 ( 25.0)		0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565	
TLS risk category							
low	0/ 10 ( 0.0)		2/ 13 ( 15.4)		0.25 ( 0.01, 4.78)	0.3604	0.1050
medium	12/ 79 ( 15.2)		7/ 81 ( 8.6)		1.76 ( 0.73, 4.23)	0.2086	
high	1/ 40 ( 2.5)		4/ 33 ( 12.1)		0.21 ( 0.02, 1.76)	0.1487	
CIRS-Score							
<= 6	1/ 16 ( 6.3)		0/ 19 ( 0.0)		3.53 ( 0.15, 81.11)	0.4304	0.3969
> 6	12/113 ( 10.6)		13/108 ( 12.0)		0.88 ( 0.42, 1.85)	0.7396	
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula							
< 70 mL/min	7/ 73 ( 9.6)		7/ 67 ( 10.4)		0.92 ( 0.34, 2.48)	0.8657	0.7095
>= 70 mL/min	6/ 56 ( 10.7)		5/ 57 ( 8.8)		1.22 ( 0.40, 3.77)	0.7282	
IGHV mutational status							
mutated	2/ 5 ( 40.0)		2/ 5 ( 40.0)		1.00 ( 0.22, 4.56)	1.0000	0.9848
unmutated	11/120 ( 9.2)		11/122 ( 9.0)		1.02 ( 0.46, 2.26)	0.9676	
TP53 mutation status							
mutated	2/ 23 ( 8.7)		2/ 19 ( 10.5)		0.83 ( 0.13, 5.32)	0.8407	0.8319
unmutated	11/105 ( 10.5)		11/108 ( 10.2)		1.03 ( 0.47, 2.27)	0.9444	
Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							
Del (17p)	1/ 17 ( 5.9)		1/ 14 ( 7.1)		0.82 ( 0.06, 12.01)	0.8871	0.3656
Del (11q)	0/ 27 ( 0.0)		3/ 30 ( 10.0)		0.16 ( 0.01, 2.93)	0.2156	
Trisomy 12	4/ 27 ( 14.8)		6/ 26 ( 23.1)		0.64 ( 0.20, 2.02)	0.4480	
Not Del (17p)/Del (11q)/Trisomy 12/Del (13q)	5/ 34 ( 14.7)		1/ 24 ( 4.2)		3.53 ( 0.44, 28.32)	0.2353	
Del (13q)	3/ 23 ( 13.0)		2/ 33 ( 6.1)		2.15 ( 0.39, 11.88)	0.3791	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.2.15.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Selected Adverse Event of Interest - Grade >=3 Infusion-Related Reaction - Subgroup analysis  
 Safety Population

Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GC1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
Serum beta2-microglobulin							
<= 3.5 mg/L	4/ 35 ( 11.4)		6/ 43 ( 14.0)		0.82 ( 0.25, 2.68)	0.7410	0.7149
> 3.5 mg/L	8/ 85 ( 9.4)		7/ 81 ( 8.6)		1.09 ( 0.41, 2.87)	0.8628	
ECOG Performance Status							
0	5/ 54 ( 9.3)		7/ 58 ( 12.1)		0.77 ( 0.26, 2.27)	0.6325	0.7740
1	7/ 56 ( 12.5)		6/ 57 ( 10.5)		1.19 ( 0.43, 3.31)	0.7427	
>=2	1/ 19 ( 5.3)		0/ 12 ( 0.0)		1.95 ( 0.09, 44.32)	0.6752	
Binet Stage							
Stage A	1/ 27 ( 3.7)		2/ 23 ( 8.7)		0.43 ( 0.04, 4.40)	0.4738	0.5698
Stage B	6/ 52 ( 11.5)		7/ 52 ( 13.5)		0.86 ( 0.31, 2.38)	0.7672	
Stage C	6/ 50 ( 12.0)		4/ 52 ( 7.7)		1.56 ( 0.47, 5.20)	0.4692	
Region							
Australia/New Zealand/Asia	1/ 23 ( 4.3)		2/ 22 ( 9.1)		0.48 ( 0.05, 4.91)	0.5346	0.8050
Central and Eastern Europe	3/ 41 ( 7.3)		1/ 39 ( 2.6)		2.85 ( 0.31, 26.28)	0.3546	
Latin America	1/ 8 ( 12.5)		1/ 7 ( 14.3)		0.88 ( 0.07, 11.54)	0.9192	
US/Canada/Central America	1/ 12 ( 8.3)		2/ 12 ( 16.7)		0.50 ( 0.05, 4.81)	0.5483	
Western Europe	7/ 45 ( 15.6)		7/ 47 ( 14.9)		1.04 ( 0.40, 2.74)	0.9296	
Time from first diagnosis to randomisation							
< 3 years	11/ 77 ( 14.3)		9/ 81 ( 11.1)		1.29 ( 0.56, 2.93)	0.5499	0.4992
>=3 and <6 years	2/ 38 ( 5.3)		3/ 26 ( 11.5)		0.46 ( 0.08, 2.54)	0.3706	
>= 6 years	0/ 14 ( 0.0)		1/ 20 ( 5.0)		0.47 ( 0.02, 10.69)	0.6333	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment.  
 Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8.  
 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald).  
 p-Value for relative risk were calculated using Wald test.  
 p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic.  
 CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable;  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 27FEB2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	90 ( 69.8)	79 ( 62.2)
Number of censored subjects, n (%)	39 ( 30.2)	48 ( 37.8)
Odds Ratio	1.402	
95% CI	0.834, 2.357	
P-value	0.2022	
Relative Risk	1.122	
95% CI	0.940, 1.339	
P-value	0.2036	
Risk Difference	0.076	
95% CI	-0.040, 0.191	
P-value	0.2002	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.3 ( 0.2, 0.5)	0.1 ( 0.1, 0.3)
Median (95% CI)	1.9 ( 1.0, 2.8)	3.9 ( 1.9, 7.1)
75%-ile (95% CI)	12.4 ( 5.6, NE )	14.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.179	
95% CI	0.870, 1.599	
p-value	0.2702	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: ANAEMIA		
Number of subjects with events, n (%)	23 ( 17.8)	24 ( 18.9)
Number of censored subjects, n (%)	106 ( 82.2)	103 ( 81.1)
Odds Ratio	0.931	
95% CI	0.494, 1.754	
P-value	0.8253	
Relative Risk	0.943	
95% CI	0.563, 1.582	
P-value	0.8253	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.106, 0.084	
P-value	0.8253	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.8 (12.4, NE )	NE (10.2, NE )
Median (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.892	
95% CI	0.503, 1.583	
p-value	0.7018	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: NEUTROPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	73 ( 56.6)	66 ( 52.0)
Number of censored subjects, n (%)	56 ( 43.4)	61 ( 48.0)
Odds Ratio	1.205	
95% CI	0.736, 1.971	
P-value	0.4582	
Relative Risk	1.089	
95% CI	0.869, 1.364	
P-value	0.4589	
Risk Difference	0.046	
95% CI	-0.076, 0.168	
P-value	0.4576	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.6 ( 0.9, 2.5)	1.9 ( 0.7, 3.7)
Median (95% CI)	5.1 ( 3.4, 9.3)	7.4 ( 4.6, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.151	
95% CI	0.824, 1.606	
p-value	0.4105	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: THROMBOCYTOPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	28 ( 21.7)	33 ( 26.0)
Number of censored subjects, n (%)	101 ( 78.3)	94 ( 74.0)
Odds Ratio	0.790	
95% CI	0.444, 1.406	
P-value	0.4222	
Relative Risk	0.835	
95% CI	0.538, 1.297	
P-value	0.4228	
Risk Difference	-0.043	
95% CI	-0.147, 0.062	
P-value	0.4214	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.6 ( 2.1, NE )	3.4 ( 0.1, NE )
Median (95% CI)	NE (13.6, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.764	
95% CI	0.460, 1.267	
p-value	0.3066	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: CARDIAC DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	20 ( 15.5)	15 ( 11.8)
Number of censored subjects, n (%)	109 ( 84.5)	112 ( 88.2)
Odds Ratio	1.370	
95% CI	0.667, 2.813	
P-value	0.3911	
Relative Risk	1.313	
95% CI	0.704, 2.448	
P-value	0.3921	
Risk Difference	0.037	
95% CI	-0.047, 0.121	
P-value	0.3887	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.0 (12.7, 33.8)	14.9 (14.9, 16.1)
Median (95% CI)	33.8 (14.0, 34.0)	15.0 (14.9, 21.2)
75%-ile (95% CI)	34.0 (30.4, 37.9)	16.1 (15.0, 21.2)
Hazard Ratio	0.928	
95% CI	0.456, 1.890	
p-value	0.8357	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: EYE DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	2.260	
95% CI	0.831, 6.145	
P-value	0.1101	
Relative Risk	2.133	
95% CI	0.837, 5.438	
P-value	0.1126	
Risk Difference	0.054	
95% CI	-0.010, 0.117	
P-value	0.0996	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.135	
95% CI	0.811, 5.619	
p-value	0.1157	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	66 ( 51.2)	54 ( 42.5)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 48.8)	73 ( 57.5)
Odds Ratio	1.416	
95% CI	0.865, 2.318	
P-value	0.1664	
Relative Risk	1.203	
95% CI	0.925, 1.566	
P-value	0.1683	
Risk Difference	0.086	
95% CI	-0.035, 0.208	
P-value	0.1643	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.1 ( 0.7, 3.7)	1.9 ( 0.3, 4.3)
Median (95% CI)	10.3 ( 6.1, 31.8)	30.3 ( 8.0, 30.3)
75%-ile (95% CI)	31.8 (13.4, 31.8)	30.3 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.185	
95% CI	0.826, 1.701	
p-value	0.3425	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: CONSTIPATION		
Number of subjects with events, n (%)	14 ( 10.9)	11 ( 8.7)
Number of censored subjects, n (%)	115 ( 89.1)	116 ( 91.3)
Odds Ratio	1.284	
95% CI	0.559, 2.946	
P-value	0.5556	
Relative Risk	1.253	
95% CI	0.591, 2.655	
P-value	0.5560	
Risk Difference	0.022	
95% CI	-0.051, 0.095	
P-value	0.5543	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.204	
95% CI	0.546, 2.656	
p-value	0.6437	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: DIARRHOEA		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 26.4)	21 ( 16.5)
Number of censored subjects, n (%)	95 ( 73.6)	106 ( 83.5)
Odds Ratio	1.807	
95% CI	0.981, 3.326	
P-value	0.0576	
Relative Risk	1.594	
95% CI	0.981, 2.591	
P-value	0.0599	
Risk Difference	0.098	
95% CI	-0.002, 0.198	
P-value	0.0537	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	10.1 ( 5.1, NE )	NE (10.8, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.663	
95% CI	0.965, 2.866	
p-value	0.0640	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: NAUSEA		
Number of subjects with events, n (%)	24 ( 18.6)	25 ( 19.7)
Number of censored subjects, n (%)	105 ( 81.4)	102 ( 80.3)
Odds Ratio	0.933	
95% CI	0.500, 1.739	
P-value	0.8261	
Relative Risk	0.945	
95% CI	0.571, 1.564	
P-value	0.8261	
Risk Difference	-0.011	
95% CI	-0.107, 0.086	
P-value	0.8261	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 7.1, NE )	NE ( 4.2, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.900	
95% CI	0.514, 1.576	
p-value	0.7235	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS - PT: VOMITING		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	11 ( 8.7)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	116 ( 91.3)
Odds Ratio	0.697	
95% CI	0.271, 1.795	
P-value	0.4548	
Relative Risk	0.716	
95% CI	0.298, 1.721	
P-value	0.4554	
Risk Difference	-0.025	
95% CI	-0.089, 0.040	
P-value	0.4529	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.676	
95% CI	0.272, 1.684	
p-value	0.3979	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Number of subjects with events, n (%)	62 ( 48.1)	50 ( 39.4)
Number of censored subjects, n (%)	67 ( 51.9)	77 ( 60.6)
Odds Ratio	1.425	
95% CI	0.868, 2.340	
P-value	0.1616	
Relative Risk	1.221	
95% CI	0.922, 1.616	
P-value	0.1636	
Risk Difference	0.087	
95% CI	-0.034, 0.208	
P-value	0.1593	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.6 ( 0.3, 2.6)	1.0 ( 0.2, 4.2)
Median (95% CI)	11.3 ( 6.2, 16.2)	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.246	
95% CI	0.856, 1.812	
p-value	0.2382	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: FATIGUE		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 13.2)	16 ( 12.6)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.8)	111 ( 87.4)
Odds Ratio	1.053	
95% CI	0.507, 2.188	
P-value	0.8899	
Relative Risk	1.046	
95% CI	0.553, 1.978	
P-value	0.8899	
Risk Difference	0.006	
95% CI	-0.076, 0.088	
P-value	0.8899	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.064	
95% CI	0.538, 2.106	
p-value	0.8580	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: OEDEMA PERIPHERAL		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	8 ( 6.3)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	119 ( 93.7)
Odds Ratio	1.526	
95% CI	0.602, 3.868	
P-value	0.3735	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.625, 3.491	
P-value	0.3745	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.036, 0.096	
P-value	0.3693	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.470	
95% CI	0.601, 3.597	
p-value	0.3958	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS - PT: PYREXIA		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 17.1)	14 ( 11.0)
Number of censored subjects, n (%)	107 ( 82.9)	113 ( 89.0)
Odds Ratio	1.660	
95% CI	0.808, 3.411	
P-value	0.1681	
Relative Risk	1.547	
95% CI	0.829, 2.886	
P-value	0.1703	
Risk Difference	0.060	
95% CI	-0.024, 0.145	
P-value	0.1630	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.698	
95% CI	0.855, 3.370	
p-value	0.1256	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	70 ( 54.3)	67 ( 52.8)
Number of censored subjects, n (%)	59 ( 45.7)	60 ( 47.2)
Odds Ratio	1.062	
95% CI	0.650, 1.737	
P-value	0.8089	
Relative Risk	1.029	
95% CI	0.819, 1.293	
P-value	0.8090	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.107, 0.137	
P-value	0.8089	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	2.1 ( 0.8, 3.6)	2.5 ( 1.3, 4.6)
Median (95% CI)	9.8 ( 6.4, 19.2)	10.2 ( 6.2, NE )
75%-ile (95% CI)	19.2 (17.5, 21.4)	13.3 (13.3, NE )
Hazard Ratio	0.991	
95% CI	0.706, 1.391	
p-value	0.9580	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: NASOPHARYNGITIS		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.658	
95% CI	0.271, 1.598	
P-value	0.3549	
Relative Risk	0.682	
95% CI	0.302, 1.538	
P-value	0.3559	
Risk Difference	-0.033	
95% CI	-0.101, 0.036	
P-value	0.3520	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.669	
95% CI	0.286, 1.564	
p-value	0.3503	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: PNEUMONIA		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.598	
95% CI	0.599, 4.263	
P-value	0.3490	
Relative Risk	1.547	
95% CI	0.619, 3.864	
P-value	0.3502	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.032, 0.093	
P-value	0.3439	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	30.7 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
Median (95% CI)	30.7 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	32.6 (30.7, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.142	
95% CI	0.422, 3.087	
p-value	0.7940	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.598	
95% CI	0.599, 4.263	
P-value	0.3490	
Relative Risk	1.547	
95% CI	0.619, 3.864	
P-value	0.3502	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.032, 0.093	
P-value	0.3439	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.539	
95% CI	0.597, 3.971	
p-value	0.3686	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	68 ( 52.7)	73 ( 57.5)
Number of censored subjects, n (%)	61 ( 47.3)	54 ( 42.5)
Odds Ratio	0.825	
95% CI	0.504, 1.350	
P-value	0.4435	
Relative Risk	0.917	
95% CI	0.735, 1.145	
P-value	0.4437	
Risk Difference	-0.048	
95% CI	-0.169, 0.074	
P-value	0.4427	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	6.9 ( 0.0, NE )	0.1 ( 0.0, 32.5)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	32.5 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.898	
95% CI	0.642, 1.256	
p-value	0.4988	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: INFUSION RELATED REACTION		
Number of subjects with events, n (%)	58 ( 45.0)	67 ( 52.8)
Number of censored subjects, n (%)	71 ( 55.0)	60 ( 47.2)
Odds Ratio	0.732	
95% CI	0.447, 1.196	
P-value	0.2127	
Relative Risk	0.852	
95% CI	0.662, 1.097	
P-value	0.2138	
Risk Difference	-0.078	
95% CI	-0.200, 0.044	
P-value	0.2109	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.0 ( NE , NE )	0.0 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( 0.0, NE )	0.1 ( 0.0, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.830	
95% CI	0.581, 1.185	
p-value	0.2268	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INVESTIGATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	36 ( 27.9)	35 ( 27.6)
Number of censored subjects, n (%)	93 ( 72.1)	92 ( 72.4)
Odds Ratio	1.018	
95% CI	0.589, 1.759	
P-value	0.9504	
Relative Risk	1.013	
95% CI	0.682, 1.504	
P-value	0.9504	
Risk Difference	0.003	
95% CI	-0.106, 0.113	
P-value	0.9504	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.2 ( 0.7, NE )	5.3 ( 1.4, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.973	
95% CI	0.611, 1.550	
p-value	0.9237	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INVESTIGATIONS - PT: ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	0.671	
95% CI	0.247, 1.822	
P-value	0.4341	
Relative Risk	0.689	
95% CI	0.271, 1.754	
P-value	0.4348	
Risk Difference	-0.024	
95% CI	-0.085, 0.037	
P-value	0.4317	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.684	
95% CI	0.260, 1.797	
p-value	0.4365	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	39 ( 30.2)	29 ( 22.8)
Number of censored subjects, n (%)	90 ( 69.8)	98 ( 77.2)
Odds Ratio	1.464	
95% CI	0.837, 2.562	
P-value	0.1814	
Relative Risk	1.324	
95% CI	0.876, 2.002	
P-value	0.1834	
Risk Difference	0.074	
95% CI	-0.034, 0.182	
P-value	0.1784	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	4.2 ( 1.2, 31.8)	NE ( 3.3, NE )
Median (95% CI)	25.8 (25.8, 31.8)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	31.8 (25.8, 31.8)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.288	
95% CI	0.792, 2.094	
p-value	0.3005	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS - PT: HYPERGLYCAEMIA		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	2.734	
95% CI	0.945, 7.911	
P-value	0.0634	
Relative Risk	2.560	
95% CI	0.940, 6.971	
P-value	0.0660	
Risk Difference	0.061	
95% CI	-0.001, 0.123	
P-value	0.0522	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.5 (14.5, 42.4)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	25.8 (14.5, 42.4)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	42.4 (25.8, 42.4)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.035	
95% CI	0.702, 5.898	
p-value	0.1816	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	43 ( 33.3)	39 ( 30.7)
Number of censored subjects, n (%)	86 ( 66.7)	88 ( 69.3)
Odds Ratio	1.128	
95% CI	0.667, 1.908	
P-value	0.6528	
Relative Risk	1.085	
95% CI	0.759, 1.552	
P-value	0.6530	
Risk Difference	0.026	
95% CI	-0.088, 0.140	
P-value	0.6525	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	5.9 ( 2.3, 11.0)	7.4 ( 3.6, 18.1)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.4 (14.4, 18.1)
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.1 (14.4, 18.1)
Hazard Ratio	1.131	
95% CI	0.730, 1.751	
p-value	0.5793	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: ARTHRALGIA		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	1.102	
95% CI	0.432, 2.809	
P-value	0.8391	
Relative Risk	1.094	
95% CI	0.460, 2.602	
P-value	0.8392	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.058, 0.071	
P-value	0.8390	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.085	
95% CI	0.441, 2.670	
p-value	0.8593	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS - PT: BACK PAIN		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	12 ( 9.4)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	115 ( 90.6)
Odds Ratio	0.983	
95% CI	0.424, 2.278	
P-value	0.9679	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.460, 2.109	
P-value	0.9679	
Risk Difference	-0.001	
95% CI	-0.073, 0.070	
P-value	0.9679	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.4 (14.4, NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.4 (14.4, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE (14.4, NE )
Hazard Ratio	0.954	
95% CI	0.427, 2.132	
p-value	0.9096	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 17.1)	15 ( 11.8)
Number of censored subjects, n (%)	107 ( 82.9)	112 ( 88.2)
Odds Ratio	1.535	
95% CI	0.756, 3.116	
P-value	0.2352	
Relative Risk	1.444	
95% CI	0.785, 2.654	
P-value	0.2370	
Risk Difference	0.052	
95% CI	-0.033, 0.138	
P-value	0.2311	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.6 (13.3, 20.1)	14.0 (14.0, 17.2)
Median (95% CI)	19.4 (16.6, 20.3)	14.8 (14.0, 24.5)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.4, 42.7)	17.2 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	0.974	
95% CI	0.491, 1.933	
p-value	0.9255	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	37 ( 28.7)	34 ( 26.8)
Number of censored subjects, n (%)	92 ( 71.3)	93 ( 73.2)
Odds Ratio	1.100	
95% CI	0.636, 1.902	
P-value	0.7328	
Relative Risk	1.071	
95% CI	0.721, 1.592	
P-value	0.7329	
Risk Difference	0.019	
95% CI	-0.091, 0.129	
P-value	0.7327	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	9.2 ( 2.2, 23.3)	8.8 ( 7.2, NE )
Median (95% CI)	23.3 (14.4, 28.2)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	28.2 (14.4, 39.6)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.963	
95% CI	0.596, 1.556	
p-value	0.8776	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: DIZZINESS		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	1.102	
95% CI	0.432, 2.809	
P-value	0.8391	
Relative Risk	1.094	
95% CI	0.460, 2.602	
P-value	0.8392	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.058, 0.071	
P-value	0.8390	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	28.2 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	28.2 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	28.2 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.962	
95% CI	0.381, 2.428	
p-value	0.9350	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS - PT: HEADACHE		
Number of subjects with events, n (%)	15 ( 11.6)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	114 ( 88.4)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	1.539	
95% CI	0.664, 3.568	
P-value	0.3145	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.689, 3.163	
P-value	0.3158	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.035, 0.110	
P-value	0.3101	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.496	
95% CI	0.672, 3.331	
p-value	0.3190	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: PSYCHIATRIC DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	16 ( 12.4)	17 ( 13.4)
Number of censored subjects, n (%)	113 ( 87.6)	110 ( 86.6)
Odds Ratio	0.916	
95% CI	0.441, 1.904	
P-value	0.8146	
Relative Risk	0.927	
95% CI	0.490, 1.752	
P-value	0.8146	
Risk Difference	-0.010	
95% CI	-0.092, 0.072	
P-value	0.8145	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.887	
95% CI	0.448, 1.756	
p-value	0.7328	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.880	
95% CI	0.673, 5.248	
P-value	0.2281	
Relative Risk	1.805	
95% CI	0.688, 4.733	
P-value	0.2299	
Risk Difference	0.038	
95% CI	-0.023, 0.099	
P-value	0.2195	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	34.1 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	34.1 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	34.1 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.657	
95% CI	0.602, 4.560	
p-value	0.3225	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 26.4)	42 ( 33.1)
Number of censored subjects, n (%)	95 ( 73.6)	85 ( 66.9)
Odds Ratio	0.724	
95% CI	0.423, 1.241	
P-value	0.2405	
Relative Risk	0.797	
95% CI	0.545, 1.165	
P-value	0.2418	
Risk Difference	-0.067	
95% CI	-0.179, 0.045	
P-value	0.2387	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	10.8 ( 2.3, 21.4)	5.3 ( 1.8, 11.0)
Median (95% CI)	21.4 ( NE , NE )	30.4 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	21.4 ( NE , NE )	30.4 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.807	
95% CI	0.512, 1.272	
p-value	0.3559	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - PT: COUGH		
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 14.0)	14 ( 11.0)
Number of censored subjects, n (%)	111 ( 86.0)	113 ( 89.0)
Odds Ratio	1.309	
95% CI	0.621, 2.760	
P-value	0.4794	
Relative Risk	1.266	
95% CI	0.658, 2.434	
P-value	0.4800	
Risk Difference	0.029	
95% CI	-0.052, 0.110	
P-value	0.4777	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( 12.9, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.265	
95% CI	0.628, 2.549	
p-value	0.5089	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	34 ( 26.4)	41 ( 32.3)
Number of censored subjects, n (%)	95 ( 73.6)	86 ( 67.7)
Odds Ratio	0.751	
95% CI	0.437, 1.288	
P-value	0.2981	
Relative Risk	0.816	
95% CI	0.557, 1.197	
P-value	0.2992	
Risk Difference	-0.059	
95% CI	-0.171, 0.052	
P-value	0.2967	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	9.5 ( 5.3, NE )	6.7 ( 4.1, 11.5)
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.808	
95% CI	0.513, 1.274	
p-value	0.3558	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: VASCULAR DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	22 ( 17.1)	16 ( 12.6)
Number of censored subjects, n (%)	107 ( 82.9)	111 ( 87.4)
Odds Ratio	1.426	
95% CI	0.711, 2.863	
P-value	0.3176	
Relative Risk	1.354	
95% CI	0.746, 2.456	
P-value	0.3190	
Risk Difference	0.045	
95% CI	-0.042, 0.131	
P-value	0.3146	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.6 (13.6, 28.2)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	14.4 (13.6, 28.2)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	28.2 (14.4, 28.2)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.207	
95% CI	0.628, 2.320	
p-value	0.5666	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: VASCULAR DISORDERS - PT: HYPERTENSION		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	4 ( 3.1)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	123 ( 96.9)
Odds Ratio	2.584	
95% CI	0.789, 8.465	
P-value	0.1169	
Relative Risk	2.461	
95% CI	0.792, 7.645	
P-value	0.1193	
Risk Difference	0.046	
95% CI	-0.009, 0.101	
P-value	0.1025	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	28.2 (13.6, 28.2)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	28.2 (13.6, 28.2)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	28.2 ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.141	
95% CI	0.657, 6.974	
p-value	0.1957	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.817	
95% CI	0.352, 1.900	
P-value	0.6394	
Relative Risk	0.833	
95% CI	0.388, 1.790	
P-value	0.6396	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.089, 0.054	
P-value	0.6391	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	14.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.848	
95% CI	0.373, 1.926	
p-value	0.6938	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: FEBRILE NEUTROPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.157	
95% CI	0.378, 3.543	
P-value	0.7983	
Relative Risk	1.149	
95% CI	0.397, 3.324	
P-value	0.7983	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.047, 0.061	
P-value	0.7980	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.135	
95% CI	0.381, 3.376	
p-value	0.8208	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: CARDIAC DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	0.983	
95% CI	0.377, 2.564	
P-value	0.9726	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.404, 2.399	
P-value	0.9726	
Risk Difference	-0.001	
95% CI	-0.064, 0.062	
P-value	0.9726	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	30.4 (14.0, 34.0)	15.0 (15.0, 21.2)
Median (95% CI)	33.8 (30.4, 34.5)	16.1 (15.0, 21.2)
75%-ile (95% CI)	34.5 (33.8, 37.9)	21.2 (15.0, 21.2)
Hazard Ratio	0.268	
95% CI	0.080, 0.895	
p-value	0.0228	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.286	
95% CI	0.464, 3.564	
P-value	0.6290	
Relative Risk	1.266	
95% CI	0.486, 3.295	
P-value	0.6293	
Risk Difference	0.015	
95% CI	-0.045, 0.074	
P-value	0.6278	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 (16.2, 29.8)	22.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.2 (16.2, 29.8)	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	29.8 (16.2, 29.8)	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.072	
95% CI	0.387, 2.966	
p-value	0.8934	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	33 ( 25.6)	20 ( 15.7)
Number of censored subjects, n (%)	96 ( 74.4)	107 ( 84.3)
Odds Ratio	1.839	
95% CI	0.989, 3.419	
P-value	0.0541	
Relative Risk	1.624	
95% CI	0.987, 2.674	
P-value	0.0564	
Risk Difference	0.098	
95% CI	-0.000, 0.197	
P-value	0.0502	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (10.4, 20.3)	21.2 (21.2, 34.0)
Median (95% CI)	20.3 (17.5, 25.1)	21.2 (21.2, 34.0)
75%-ile (95% CI)	25.1 (19.2, 43.9)	34.0 (21.2, 34.0)
Hazard Ratio	1.371	
95% CI	0.778, 2.417	
p-value	0.2737	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: PNEUMONIA		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.695	
95% CI	0.597, 4.810	
P-value	0.3217	
Relative Risk	1.641	
95% CI	0.615, 4.381	
P-value	0.3230	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.029, 0.089	
P-value	0.3152	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	30.7 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
Median (95% CI)	30.7 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	32.6 (30.7, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.166	
95% CI	0.401, 3.388	
p-value	0.7779	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	14 ( 11.0)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	113 ( 89.0)
Odds Ratio	0.752	
95% CI	0.328, 1.727	
P-value	0.5022	
Relative Risk	0.774	
95% CI	0.365, 1.639	
P-value	0.5026	
Risk Difference	-0.025	
95% CI	-0.098, 0.048	
P-value	0.5011	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.2 (18.2, 26.6)	18.9 (18.9, 32.5)
Median (95% CI)	18.2 (18.2, 26.6)	25.1 (18.9, 33.8)
75%-ile (95% CI)	26.6 (18.2, 26.6)	32.5 (25.1, 33.8)
Hazard Ratio	1.040	
95% CI	0.453, 2.390	
p-value	0.9196	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: INFUSION RELATED REACTION		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 3.1)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	125 ( 96.9)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	0.420	
95% CI	0.126, 1.399	
P-value	0.1575	
Relative Risk	0.438	
95% CI	0.138, 1.385	
P-value	0.1597	
Risk Difference	-0.040	
95% CI	-0.094, 0.014	
P-value	0.1459	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.487	
95% CI	0.147, 1.619	
p-value	0.2300	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.398, 3.224	
P-value	0.8144	
Relative Risk	1.125	
95% CI	0.420, 3.011	
P-value	0.8144	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.051, 0.064	
P-value	0.8142	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.7 (13.5, 19.4)	14.8 (14.0, 17.2)
Median (95% CI)	18.5 (16.7, 42.7)	17.2 (14.8, 24.5)
75%-ile (95% CI)	19.4 (18.5, 42.7)	24.5 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	0.763	
95% CI	0.264, 2.204	
p-value	0.6161	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	2 ( 1.6)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	125 ( 98.4)
Odds Ratio	4.688	
95% CI	0.992, 22.141	
P-value	0.0511	
Relative Risk	4.430	
95% CI	0.976, 20.104	
P-value	0.0537	
Risk Difference	0.054	
95% CI	0.005, 0.103	
P-value	0.0307	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	19.4 (14.4, 28.2)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	23.3 (19.4, 39.6)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	28.2 (19.4, 39.6)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.860	
95% CI	0.348, 9.950	
p-value	0.4613	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.2  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	4 ( 3.1)	9 ( 7.1)
Number of censored subjects, n (%)	125 ( 96.9)	118 ( 92.9)
Odds Ratio	0.420	
95% CI	0.126, 1.399	
P-value	0.1575	
Relative Risk	0.438	
95% CI	0.138, 1.385	
P-value	0.1597	
Risk Difference	-0.040	
95% CI	-0.094, 0.014	
P-value	0.1459	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.2 (13.7, 21.4)	30.4 (30.4, 38.6)
Median (95% CI)	18.2 (18.2, 21.4)	30.4 (30.4, 38.6)
75%-ile (95% CI)	21.4 (18.2, 21.4)	38.6 (30.4, 38.6)
Hazard Ratio	0.573	
95% CI	0.167, 1.971	
p-value	0.3708	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	75 ( 58.1)	70 ( 55.1)
Number of censored subjects, n (%)	54 ( 41.9)	57 ( 44.9)
Odds Ratio	1.131	
95% CI	0.690, 1.855	
P-value	0.6258	
Relative Risk	1.055	
95% CI	0.851, 1.307	
P-value	0.6260	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.091, 0.152	
P-value	0.6256	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	0.7 ( 0.3, 1.9)	0.5 ( 0.2, 2.5)
Median (95% CI)	5.5 ( 2.8, 11.9)	6.9 ( 4.6, 14.9)
75%-ile (95% CI)	13.8 (12.5, 13.8)	14.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.093	
95% CI	0.788, 1.517	
p-value	0.5901	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: ANAEMIA		
Number of subjects with events, n (%)	12 ( 9.3)	8 ( 6.3)
Number of censored subjects, n (%)	117 ( 90.7)	119 ( 93.7)
Odds Ratio	1.526	
95% CI	0.602, 3.868	
P-value	0.3735	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.625, 3.491	
P-value	0.3745	
Risk Difference	0.030	
95% CI	-0.036, 0.096	
P-value	0.3693	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.8 (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE (13.8, NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.437	
95% CI	0.587, 3.520	
p-value	0.4246	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: FEBRILE NEUTROPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	7 ( 5.4)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	122 ( 94.6)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.157	
95% CI	0.378, 3.543	
P-value	0.7983	
Relative Risk	1.149	
95% CI	0.397, 3.324	
P-value	0.7983	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.047, 0.061	
P-value	0.7980	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.142	
95% CI	0.384, 3.398	
p-value	0.8118	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: NEUTROPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	66 ( 51.2)	60 ( 47.2)
Number of censored subjects, n (%)	63 ( 48.8)	67 ( 52.8)
Odds Ratio	1.170	
95% CI	0.716, 1.910	
P-value	0.5307	
Relative Risk	1.083	
95% CI	0.844, 1.390	
P-value	0.5312	
Risk Difference	0.039	
95% CI	-0.083, 0.162	
P-value	0.5303	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	1.9 ( 1.1, 2.8)	3.7 ( 1.9, 4.9)
Median (95% CI)	8.3 ( 4.3, NE )	10.6 ( 6.9, NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.173	
95% CI	0.826, 1.666	
p-value	0.3747	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - PT: THROMBOCYTOPENIA		
Number of subjects with events, n (%)	13 ( 10.1)	19 ( 15.0)
Number of censored subjects, n (%)	116 ( 89.9)	108 ( 85.0)
Odds Ratio	0.637	
95% CI	0.300, 1.352	
P-value	0.2402	
Relative Risk	0.674	
95% CI	0.348, 1.305	
P-value	0.2418	
Risk Difference	-0.049	
95% CI	-0.130, 0.032	
P-value	0.2369	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.659	
95% CI	0.326, 1.335	
p-value	0.2410	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: CARDIAC DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	10 ( 7.8)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	119 ( 92.2)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	0.983	
95% CI	0.395, 2.450	
P-value	0.9710	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.424, 2.284	
P-value	0.9710	
Risk Difference	-0.001	
95% CI	-0.067, 0.065	
P-value	0.9710	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	30.4 (14.0, 34.0)	14.9 (14.9, 16.1)
Median (95% CI)	33.8 (30.4, 34.5)	15.0 (14.9, 21.2)
75%-ile (95% CI)	34.0 (30.4, 34.5)	16.1 (15.0, 21.2)
Hazard Ratio	0.437	
95% CI	0.156, 1.226	
p-value	0.1065	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	2.275	
95% CI	0.767, 6.745	
P-value	0.1384	
Relative Risk	2.166	
95% CI	0.775, 6.057	
P-value	0.1408	
Risk Difference	0.046	
95% CI	-0.013, 0.105	
P-value	0.1265	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	31.8 ( NE , NE )	30.3 ( NE , NE )
Median (95% CI)	31.8 ( NE , NE )	30.3 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	31.8 ( NE , NE )	30.3 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.855	
95% CI	0.633, 5.437	
p-value	0.2522	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	4 ( 3.1)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	123 ( 96.9)
Odds Ratio	2.033	
95% CI	0.597, 6.929	
P-value	0.2567	
Relative Risk	1.969	
95% CI	0.608, 6.376	
P-value	0.2584	
Risk Difference	0.031	
95% CI	-0.021, 0.082	
P-value	0.2457	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Median (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	16.2 ( NE , NE )	22.7 ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.630	
95% CI	0.698, 9.913	
p-value	0.1377	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	29 ( 22.5)	23 ( 18.1)
Number of censored subjects, n (%)	100 ( 77.5)	104 ( 81.9)
Odds Ratio	1.311	
95% CI	0.711, 2.419	
P-value	0.3856	
Relative Risk	1.241	
95% CI	0.761, 2.025	
P-value	0.3866	
Risk Difference	0.044	
95% CI	-0.055, 0.142	
P-value	0.3838	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	13.9 (12.3, 20.3)	13.3 (13.3, 21.2)
Median (95% CI)	18.3 (17.5, 25.1)	14.8 (14.8, 34.0)
75%-ile (95% CI)	21.4 (18.3, 32.6)	21.2 (14.8, 34.0)
Hazard Ratio	1.133	
95% CI	0.647, 1.983	
p-value	0.6635	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: INFECTIONS AND INFESTATIONS - PT: PNEUMONIA		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	6 ( 4.7)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	121 ( 95.3)
Odds Ratio	1.513	
95% CI	0.522, 4.381	
P-value	0.4457	
Relative Risk	1.477	
95% CI	0.541, 4.028	
P-value	0.4464	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.035, 0.080	
P-value	0.4418	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	30.7 (13.9, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
Median (95% CI)	30.7 (30.7, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	32.6 (30.7, 32.6)	17.8 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.044	
95% CI	0.348, 3.130	
p-value	0.9390	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 13.2)	17 ( 13.4)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.8)	110 ( 86.6)
Odds Ratio	0.982	
95% CI	0.477, 2.022	
P-value	0.9610	
Relative Risk	0.984	
95% CI	0.526, 1.841	
P-value	0.9610	
Risk Difference	-0.002	
95% CI	-0.085, 0.081	
P-value	0.9610	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	18.9 (18.9, 32.5)
Median (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	25.1 (18.9, 33.8)
75%-ile (95% CI)	18.2 ( NE , NE )	32.5 (25.1, 33.8)
Hazard Ratio	1.350	
95% CI	0.652, 2.793	
p-value	0.4114	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS - PT: INFUSION RELATED REACTION		
Number of subjects with events, n (%)	11 ( 8.5)	13 ( 10.2)
Number of censored subjects, n (%)	118 ( 91.5)	114 ( 89.8)
Odds Ratio	0.817	
95% CI	0.352, 1.900	
P-value	0.6394	
Relative Risk	0.833	
95% CI	0.388, 1.790	
P-value	0.6396	
Risk Difference	-0.017	
95% CI	-0.089, 0.054	
P-value	0.6391	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	18.9 ( NE , NE )
Hazard Ratio	0.909	
95% CI	0.401, 2.060	
p-value	0.8066	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GClb (N=127)
SOC: INVESTIGATIONS		
Number of subjects with events, n (%)	18 ( 14.0)	10 ( 7.9)
Number of censored subjects, n (%)	111 ( 86.0)	117 ( 92.1)
Odds Ratio	1.897	
95% CI	0.839, 4.288	
P-value	0.1237	
Relative Risk	1.772	
95% CI	0.851, 3.689	
P-value	0.1261	
Risk Difference	0.061	
95% CI	-0.015, 0.137	
P-value	0.1167	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.784	
95% CI	0.823, 3.867	
p-value	0.1346	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	17 ( 13.2)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	112 ( 86.8)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	2.602	
95% CI	1.040, 6.510	
P-value	0.0410	
Relative Risk	2.391	
95% CI	1.027, 5.568	
P-value	0.0433	
Risk Difference	0.077	
95% CI	0.006, 0.147	
P-value	0.0333	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.5 (14.5, 31.8)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	25.8 (14.5, 31.8)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	31.8 (25.8, 31.8)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	2.034	
95% CI	0.826, 5.009	
p-value	0.1140	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	7 ( 5.5)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	120 ( 94.5)
Odds Ratio	1.133	
95% CI	0.398, 3.224	
P-value	0.8144	
Relative Risk	1.125	
95% CI	0.420, 3.011	
P-value	0.8144	
Risk Difference	0.007	
95% CI	-0.051, 0.064	
P-value	0.8142	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	18.5 (13.3, 20.3)	14.0 (14.0, 24.5)
Median (95% CI)	19.4 (18.5, 20.8)	14.8 (14.0, 24.5)
75%-ile (95% CI)	20.3 (19.4, 20.8)	24.5 (14.8, 24.5)
Hazard Ratio	0.954	
95% CI	0.324, 2.809	
p-value	0.9314	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	9 ( 7.0)	3 ( 2.4)
Number of censored subjects, n (%)	120 ( 93.0)	124 ( 97.6)
Odds Ratio	3.100	
95% CI	0.819, 11.727	
P-value	0.0956	
Relative Risk	2.953	
95% CI	0.818, 10.660	
P-value	0.0982	
Risk Difference	0.046	
95% CI	-0.005, 0.097	
P-value	0.0778	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	19.4 (19.4, 26.6)	20.1 ( NE , NE )
Median (95% CI)	23.3 (19.4, 39.6)	20.1 ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	26.6 (23.3, 39.6)	20.1 ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.460	
95% CI	0.354, 6.025	
p-value	0.5985	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)  
 Safety Population

	VEN+G (N=129)	GC1b (N=127)
SOC: VASCULAR DISORDERS		
Number of subjects with events, n (%)	8 ( 6.2)	5 ( 3.9)
Number of censored subjects, n (%)	121 ( 93.8)	122 ( 96.1)
Odds Ratio	1.613	
95% CI	0.513, 5.071	
P-value	0.4131	
Relative Risk	1.575	
95% CI	0.530, 4.686	
P-value	0.4140	
Risk Difference	0.023	
95% CI	-0.031, 0.076	
P-value	0.4079	
Time to Event		
25%-ile (95% CI)	14.4 (14.4, 28.2)	NE ( NE , NE )
Median (95% CI)	28.2 (14.4, 28.2)	NE ( NE , NE )
75%-ile (95% CI)	28.2 (14.4, 28.2)	NE ( NE , NE )
Hazard Ratio	1.244	
95% CI	0.391, 3.955	
p-value	0.7051	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subjects without event censored at date of last dose of treatment + 28 days. It is shortened to death date if it occurred earlier. 95% CI for odds ratio, relative risk and risk difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for odds ratios, relative risks and risk differences were calculated using Wald test. Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median and percentiles were computed using the method of Brookmeyer and Crowley. Hazard ratios were estimated by Cox regression model with treatment as covariate. p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test. NE=Not estimable; CI=Confidence Interval  
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=129)		GClb (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	Age							
	< 75 years	10/ 89 ( 11.2)		4/ 79 ( 5.1)		2.22 ( 0.72, 6.80)	0.1628	0.7892
	>= 75 years	7/ 40 ( 17.5)		3/ 48 ( 6.3)		2.80 ( 0.77, 10.13)	0.1165	
	Gender							
	male	13/ 91 ( 14.3)		4/ 87 ( 4.6)		3.11 ( 1.05, 9.16)	0.0399	0.3834
	female	4/ 38 ( 10.5)		3/ 40 ( 7.5)		1.40 ( 0.34, 5.86)	0.6421	
	B-Symptom Fever							
	yes	1/ 4 ( 25.0)		0/ 10 ( 0.0)		6.60 ( 0.32, 135.4)	0.2208	0.4812
	no	16/125 ( 12.8)		7/117 ( 6.0)		2.14 ( 0.91, 5.01)	0.0801	
	B-Symptom Night Sweat							
	yes	8/ 60 ( 13.3)		2/ 58 ( 3.4)		3.87 ( 0.86, 17.45)	0.0786	0.4104
	no	9/ 69 ( 13.0)		5/ 69 ( 7.2)		1.80 ( 0.64, 5.10)	0.2685	
	B-Symptom Weight Loss							
	yes	3/ 21 ( 14.3)		2/ 28 ( 7.1)		2.00 ( 0.37, 10.92)	0.4235	0.8028
	no	14/108 ( 13.0)		5/ 99 ( 5.1)		2.57 ( 0.96, 6.87)	0.0605	
	Race Group 2							
	white	15/116 ( 12.9)		7/115 ( 6.1)		2.12 ( 0.90, 5.02)	0.0857	0.9373
	non-white	1/ 4 ( 25.0)		0/ 3 ( 0.0)		2.40 ( 0.13, 44.41)	0.5565	
	TLS risk category							
	low	1/ 10 ( 10.0)		0/ 13 ( 0.0)		3.82 ( 0.17, 84.90)	0.3972	0.4679
medium	10/ 79 ( 12.7)		3/ 81 ( 3.7)		3.42 ( 0.98, 11.96)	0.0544		
high	6/ 40 ( 15.0)		4/ 33 ( 12.1)		1.24 ( 0.38, 4.02)	0.7230		
CIRS-Score								
<= 6	2/ 16 ( 12.5)		1/ 19 ( 5.3)		2.38 ( 0.24, 23.84)	0.4623	0.9962	
> 6	15/113 ( 13.3)		6/108 ( 5.6)		2.39 ( 0.96, 5.93)	0.0604		
Creatinine Clearance based on Cockcroft Gault Formula								
< 70 mL/min	12/ 73 ( 16.4)		5/ 67 ( 7.5)		2.20 ( 0.82, 5.92)	0.1176	0.4788	
>= 70 mL/min	5/ 56 ( 8.9)		1/ 57 ( 1.8)		5.09 ( 0.61, 42.19)	0.1316		
IGVH mutational status								
mutated	1/ 5 ( 20.0)		0/ 5 ( 0.0)		3.00 ( 0.15, 59.89)	0.4720	0.8721	
unmutated	16/120 ( 13.3)		7/122 ( 5.7)		2.32 ( 0.99, 5.45)	0.0523		
TP53 mutation status								
mutated	2/ 23 ( 8.7)		1/ 19 ( 5.3)		1.65 ( 0.16, 16.85)	0.6717	0.7280	
unmutated	15/105 ( 14.3)		6/108 ( 5.6)		2.57 ( 1.04, 6.37)	0.0414		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Table 14.P3.4.3.3.1  
 Protocol: B025323/CLL14 (k25323d) - (Cutoff Date: 23AUG2019)  
 Patients not eligible for CIT  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Event of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
 Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	VEN+G (N=129)		G1b (N=127)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value
		n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	
SOC: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	Cytogenetic Abnormalities (Hierarchical Order)							0.7848
	Del (17p)	2/	17 (11.8)	2/	14 (14.3)	0.82 (0.13, 5.12)	0.8351	
	Del (11q)	3/	27 (11.1)	1/	30 (3.3)	3.33 (0.37, 30.16)	0.2840	
	Trisomy 12	6/	27 (22.2)	2/	26 (7.7)	2.89 (0.64, 13.04)	0.1677	
	Not Del(17p)/Del(11q)/Trisomy 12/Del(13q)	3/	34 (8.8)	1/	24 (4.2)	2.12 (0.23, 19.15)	0.5042	
	Del (13q)	3/	23 (13.0)	1/	33 (3.0)	4.30 (0.48, 38.83)	0.1934	
	Serum beta2-microglobulin							0.7004
	<= 3.5 mg/L	3/	35 (8.6)	1/	43 (2.3)	3.69 (0.40, 33.89)	0.2492	
	> 3.5 mg/L	12/	85 (14.1)	5/	81 (6.2)	2.29 (0.84, 6.20)	0.1042	
	ECOG Performance Status							0.5868
	0	8/	54 (14.8)	3/	58 (5.2)	2.86 (0.80, 10.24)	0.1055	
	1	8/	56 (14.3)	3/	57 (5.3)	2.71 (0.76, 9.71)	0.1247	
	>=2	1/	19 (5.3)	1/	12 (8.3)	0.63 (0.04, 9.17)	0.7364	
	Binet Stage							0.9273
	Stage A	4/	27 (14.8)	1/	23 (4.3)	3.41 (0.41, 28.38)	0.2569	
	Stage B	7/	52 (13.5)	3/	52 (5.8)	2.33 (0.64, 8.53)	0.2003	
	Stage C	6/	50 (12.0)	3/	52 (5.8)	2.08 (0.55, 7.87)	0.2806	
	Region							0.2425
	Australia/New Zealand/Asia	2/	23 (8.7)	2/	22 (9.1)	0.96 (0.15, 6.21)	0.9629	
	Central and Eastern Europe	9/	41 (22.0)	1/	39 (2.6)	8.56 (1.14, 64.47)	0.0371	
	Latin America	0/	8 (0.0)	1/	7 (14.3)	0.30 (0.01, 6.29)	0.4353	
	US/Canada/Central America	0/	12 (0.0)	0/	12 (0.0)	NE		
	Western Europe	6/	45 (13.3)	3/	47 (6.4)	2.09 (0.56, 7.85)	0.2756	
	Time from first diagnosis to randomisation							0.9551
	< 3 years	13/	77 (16.9)	6/	81 (7.4)	2.28 (0.91, 5.69)	0.0778	
	>=3 and <6 years	2/	38 (5.3)	0/	26 (0.0)	3.46 (0.17, 69.28)	0.4167	
	>= 6 years	2/	14 (14.3)	1/	20 (5.0)	2.86 (0.29, 28.53)	0.3713	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are events starting or worsening after initiation of study treatment and were to be reported until 28 days after the last dose of treatment. Additional reporting periods for selected AEs are outlined in CSR Section 3.9.8. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Relative Risk). 95% CI for relative risk were constructed using normal approximation (Wald). p-Value for relative risk were calculated using Wald test. p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks in the subgroups using Cochran's Q statistic. CI=Confidence Interval; n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 23AUG2019 Snapshot Date: XXX Date of Table Generation: 28JAN2020