

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Venetoclax**

Datum der Veröffentlichung: 3. April 2017

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund .....	6
1. Einführung .....	7
2. Nutzenbewertung.....	8
2.1 Fragestellung .....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4 Studiencharakteristika .....	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden.....	21
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	21
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	22
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz .....	22
2.5.4 Statistische Methoden.....	32
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	34
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	34
2.6.2 Mortalität.....	43
2.6.3 Morbidität.....	45
2.6.4 Lebensqualität .....	49
2.6.5 Subgruppenanalysen.....	51
2.6.6 Sicherheit.....	51
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	58
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Venetoclax .....	58
3.2 Design und Methodik der Studien M13-982 und M14-032.....	58
3.3 Wirksamkeit.....	60
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit .....	61
3.4 Lebensqualität.....	62
3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität .....	63
3.5 Sicherheit.....	63
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	64
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	65
5. Zusammenfassung der Bewertung .....	66
Referenzen.....	68
Anhang.....	71

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie M13-982 .....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in M13-982 .....	14
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie M14-032 .....	16
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in M14-032 .....	20
Tabelle 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	21
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	22
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	23
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität .....	28
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit .....	29
Tabelle 10: Allgemeine Angaben Studie M13-982 .....	35
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in M13-982 zu Baseline .....	37
Tabelle 12: Allgemeine Angaben Studie M14-032 .....	39
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation in M14-032 zu Baseline .....	41
Tabelle 14: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie M13-982 .....	43
Tabelle 15: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie M14-032 .....	44
Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt ORR in der Studie M13-982 .....	45
Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt ORR in der Studie M14-032 .....	46
Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS in der Studie M13-982 .....	46
Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS in der Studie M14-032 .....	47
Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt MDASI in der Studie M13-982 .....	48
Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Skala: Allgemeiner Gesundheits- zustand/Lebensqualität) in der Studie M13-982 .....	50
Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Skala: Allgemeiner Gesundheits- zustand/Lebensqualität) in der Studie M14-032 .....	51
Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase .....	52
Tabelle 24: UE mit Inzidenz $\geq 15$ % .....	53
Tabelle 25: UE des CTCAE-Grades 3 oder höher mit Inzidenz $\geq 10$ % .....	55
Tabelle 26: SUE mit Inzidenz $\geq 10$ % .....	56
Tabelle 27: UE von besonderem Interesse .....	57
Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse .....	66
Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 in den Studien M13-982 und M14-032 .....	71

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Patientenfluss der Studie M13-982.....	36
Abbildung 2: Patientenfluss der Studie M14-032.....	40
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für die Gesamtkohorte in Studie M13-982 .....	44
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für die Gesamtkohorte in Studie M14-032 .....	45

## Abkürzungsverzeichnis

BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium (International Reviewing Committee)
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KI	Konfidenzintervall
MDASI	M. D. Anderson Symptom Inventory
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
NCI-WG	National Cancer Institute-sponsored Working Group
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
TLS	Tumorlyse-Syndrom
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

## Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Venetoclax in seiner Sitzung am 21. März 2017 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Dezember 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 03. April 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1. Einführung

### Chronische lymphatische Leukämie

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) handelt es sich um ein niedrig malignes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Lymphozyten [19]. Die Prävalenz wird aktuell auf 48 Fälle pro 100.000 Einwohner in Europa geschätzt [4]. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt mit dem Alter zu. Sie ist bei Männern höher als bei Frauen. Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 73 Jahren [3].

Zur Diagnosestellung wird ein Differentialblutbild erstellt. Ein Zeichen ist eine Lymphozytose von über 5.000 klonalen B-Lymphozyten pro  $\mu\text{l}$  im peripheren Blut für die Dauer von mindestens vier Wochen. Weitere Anzeichen sind typische morphologische Veränderungen (Reifezeichen) und das typische Oberflächenmarkerprofil der Leukämiezellen. Die Diagnose CLL gilt als gesichert, wenn eine Kombination dieser Zeichen vorliegt [22].

Für die medizinische Versorgung von Menschen mit CLL ist ausschlaggebend, ob eine Behandlungsbedürftigkeit besteht. Die Erkrankungen verlaufen sehr variabel. In frühen Stadien verläuft die CLL oft über Jahre asymptomatisch. Im Verlauf können sich eine allmählich fortschreitende Leistungsminderung und Müdigkeit, Infektanfälligkeit, aber auch Lymphknotenschwellungen sowie Milz- und Lebervergrößerung zeigen. Zur prognostischen Einschätzung dienen Stadieneinteilungen nach Binet oder Rai. Mit beiden Instrumenten können die Schwere der Zytopenien sowie das Ausmaß des Befalls von Lymphknoten, Leber und Milz beurteilt werden. Das Vorliegen einer 17p-Deletion, durch die das Tumorsuppressorgen TP53 in CLL-Zellen fehlt, oder das Vorhandensein einer TP53-Mutation führen in der Regel zu einem schnellen Fortschreiten der Erkrankung oder einem nur vorübergehenden Ansprechen auf die Standardtherapie [23].

Für Patienten mit einem Therapieversagen nach einer Behandlung mit einem B-Zell-Inhibitor sind je nach Vortherapie Behandlungen mit Idelalisib und Rituximab, mit Ibrutinib oder mit Best Supportive Care möglich. Gleiches gilt auch für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die Ibrutinib oder Idelalisib nicht vertragen oder nach dieser Behandlung einen Progress erlitten.

### Venetoclax

Venetoclax ist ein oral verabreichter Inhibitor des antiapoptotischen B-Zell-Lymphom-2-Proteins. Die Überexpression dieses Proteins hat einen Einfluss auf die Pathogenese der CLL. Durch diese gezielte Blockade dieses Proteins wird die Apoptosefähigkeit der malignen Zellen wiederhergestellt. Die Wirksamkeit soll durch eine unmittelbare Apoptoseinduktion unabhängig von mehrstufigen vorgeschalteten Signalweiterleitungsprozessen und auch von genetischen Aberrationen, wie z. B. einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, sein [21].

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

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

- Als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.
- Als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat [15]

Laut Fachinformation beträgt die Anfangsdosis 20 mg Venetoclax einmal täglich über 7 Tage. Die Dosis muss über einen Zeitraum von 5 Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg entsprechend folgender Angaben erhöht werden [15]:

- Woche 1: Tagesdosis von 20 mg
- Woche 2: Tagesdosis von 50 mg
- Woche 3: Tagesdosis von 100 mg
- Woche 4: Tagesdosis von 200 mg
- Woche 5: Tagesdosis von 400 mg

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

#### Pivotal Studie

- Studie M13-982: „A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion“

#### Supportive Studien

- Studie M14-032: „A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia Subjects with Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy“
- Studie M13-365: „A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of Venetoclax (ABT-199) in Combination with Rituximab in Subjects with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma“
- Studie M12-175: „A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma“

Die von der European Medicines Agency (EMA) als supportiv bezeichnete Studie M14-032 wird in der Nutzenbewertung zusätzlich zur von der EMA als pivotal bezeichneten Studie M13-982 berücksichtig.

---

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**



sichtigt. Die Studien M13-365 und M12-175 werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Gründe für die Nichtberücksichtigung sind die Verabreichung von Venetoclax in einer nicht zugelassenen Kombinationstherapie (M13-365) sowie die fehlende Aussagekraft aufgrund von nicht zugelassenen Dosierungen und/oder nicht von der Indikation umfassten Populationen (M12-175).

## 2.3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Herstellerdossier zu Venetoclax [11]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [21]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan sowie Datenschnitt vom 10.06.2016 der Studie M13-982 [7,9,12,13]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan sowie Datenschnitt vom 10.06.2016 der Studie M14-032 [6,8,10,14]
- Publikation zur Studie M13-982 [29]

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Venetoclax basieren auf den Zulassungsstudien M13-982 und M14-032.

### Studie M13-982

Das Design und die Intervention der Studie M13-982 werden in den Tabelle 1 und Tabelle 2 charakterisiert.

*Tabelle 1: Charakterisierung der Studie M13-982*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische Studie der Phase II ohne Kontrollarm, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL oder bei Patienten mit unbehandelter CLL jeweils mit Vorliegen einer 17p-Deletion untersucht wurde.</p> <p>Die Studie wurde in zwei Kohorten unterteilt – eine Hauptkohorte, in der die Untersuchung der Wirksamkeit von Venetoclax bei Patienten mit refraktärer/rezidivierender CLL im Vordergrund stand sowie eine Sicherheitskohorte, in der die Untersuchung der Sicherheit von Venetoclax bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL oder bei Patienten mit unbehandeltem CLL, die gemäß der aktualisierten Tumorlyse-Syndrom-Prophylaxe behandelt wurden, im Vordergrund stand.</p> <p>Die Studie besteht aus einer bis zu 5 Wochen andauernden Phase der Dosissteigerung von 20 mg bis zur Zieldosis von 400 mg. Anschließend wird die Zieldosis verabreicht. Patienten können die Studienmedikation bis zu 2 Jahre, nachdem der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde, erhalten, wenn sie das Medikament weiterhin vertragen, keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung vorliegen und keine Kriterien des Abbruchs erfüllt sind. Der Untersucher bricht die Teilnahme eines Patienten an der Studie ab, falls der Untersucher dies als notwendig erachtet, u. a. wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Patient unzureichend auf die Behandlung anspricht, was sich in einem Fortschreiten der Erkrankung während der Einnahme der Studienmedikation zeigt.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Patient eine Strahlentherapie, eine krebsbedingte Operation als Folge eines Fortschreitens des Tumors oder alternative antineoplastische Wirkstoffe während der Studienphase benötigt.</li> <li>• Nichteinhaltung des Protokolls.</li> </ul> <p>Es wird von einer medianen Behandlungsdauer von ungefähr 24 Monaten oder länger ausgegangen.</p> <p>Daten zum Gesamtüberleben werden für alle Patienten bis zu 5 Jahre nach Einschluss der Patienten gesammelt. Für Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung werden Lebensqualitätsdaten ebenfalls bis zu 5 Jahre lang erhoben. Die Erhebung der patientenberichteten Morbiditätspunkte endet mit der finalen Visite.</p> <p>Die Studie läuft derzeit noch, die Rekrutierung der Studie ist abgeschlossen. Der Datenschnitt für den vorliegenden Interims-Studienbericht ist der 30.04.2015; es wurden Ergebnisse zum Datenschnitt am 10.06.2016 im Dossier mitgeliefert.</p>	
<b>Population</b>	<u>Wesentliche Einschlusskriterien Hauptkohorte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• gesicherte Diagnose der CLL nach IWCLL-NCI-WG-Guideline von 2008 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Indikation, die gemäß IWCLL-NCI-WG-Guideline eine Behandlung verlangt</li> <li>○ klinisch messbare Erkrankung</li> <li>○ Refraktär oder Rezidiv nach mind. einer vorherigen Therapielinie (definiert als Abschluss von mind. 2 Zyklen einer Behandlung einer Therapielinie)</li> <li>○ 17p-Deletion gemäß der Beurteilung des Zentrallabors und Bestimmung mittels FISH unter Zuhilfenahme des Vysis CLL-Testgeräts</li> </ul> </li> <li>• ECOG-Score <math>\leq 2</math></li> <li>• adäquate Knochenmarkfunktion zum Zeitpunkt des Screenings <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutrophilenanzahl <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math></li> <li>○ Thrombozytenanzahl <math>\geq 40.000/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 8,0</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>• adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktionsleistung gemäß Laborreferenzbereich zum Zeitpunkt des Screenings wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aPPT und PT nicht um <math>&gt; 1,5</math>-fache des ULN erhöht</li> <li>○ CrCl <math>\geq 50</math> ml/min mittels 24-Stunden-Kreatinin-Clearance oder anhand der modifizierten Cockcroft-Gault-Formel (eCCR)</li> <li>○ ALT und AST <math>\leq 3,0</math>-fache des ULN des Normalbereichs der Institution; Bilirubin <math>\leq 1,5</math>-fache des ULN; Patienten mit Gilbert-Syndrom ist es erlaubt, einen Bilirubin-Wert oberhalb des 1,5-fachen vorzuweisen, wenn dies mit dem untersuchenden</li> </ul> </li> </ul>	<u>Wesentliche Einschlusskriterien Sicherheitskohorte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• gesicherte Diagnose der CLL nach IWCLL-NCI-WG-Guideline von 2008 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Indikation, die gemäß IWCLL-NCI-WG-Guideline eine Behandlung verlangt</li> <li>○ klinisch messbare Erkrankung (Lymphozytose <math>&gt; 5 \times 10^9/\text{l}</math> und/oder tastbare und messbare Knoten bei der physischen Untersuchung und/oder Organomegalie bei der physischen Untersuchung)</li> <li>○ rezidierte/refraktäre CLL oder unbehandelte CLL <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für die rezidierte/refraktäre CLL gelten folgende Kriterien: Refraktär oder Rezidiv nach mind. einer vorherigen Therapielinie (Progress nach einem Zyklus einer Behandlung oder Abschluss von mind. 2 Zyklen einer Behandlung einer Therapielinie)</li> <li>▪ für die unbehandelte CLL gelten folgende Kriterien (unbehandelte CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion werden in Deutschland nicht eingeschlossen): keine vorherige Chemo- oder Immuntherapie; eine in der Vergangenheit erhaltene loko-regionale Notfallradiotherapie war erlaubt</li> <li>▪ Oben genannte Diagnosekriterien der CLL sowie <math>&gt; 5 \times 10^9/\text{l}</math> B-Lymphozyten im peripheren Blut</li> </ul> </li> <li>○ 17p-Deletion gemäß der Beurteilung eines lokalen Labors (im Knochenmark oder im peripheren Blut) oder des Zentrallabors (im peripheren Blut)</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung	
	<p>Arzt und dem medizinischen Monitor geklärt wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Hochrisiko-Patienten musste vor Einschreibung in die Studie eine vorherige Zustimmung durch den medizinischen Monitor erfolgen</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien</u> <u>Hauptkohorte</u> Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die eine allogene SZT erhielten</li> <li>• die eine Richter-Transformation aufweisen</li> <li>• mit einer aktiven, unkontrollierten Autoimmun-Zytopenie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ (über 2 Wochen), einschließlich autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)</li> </ul> </li> <li>• die Venetoclax bereits früher erhielten</li> <li>• mit einer HIV-Infektion</li> <li>• die innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Dosis biologische Wirkstoffe (z. B. monoklonale Antikörper) mit antineoplastischem Vorsatz erhielten</li> <li>• die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation folgendes erhalten haben oder die keine Regeneration von UE oder toxischen Wirkungen der vorangegangenen Therapie auf weniger als Grad 2 NCI-NCTAE erreichen konnten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ antineoplastische Therapien, einschließlich Chemo- oder Strahlentherapie</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-Score <math>\leq 2</math></li> <li>• adäquate Knochenmarkfunktion zum Zeitpunkt des Screenings <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutrophilenanzahl <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math></li> <li>○ Thrombozytenanzahl <math>\geq 30.000/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 8,0 \text{ g/dl}</math></li> </ul> </li> <li>• adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktionsleistung gemäß Laborreferenzbereich zum Zeitpunkt des Screenings wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aPPT und PT nicht um <math>&gt; 1,5</math>-fache des ULN erhöht</li> <li>○ CrCl <math>\geq 50 \text{ ml/min}</math></li> <li>○ ALT und AST <math>\leq 3,0</math>-fache des ULN des Normalbereichs der Institution; Bilirubin <math>\leq 1,5</math>-fache des ULN; Patienten mit Gilbert-Syndrom ist es erlaubt, einen Bilirubin-Wert oberhalb des 1,5-fachen vorzuweisen, wenn dies mit dem untersuchenden Arzt und dem medizinischen Monitor geklärt wurde</li> </ul> </li> <li>• Für Hochrisiko-Patienten musste vor Einschreibung in die Studie eine vorherige Zustimmung durch den medizinischen Monitor von erfolgen</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien</u> <u>Sicherheitskohorte</u> Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die eine allogene SZT erhielten</li> <li>• die eine Richter-Transformation aufweisen (durch Biopsie bestätigt)</li> <li>• bei denen eine Prolymphozytenleukämie diagnostiziert wurde <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit einer aktiven, unkontrollierten Autoimmun-Zytopenie (für zwei Wochen vor Screening), einschließlich autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) trotz niedrigdosierter Kortikosteroide</li> </ul> </li> <li>• die Venetoclax bereits früher erhielten</li> <li>• mit einer HIV-Infektion</li> <li>• die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis biologische Wirkstoffe (z. B. monoklonale Antikörper) mit antineoplastischem Vorsatz erhielten</li> <li>• die innerhalb von 14 Tagen eine Strahlentherapie erhielten oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls angebracht) eine der folgenden Behandlungen vor der ersten Gabe des Studienpräparats erhielten oder es lag keine Regeneration von UE oder toxischen Wirkungen der vorange-</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ in der Testphase befindliche Therapien, einschließlich zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoffe</li> <li>● die innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis folgendes erhalten haben:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Steroide mit antineoplastischem Vorsatz</li> <li>○ Cytochrom P450(CYP)3A-Inhibitoren</li> <li>○ Wirksame CYP3A-Induktoren</li> <li>○ Warfarin oder der Bedarf von Warfarin</li> <li>○ antiretrovirale Medikamente</li> </ul> </li> <li>● die NYHA-Status <math>\geq 2</math> aufweisen</li> </ul>	<p>gangenen Therapie auf weniger als Grad 2 NCI-NCTAE vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ antineoplastische Therapien, einschließlich Chemo- oder Strahlentherapie</li> <li>○ in der Testphase befindliche Therapien, einschließlich zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoffe</li> <li>● die innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis folgendes erhalten haben:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Steroide mit antineoplastischem Vorsatz</li> <li>○ Cytochrom P450(CYP)3A-Inhibitoren</li> <li>○ wirksame CYP3A-Induktoren</li> <li>○ Warfarin oder der Bedarf von Warfarin</li> </ul> </li> <li>● die NYHA-Status <math>\geq 2</math> aufweisen</li> </ul>				
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 10.06.2016 wurden insgesamt 238 Patienten für den Studieneinschluss evaluiert, davon wurden 158 Patienten in die Studie eingeschlossen.</p> <table border="1" data-bbox="643 1021 1174 1099" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Hauptkohorte</th> <th>Sicherheitskohorte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">N=107</td> <td style="text-align: center;">N=51</td> </tr> </tbody> </table>		Hauptkohorte	Sicherheitskohorte	N=107	N=51
Hauptkohorte	Sicherheitskohorte					
N=107	N=51					
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer</u>          Erste Visite des 1. Patienten: 27.06.2013          Erste Dosis des 1. Patienten: 09.07.2013          Beginn Einschluss Patienten für Sicherheitskohorte: 24.07.2014          Letzte Visite: nicht verfügbar; geplant für Mai 2017 (2 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten)          Datenschnitt für Interims-Studienbericht: 30.04.2015          Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 10.06.2016.</p> <p><u>Ort der Durchführung</u>          Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10.06.2016) wurden Patienten in 40 Zentren in 7 Ländern eingeschlossen: Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Polen, Großbritannien und USA</p>					
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><u>Primäres Zielkriterium</u>          Gesamtansprechrage (ORR)</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● komplettes Ansprechen (CR)</li> <li>● partielles Ansprechen (PR)</li> <li>● Ansprechdauer</li> <li>● progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>● ereignisfreies Überleben</li> <li>● Zeit bis zum Progress (TTP)</li> <li>● Zeit bis zum ersten Ansprechen</li> <li>● Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl</li> <li>● Gesamtüberleben (OS)</li> <li>● Prozentualer Anteil an Patienten, die zur SZT wechselten</li> </ul>					

Charakteristikum	Beschreibung
	<u>Explorative Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</li> <li>• minimale Resterkrankungsrate</li> <li>• Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums</li> <li>• EORTC QLQ-C30 und QLQ-CLL16</li> <li>• EQ-5D-5L</li> <li>• visuelle Analogskala (VAS) des EuroQoL-5-Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens</li> </ul> <u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht)</u> keine <u>Sicherheit</u> unerwünschte Ereignisse
<b>Subgruppenanalysen</b>	<u>A priori geplant</u> Für alle Behandelten der Hauptkohorte und alle Behandelten der Hauptkohorte mit 17p-Deletion werden Subgruppen nach folgenden Kriterien definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Alter (&lt; 65, ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Ethnie (weiß, nicht weiß)</li> <li>• Anzahl vorheriger Therapien (1, 2, 3, 4, ≥5)</li> <li>• Laktatdehydrogenase (LDH)-Status (≤ 1-fach ULN, &gt; 1-fach ULN)</li> <li>• Ausgangsstatus gemäß ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0, ≥ 1)</li> <li>• Fludarabin-refraktär (ja, nein)</li> <li>• IgV<sub>H</sub>-Mutation (positiv, negativ)</li> <li>• TP53-Mutation (positiv, negativ)</li> <li>• Tumorlast anhand Lymphknotengröße (&lt; 5 cm, ≥ 5 cm)</li> <li>• Tumorlast anhand Lymphknotengröße (&lt; 10 cm, ≥ 10 cm)</li> <li>• Gesamtlymphozytenanzahl (&lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l, ≥ 25 x 10<sup>9</sup>/l)</li> <li>• 17p-Deletion zentrales Testlabor</li> </ul> <u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (USA, Europa, andere)</li> <li>• Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung (ja, nein)</li> </ul>

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; aPPT: activated partial thromboplastin time; AST: Aspartataminotransferase; BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CrCl: Calculated creatinine clearance; FISH: fluorescence in situ hybridization; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; NCI-WG: National Cancer Institute-sponsored Working Group; NYHA: New York Heart Association; PT: prothrombin time; SZT: Stammzelltransplantation; ULN: obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal).

Es wurden 5 Amendments zum Studienprotokoll erstellt. Folgende Amendments enthielten für die Nutzenbewertung relevante Änderungen der Studienpopulation und Behandlungsdauer:

In Amendment 2 (24.07.2014) des Studienprotokolls wurde insbesondere festgelegt, dass zusätzlich zur ursprünglich geplanten (Haupt-)Kohorte ungefähr 50 Patienten in eine Sicherheitskohorte eingeschlossen werden sollen, um die aktualisierte Tumorlyse-Syndrom (TLS)-Prophylaxe und Behandlungsmaßnahmen zu evaluieren.

In Amendment 3 (19.12.2014) wurden insbesondere die Einschlusskriterien für die Studie geändert. Ab diesem Zeitpunkt durften auch Patienten mit unbehandelter CLL mit 17p-Deletion in die Studie eingeschlossen werden.

In Amendment 5 (08.09.2016) wurde insbesondere die angegebene Dauer der Behandlung im Studienprotokoll verändert. Es wird nun von einer medianen Behandlungsdauer von ungefähr

24 Monaten oder länger ausgegangen. In vorherigen Amendments wurde von einer medianen Behandlungsdauer von ungefähr 10 Monaten ausgegangen.

Alle 107 Patienten der Hauptkohorte wurden gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien aus Amendment 1 des Studienprotokolls eingeschlossen. Diese werden in Tabelle 1 für die Hauptkohorte berichtet. Für 44 der 51 eingeschlossenen Patienten in der Sicherheitskohorte wurden die Ein- und Ausschlusskriterien des Amendments 2 mit Spezifizierungen mancher Einschlusskriterien sowie der Möglichkeit, die 17p-Deletion in einem lokalen Labor nachzuweisen, angewendet. Für 7 Patienten waren die Einschlusskriterien des Amendments 3, nach dem auch Patienten mit unbehandelter CLL in die Studie eingeschlossen werden konnten, relevant. Für die Sicherheitskohorte werden in Tabelle 1 die Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Amendment 3 dargestellt.

*Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in M13-982*

<b>Intervention: Venetoclax</b>
<p><u>Hauptkohorte</u></p> <p>Venetoclax wird fortlaufend einmal täglich oral verabreicht.</p> <p>Um das Risiko eines TLS zu verringern, wird eine Einführungsphase (von bis zu 5 Wochen) genutzt, um eine schrittweise Dosisescalation zu gewähren. Alle Patienten werden hospitalisiert und beginnen die Einführungsphase mit einer Initialdosis von 20 mg Venetoclax an Tag 1 in Woche 1. Falls innerhalb von 24 Stunden keine wesentlichen Befunde auftreten, wird an den Tagen 2–7 in Woche 1 eine Dosis von 50 mg einmal täglich verabreicht. Sofern innerhalb von 24 Stunden wesentliche Befunde auf die Initialdosis von 20 mg auftreten, wird die Dosis von 20 mg für eine Woche beibehalten, bevor in Woche 2 eine Dosisescalation auf 50 mg erfolgt.</p> <p>Wesentliche Befunde beziehen sich auf Veränderungen von Elektrolyten (im Vergleich zum Wert vor Verabreichung der Dosis), die die Cairo-Bishop Kriterien erfüllen. Sofern eine solche Veränderung durch einen zweiten Labortest (1–2 Stunden später) bestätigt wird, wird bis zur Aufklärung keine weitere Dosis verabreicht. Nach Aufklärung der Auffälligkeiten verbleibt der Patient während der 1. Woche auf einer Dosis von 20 mg. Der zweite wesentliche Befund betrifft die Lymphozytenanzahl. Falls ein Patient mit einer Lymphozytenanzahl von <math>\geq 5.000/\text{mm}^3</math> vor Verabreichung der ersten Dosis innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung der 20 mg Dosis eine um <math>\geq 30\%</math> verringerte Anzahl aufweist, erhält der Patient während der 1. Woche eine Dosis von 20 mg.</p> <p>Nachdem eine Dosis von 50 mg eine Woche lang eingenommen wurde, folgt die weitere Dosisescalation wöchentlich je nach Verträglichkeit auf 100 mg, 200 mg und 400 mg (oder in zusätzlichen Schritten bis zur vorgesehenen Dosis von 400 mg).</p> <p>Eine geringere Dosis zu Beginn und/oder eine Modifikation der Einführungsphase kann für individuelle Patienten mit besonders hohem Risiko für TLS erfolgen.</p> <p>Bei allen Dosisescalationen müssen Laborwerte für die Behandlung der Patienten in Echtzeit und vor Verabreichung der nächsten Dosis durch den Untersucher überprüft werden, um eine angemessene Behandlung zu gewährleisten. Auf Basis der Laborwerte kann der Patient die Dosisescalation fortsetzen, die Dosis bis zur Aufklärung von Auffälligkeiten beibehalten, zur genaueren Überwachung hospitalisiert werden oder zusätzliche Laboruntersuchungen nach Verabreichung der Dosis erhalten.</p> <p>Bei einer Unterbrechung der Einnahme oder einer Reduktion der Dosis der Studienmedikation konnte die Einnahme der Studienmedikation nach Austausch zwischen dem Untersucher und dem medizinischen Monitor wieder aufgenommen oder erhöht werden.</p> <p><u>Sicherheitskohorte:</u></p> <p>Zur TLS-Prophylaxe werden alle Patienten auf Basis des Risikos, das vor der Verabreichung von Venetoclax festgelegt wurde, in 3 Risikokategorien aufgeteilt.</p> <p>Patienten in der Kategorie mit niedrigem Risiko und in der Kategorie mit mittlerem Risiko mit einer <math>\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}</math> und einer geringen Tumorbelastung beginnen die Einführungsphase in einem ambulanten Setting mit einer Initialdosis von 20 mg Venetoclax an Tag 1 in Woche 1. Falls keine wesentlichen Befunde, die auf eine klinische oder Labor-TLS hindeuten, innerhalb von 24 Stunden auftreten, wird die gleiche Dosis bis Tag 7 in Woche 1 im ambulanten Setting fortgesetzt. Patienten mit keinen Laborauffälligkeiten, die auf ein TLS hindeuten, erhalten an Tag 1 in Woche 2 eine Dosisescalation auf 50 mg Venetoclax im</p>

**Intervention: Venetoclax**

ambulanten Setting. Falls Anzeichen einer klinischen oder Labor-TLS vorliegen, wird die Dosierung bis zur Aufklärung der Auffälligkeiten gehalten. Die Behandlung des TLS wird gegebenenfalls umgesetzt.

Patienten in der Kategorie mit mittlerem Risiko mit einer CrCl < 80ml/min und/oder einer hohen Tumorbelastung (d. h. Gesamtlymphozytenanzahl > 100 x 10<sup>9</sup>/l oder multiple vergrößerte Lymphknoten) werden im Ermessen des Untersuchers ins Krankenhaus eingewiesen, um die Einführungsphase mit einer Initialdosis von 20 mg Venetoclax an Tag 1 in Woche 1 zu beginnen. Falls keine wesentlichen Befunde, die auf eine klinische oder Labor-TLS hindeuten, innerhalb von 24 Stunden auftreten, wird die gleiche Dosis während der ersten Woche im ambulanten Setting fortgesetzt. Patienten ohne Laborauffälligkeiten, die auf ein TLS hindeuten, erhalten an Tag 1 in Woche 2 eine Dosisescalation auf 50 mg Venetoclax. Jedoch können Patienten vor Verabreichung der Dosisescalation auf 50 mg im Ermessen des Untersuchers hospitalisiert werden, falls sie weiterhin eine CrCl < 80ml/min oder eine hohe Tumorbelastung aufweisen (d. h. Gesamtlymphozytenanzahl > 100 x 10<sup>9</sup>/l oder multiple vergrößerte Lymphknoten). Falls Anzeichen einer klinischen oder Labor-TLS vorliegen, wird die Dosierung bis zur Aufklärung der Auffälligkeiten gehalten. Die Behandlung des TLS wird gegebenenfalls umgesetzt.

Alle Patienten in der Kategorie mit hohem Risiko werden hospitalisiert und beginnen die Einführungsphase mit 20 mg Venetoclax an Tag 1 in Woche 1. Falls keine wesentlichen Befunde, die auf eine klinische oder Labor-TLS hindeuten, innerhalb von 24 Stunden auftreten, wird die gleiche Dosis während der 1. Woche im ambulanten Setting fortgesetzt. Patienten werden vor der ersten Dosisescalation auf 50 mg Venetoclax an Tag 1 in Woche 2 hospitalisiert. Der Risikostatus jedes Betroffenen kann gemäß den Vorgaben zur Prophylaxe und Behandlung des TLS im Studienprotokoll vor weiteren Dosisescalationen überprüft werden. Falls innerhalb von 24 Stunden nach Dosisescalation keine wesentlichen Befunde auftreten, wird die gleiche Dosis während der 2. Woche im ambulanten Setting fortgeführt. Falls Anzeichen einer klinischen oder Labor-TLS vorliegen, wird die Dosierung bis zur Aufklärung der Auffälligkeiten gehalten. Die Behandlung des TLS wird gegebenenfalls umgesetzt.

Eine geringere Dosis zu Beginn und/oder eine Modifikation der Einführungsphase kann für individuelle Patienten mit besonders hohem Risiko für TLS erfolgen. Für diese einzelnen Fälle sollte eine Absprache zwischen Untersucher und dem medizinischen Monitor erfolgen.

Falls ein Hochrisikopatient während der ersten Woche der 20 mg Dosis klinische Anzeichen einer Progression aufweist, muss eine Korrespondenz zwischen dem Untersucher und dem medizinischen Monitor erfolgen.

Alle Patienten erhalten an Tag 1 in Woche 1 der Einführungsphase eine Dosis von 20 mg. Falls innerhalb von 24 Stunden Veränderungen bei einem oder mehreren Elektrolyten auftreten, die auf ein TLS hindeuten, wird bis zur Aufklärung keine weitere Dosis verabreicht. Falls eine aggressive Regulierung der Elektrolyte vonnöten ist, wird eine weitere Dosis Venetoclax nur dann verabreicht, wenn die Elektrolytwerte ohne weitere Behandlung für mindestens 24 Stunden stabil waren. Nach Aufklärung der Laborauffälligkeiten kann die Verabreichung der 20 mg Dosis während Woche 1 fortgesetzt werden.

Patienten, deren Behandlung unterbrochen wurde, können eine Eskalation auf 50 mg erhalten, nachdem sie für mindestens eine Woche 20 mg erhalten haben.

Nachdem eine Dosis von 50 mg eine Woche lang eingenommen wurde, folgt die weitere Dosisescalation wöchentlich je nach Verträglichkeit auf 100 mg, 200 mg und 400 mg (oder in zusätzlichen Schritten bis zur vorgesehenen Dosis von 400 mg).

Bei allen Dosisescalationen müssen Laborwerte für die Behandlung der Patienten in Echtzeit und vor Verabreichung der nächsten Dosis durch den Untersucher überprüft werden, um eine angemessene Behandlung zu gewährleisten. Auf Basis der Laborwerte kann der Patient die Dosisescalation fortsetzen, die Dosis bis zur Aufklärung von Auffälligkeiten beibehalten, zur genaueren Überwachung hospitalisiert werden oder zusätzliche Laboruntersuchungen nach Verabreichung der Dosis erhalten.

**Nicht erlaubte Begleitmedikation**

- Steroide mit antineoplastischer Absicht
- Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten, Sternfrüchte und Bitterorangen (inklusive Marmelade, die Bitterorangen enthält)
- Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren (verboten während der Anlaufphase und anschließend mit Vorsicht zu verwenden)
- Starke und moderate CYP3A-Induktoren (verboten während der Anlaufphase und anschließend mit Vorsicht zu verwenden)
- Mit Vorsicht zu verwenden:

**Intervention: Venetoclax**

- Cumarine (Vitamin-K-Antagonisten) oder Warfarin oder Phenprocoumon
- Schwache CYP3A-Induktoren
- Schwache CYP3A-Inhibitoren
- P-gp-Substrate
- BCRP-Substrate
- OATP1B1/1B3-Substrate
- P-gp-Inhibitoren
- BCRP-Inhibitoren
- OATP1B1/B3-Inhibitoren

Erlaubte Begleitmedikation

- Inhalationssteroid zur Behandlung von Asthma oder COPD
- Topische Steroide
- Steroidaustauschbehandlung zur Behandlung einer angeborenen oder erworbenen Defizienz
- Kortikosteroide zur zeitlich begrenzten Behandlung (für ungefähr 21 Tage mit zügigem Ausschleichen) von aktiven Autoimmunzytopenien (z. B. AIHA oder ITP)
- Koloniestimulierender Faktor, z. B. G-CSF, GM-CSF
- BSC und Behandlung, z. B. Antiemetika, Antibiotika, Transfusionen, Ernährungsunterstützung, Schmerzkontrolle etc.
- Herpes- und Pneumozystenprophylaxe
- Medikamente zur Behandlung von AIHA und ITP

Abkürzungen: AIHA: autoimmunhämolytische Anämie; BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; BSC: best supportive care; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CrCl: Kreatinin-Clearance; CYP3A: Cytochrom P4503A; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura; OATP: organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-Glykoprotein; TLS: Tumorlyse-Syndrom

Studie M14-032

Das Design und die Intervention der Studie M14-032 werden in Tabelle 3 und Tabelle 4 charakterisiert.

*Tabelle 3: Charakterisierung der Studie M14-032*

<b>Charakteristikum</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Design</b>	<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische Studie ohne Kontrollgruppe, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach einer Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (im einzelnen Ibrutinib und Idelalisib) untersucht wird.</p> <p>Die Studie umfasst einen Arm mit Patienten mit Ibrutinib-resistenter rezidivierender oder refraktärer CLL sowie einen Arm mit Patienten mit Idelalisib-resistenter rezidivierender oder refraktärer CLL. Sofern Patienten im Vorhinein beide Therapien erhalten haben, werden sie derjenigen zugeordnet, die sie zeitlich zuletzt eingenommen haben. Darüber hinaus sollte die Studie laut Studienprotokoll eine erweiterte Kohorte mit Patienten mit Ibrutinib- oder Idelalisib-resistenter rezidivierender oder refraktärer CLL enthalten. Der statistische Analyseplan, der Interims-Studienbericht und die Ergebnisdokumente zum Datenschnitt am 10.06.2016 enthalten diesbezüglich keine grundlegenden Informationen.</p> <p>Die Studie besteht aus einer bis zu 5 Wochen andauernden Phase der Dosissteigerung von 20 mg bis zur Zieldosis von 400 mg. Anschließend wird die Zieldosis verabreicht. Patienten können die Studienmedikation bis zu 2 Jahre, nachdem der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde, erhalten, wenn sie das Medikament weiterhin vertragen, keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung vorliegen und keine Kriterien des Abbruchs erfüllt sind. Der Untersucher bricht die Teilnahme eines Patienten an der Studie ab, falls der Untersucher dies als notwendig erachtet, u. a. wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Der Untersucher denkt, dass es für den Patienten vorteilhaft ist.</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Patient unzureichend auf die Behandlung anspricht und sich dies in einem Fortschreiten der Erkrankung während der Einnahme der Studienmedikation zeigt.</li> <li>• Ein Patient eine Strahlentherapie, eine krebsbedingte Operation als Folge eines Fortschreitens des Tumors oder alternative antineoplastische Wirkstoffe während der Studienphase benötigt.</li> <li>• Nichteinhaltung des Protokolls.</li> </ul> <p>Es wird von einer medianen Behandlungsdauer von <math>\geq 24</math> Monaten ausgegangen.</p> <p>Daten zum Gesamtüberleben werden für alle Patienten bis zu 5 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten gesammelt. Für Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung werden Lebensqualitätsdaten ebenfalls bis zu 5 Jahre lang erhoben. Die Erhebung des patientenberichteten Morbiditätspunktes endet mit der finalen Visite.</p> <p>Die Studie läuft derzeit noch, ob die Rekrutierung der Studie abgeschlossen ist, ist unklar. Hierzu finden sich im Modul 4 des Herstellerdossiers widersprüchliche Angaben und in den Studienunterlagen konnten hierzu keine Informationen identifiziert werden. Der Datenschnitt für den vorliegenden Interims-Studienbericht ist der 30.04.2015 und es wurden Ergebnisse zum Datenschnitt am 10.06.2016 im Dossier mitgeliefert.</p>
<b>Population</b>	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien (Amendment 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• gesicherte Diagnose der CLL nach IWCLL-Guideline</li> <li>• rezidierte/refraktäre CLL, die gemäß IWCLL-WG-Guideline von 2008 eine Behandlung verlangt</li> <li>• refraktäre bzw. rezidierte Erkrankung erfüllt (nach einer Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib) eine der Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Versagen der Therapie mit einem der Arzneimittel</li> <li>○ Fortschreiten während oder nach Behandlungsende (unter einem der Arzneimittel)</li> </ul> </li> <li>• ECOG-Score <math>\leq 2</math></li> <li>• adäquate Knochenmarkfunktion zum Zeitpunkt des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutrophilenanzahl <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math></li> <li>○ Thrombozytenanzahl <math>\geq 30.000/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 8,0</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>• adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktionsleistung gemäß Laborreferenzbereich zum Zeitpunkt des Screenings wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aPPT und PT nicht um <math>&gt; 1,5</math>-fache des ULN erhöht</li> <li>○ ALT und AST <math>\leq 1,5</math>-fache des ULN des Normalbereichs der Institution</li> <li>○ Bilirubin <math>\leq 1,5</math>-fache des ULN; Personen mit AIHA und Gilbert-Syndrom ist es erlaubt einen Bilirubin-Wert oberhalb des 1,5-fachen vorzuweisen, wenn dies mit dem untersuchenden Arzt und dem medizinischen Monitor geklärt wurde</li> <li>○ CrCl <math>\geq 50</math> ml/min mittels 24-Stunden-Kreatinin-Clearance oder anhand der modifizierten Cockcroft-Gault-Formel</li> </ul> </li> <li>• für Patienten mit einem hohen Risiko ist eine vorherige Genehmigung des medizinischen Monitors vor Einschluss notwendig</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien</u></p> <p>Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die zuvor Venetoclax erhielten</li> <li>• die innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn eine allogene SZT erhielten</li> <li>• die eine Richter-Transformation aufwiesen (durch Biopsie bestätigt)</li> <li>• mit einer aktiven, unkontrollierten Autoimmunzytopenie (2 Wochen vor Screening), einschließlich AIHA und ITP trotz niedrigdosierter Kortikosteroide</li> <li>• mit einer HIV-Infektion</li> <li>• mit einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B- (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV), die einer Behandlung bedarf</li> <li>• die innerhalb von 30 Tagen eine der folgenden Therapien (außer BCRi) erhalten haben:</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ antineoplastische Therapie, inklusive Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie</li> <li>○ Therapien, die sich in der Testphase befinden, inklusive zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoffe (außer Ibrutinib und Idelalisib).</li> <li>• die innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis folgendes erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BCRi</li> <li>○ Arzneimittel mit Steroiden (mit anti-neoplastischer Wirkung)</li> <li>○ Cytochrom-P450(CYP)3A-Inhibitoren (wie z. B. Fluconazol, Ketoconazol und Clarithromycin)</li> <li>○ Wirksame CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampizin, Phenytoin, Carbamazepin oder echtes Johanniskraut)</li> <li>○ Warfarin oder der Bedarf von Warfarin (wegen der potentiellen Arzneimittelwechselwirkungen, die die Belastung durch Warfarin potentiell erhöhen könnten)</li> </ul> </li> <li>• die NYHA-Status <math>\geq 2</math> aufweisen</li> <li>• die eine Toxizität aufgrund einer vorherigen Krebstherapie aufweisen (mindestens Grad 2 klinisch signifikanter nicht hämatologischer Toxizität, außer Alopezie)</li> </ul>				
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 10.06.2016 wurden insgesamt 92 Patienten für den Studieneinschluss evaluiert, davon wurden 64 Patienten in die Studie eingeschlossen und hatten mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten. Ob die Rekrutierung der Studie abgeschlossen ist, ist unklar.</p> <p>Laut Modul 4 des Herstellerdossiers wurde zum Datenschnitt kein Patient in die erweiterte Kohorte eingeschlossen. Im Datenbankauszug zum Datenschnitt vom 10.06.2016 werden die in die erweiterte Kohorte eingeschlossenen Patienten nicht genannt. Es konnte lediglich eine Erwähnung dieser erweiterten Kohorte identifiziert werden, die besagt, dass eine Patientin dieser Kohorte innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis Venetoclax verstorben ist.</p> <table border="1" data-bbox="619 1115 1197 1193" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Vorthherapie Ibrutinib</th> <th>Vorthherapie Idelalisib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">N=43</td> <td style="text-align: center;">N=21</td> </tr> </tbody> </table>	Vorthherapie Ibrutinib	Vorthherapie Idelalisib	N=43	N=21
Vorthherapie Ibrutinib	Vorthherapie Idelalisib				
N=43	N=21				
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer</u>  Erste Visite des 1. Patienten: 10.09.2014  Erste Dosis des 1. Patienten: keine Angabe  Letzte Visite: nicht verfügbar  Datenschnitt für Interims-Studienbericht: 30.04.2015  Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 10.06.2016.</p> <p><u>Ort der Durchführung</u>  Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10.06.2016) wurden Patienten in 13 Zentren in der USA eingeschlossen.</p>				
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><u>Primäres Zielkriterium</u>  Gesamtansprechrage (ORR)</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechdauer</li> <li>• Zeit bis zum Progress (TTP)</li> <li>• progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minimale Resterkrankungsrate</li> <li>• EORTC QLQ-C30 und QLQ-CLL16</li> <li>• EQ-5D-5L</li> <li>• EQ-5D-VAS</li> <li>• Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</li> </ul>				

Charakteristikum	Beschreibung
	<u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Ansprechen</li> <li>• ereignisfreies Überleben</li> </ul> <u>Sicherheit</u> unerwünschte Ereignisse
<b>Subgruppenanalysen</b>	<u>A priori geplant</u> keine <u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Alter (&lt; 65, ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Anzahl vorhergehender Anti-Krebs-Behandlungen (1, 2, 3, 4, ≥ 5)</li> <li>• Laktatdehydrogenase (LDH)-Status (≤ 1-fach ULN, &gt; 1-fach ULN)</li> <li>• Ausgangsstatus gemäß ECOG (0, ≥ 1)</li> <li>• Fludarabin-refraktär (ja, nein)</li> <li>• IgVH-Mutation (positiv, negativ)</li> <li>• TP53-Mutation (positiv, negativ)</li> <li>• Tumorlast anhand Lymphknotengröße (&lt; 5 cm, ≥ 5 cm)</li> <li>• ALC (&lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l, ≥ 25 x 10<sup>9</sup>/l)</li> <li>• TP53-Mutation / 17p-Deletion (Patienten, die eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufweisen; Patienten, die weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufweisen)</li> </ul>

Abkürzungen: AIHA: autoimmunhämolytische Anämie; ALT: Alaninaminotransferase; aPPT: activated partial thromboplastin time; AST: Aspartataminotransferase; BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CrCl: calculated creatinine clearance; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: fluorescence in situ hybridization; ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; NYHA: New York Heart Association; PT: prothrombin time; SZT: Stammzelltransplantation; ULN: obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal)

Es wurden 4 Amendments zum Studienprotokoll erstellt. Folgende Amendments enthielten für die Nutzenbewertung relevante Änderungen der Studienpopulation und Behandlungs- sowie Nachbeobachtungsdauer.

In Amendment 2 (14.01.2015) des Studienprotokolls wurde insbesondere festgelegt, dass 40 anstatt 20 Patienten in Arm 1 eingeschlossen werden sollen.

In Amendment 3 (22.09.2015) wurde insbesondere eine erweiterte Kohorte mit Patienten mit Ibrutinib- oder Idelalisib-resistenter rezidivierender oder refraktärer CLL hinzugefügt. Wesentliche Unterschiede bezüglich der Einschlusskriterien wurden nicht vorgenommen.

In Amendment 4 (13.09.2016) wurde insbesondere die angegebene Dauer der Behandlung (mediane Behandlungsdauer ≥ 24 Monate) im Studienprotokoll sowie die Dauer der Informationssammlung zur Analyse des Gesamtüberlebens (bis zu 5 Jahre nach Einschluss des Patienten) verändert. Es ist unklar, ob alle zuvor eingeschlossenen Patienten dieser verlängerten Datenerhebung zugestimmt haben.

Die dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien gelten für alle zum Datenschnitt eingeschlossenen Patienten. Insgesamt wurden 41 (Arm 1 mit Ibrutinib-Vortherapie: 34; Arm 2 mit Idelalisib-Vortherapie: 7) Patienten gemäß Amendment 1 und 23 (Arm 1: 9; Arm 2: 14) Patienten gemäß Amendment 2 eingeschlossen.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in M14-032

<b>Intervention: Venetoclax</b>
<p>Venetoclax wird fortlaufend einmal täglich oral verabreicht.</p> <p>Im Falle von Erbrechen innerhalb von 15 Minuten nach Einnahme der Dosis und der Unversehrtheit aller Tabletten kann eine weitere Dosis eingenommen werden. Andernfalls wird keine Ersatzdosis verabreicht. Falls die Einnahme einer Dosis verpasst oder vergessen wurde, sollte die Dosis so schnell wie möglich eingenommen werden, um sicherzustellen, dass sie innerhalb von 8 Stunden nach der verpassten Dosis zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Andernfalls sollte die Dosis nicht eingenommen werden.</p> <p>Um das Risiko eines TLS zu verringern, wird eine 5-wöchige Einführungsphase genutzt, um eine Dosis-escalation bis zur finalen Dosis von 400 mg Venetoclax durchzuführen. Alle Hochrisikopatienten werden hospitalisiert und beginnen die Einführungsphase mit einer Initialdosis von 20 mg Venetoclax an Tag 1 in Woche 1 und einer ersten Dosis von 50 mg an Tag 1 in Woche 2. Patienten mit geringem oder mittlerem Risiko mit einer Kreatinin-Clearance <math>\geq 80</math> ml/min beginnen die Einführungsphase ambulant. Falls innerhalb von 24 Stunden keine wesentlichen Befunde auftreten, die auf ein klinisches oder Labor-TLS hindeuten, wird die gleiche Dosis bis Tag 7 im ambulanten Setting verabreicht. Eine Dosis von 50 mg Venetoclax wird an Tag 1 in Woche 2 verabreicht. Nach einer Woche bei 50 mg wird die Dosis je nach Verträglichkeit wöchentlich auf 100 mg, 200 mg und 400 mg (oder in zusätzlichen Schritten bis zur vorgesehenen Dosis von 400 mg) erhöht.</p> <p>Patienten der erweiterten Kohorte mit erhöhter Tumorlast (bulky disease), die gemäß klinischer und radiographischer Beurteilung zwischen Woche 6 und 12 nicht angesprochen haben sowie Patienten, die Anzeichen eines klinischen Progresses nach Abschluss der Steigerung auf 400 mg vorweisen, dürfen auf eine Dosis von 600 mg Venetoclax eskalieren.</p>
<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroide mit antineoplastischer Absicht</li> <li>• Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten, Sternfrüchte und Bitterorangen (inklusive Marmelade, die Bitterorangen enthält)</li> <li>• Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren (verboten während der Anlaufphase und anschließend mit Vorsicht zu verwenden)</li> <li>• Starke und moderate CYP3A-Induktoren (verboten während der Anlaufphase und anschließend mit Vorsicht zu verwenden)</li> <li>• Mit Vorsicht zu verwenden <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Warfarin</li> <li>○ Schwache CYP3A-Induktoren</li> <li>○ Schwache CYP3A-Inhibitoren</li> <li>○ P-gp-Substrate</li> <li>○ BCRP-Substrate</li> <li>○ OATP1B1/1B3-Substrate</li> <li>○ P-gp-Inhibitoren</li> <li>○ BCRP-Inhibitoren</li> <li>○ OATP1B1/B3-Inhibitoren</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalationssteroide zur Behandlung von Asthma oder COPD</li> <li>• Topische Steroide</li> <li>• Steroidaustauschbehandlung zur Behandlung einer angeborenen oder erworbenen Defizienz</li> <li>• Kortikosteroide zur zeitlich begrenzten Behandlung (für nicht mehr als 14 Tage mit zügigem Ausschleichen) von aktiven Autoimmunzytopenien (z. B. AIHA oder ITP)</li> <li>• Intravenöse Immunglobuline</li> <li>• Koloniestimulierender Faktor, z. B. G-CSF, GM-CSF</li> <li>• BSC und Behandlung, z. B. Antiemetika, Antibiotika, Transfusionen, Ernährungsunterstützung, Schmerzkontrolle etc.</li> <li>• Herpes- und Pneumozystosenprophylaxe</li> <li>• Medikamente zur Behandlung von und AIHA und ITP</li> </ul>

Abkürzungen: BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; BSC: best supportive care; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CrCl: Kreatinin-Clearance; CYP3A: Cytochrom P4503A; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura; OATP: organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-Glykoprotein; TLS: Tumorlyse-Syndrom

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft		In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		Studie M13-982	Studie M14-032	
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•	•
Gesamtansprechrates	Morbidität	• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	○
Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums		•	-	•
EQ-5D-VAS		•	•	•
EORTC QLQ-C30 und QLQ-CLL16	Lebensqualität	•	•	•
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•	•

• Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt

○ Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt der Studie

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: visuelle Analogskala

Die Endpunkte „Gesamtansprechrates“, „Zeit bis zum ersten Ansprechen“, „Ansprechdauer“, „komplettes Ansprechen“, „partielles Ansprechen“ und „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ beruhen auf den Kriterien des International Workshops on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) aus dem Jahr 2008 [24]. Die Beurteilung erfolgt hauptsächlich auf Basis bildgebender Verfahren und Laboruntersuchungen. Daher werden diese Endpunkte nicht als direkt patientenrelevant angesehen. Die „Gesamtansprechrates“ wird trotz mangelnder direkter Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da es sich hierbei um den primären Endpunkt der Studien M13-982 und M14-032 handelt. Die weiteren genannten Endpunkte werden nicht dargestellt. Beim „progressionsfreien Überleben“ sowie beim „ereignisfreien Überleben“ handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten verschiedener Kategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzen. Die Kategorie „Mortalität“ wird über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ berücksichtigt. Die Kategorie „Morbidität“ wird beim ereignisfreien Überleben über die Zeit bis zum Wechsel zu einer neuen Antileukämiebehandlung oder bis zum Auftritt eines Progresses und für das progressionsfreie Überleben als Zeit bis zum Auftritt eines Progresses gemessen. Der Progress wird für diese beiden Endpunkte anhand der IWCLL-Kriterien aus dem Jahr 2008 erhoben und basiert somit hauptsächlich auf bildgebenden Verfahren und Laboruntersuchungen. Daher werden diese beiden Endpunkte nicht als direkt patientenrelevant angesehen. Die „minimale Resterkrankungsrate“ wurde anhand von Kriterien der European Research Initiative in CLL (ERIC) auf Basis von Laboruntersuchungen bestimmt. Der Endpunkt wird daher nicht als direkt patientenrelevant angesehen. Die „Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlmphozytenanzahl“ wurde ebenfalls auf Basis von Laboruntersuchungen bestimmt und wird daher nicht als direkt patientenrelevant angesehen. Die „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ kann nicht abschließend bewertet werden. Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, da sowohl Gründe für eine Therapiebedürftigkeit als auch der Zeitpunkt für den Beginn einer neuen CLL-Therapie nicht definiert wurden. Die Entscheidung für den Beginn einer neuen CLL-Therapie ist wahrscheinlich von den individuellen Präferenzen der Patienten abhängig

und nicht objektivierbar. Effekte der Therapie, die die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung beeinflussen, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien „Morbidity“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ widerspiegeln. Eine Stammzelltransplantation (SZT) stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzige Möglichkeit einer Heilung der Erkrankung dar. Die Entscheidung, ob sich ein Patient einer SZT unterzieht, ist davon abhängig, ob der Gesundheitszustand des Patienten eine SZT erlaubt und ob der Patient individuell ein günstigeres Nutzen-Schaden-Verhältnis durch die Durchführung einer SZT oder durch die weitere medikamentöse Behandlung erwartet. Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, unter welchen Bedingungen ein Patient prinzipiell als geeignet für eine SZT angesehen wird, eine diesbezügliche Operationalisierung wurde nicht vorgenommen. Die Einschätzung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses inkludiert die Aussicht auf Gelingen der SZT, die Zufriedenheit mit dem aktuellen Gesundheitsstatus und dem voraussichtlichen zukünftigen Gesundheitsstatus unter medikamentöser Therapie sowie die individuelle Risikobereitschaft des Patienten. So ist es möglich, dass die Entscheidung, sich einer SZT zu unterziehen, auf dem aktuell guten Gesundheitsstatus basiert und das Risiko der SZT als akzeptabel eingestuft wird. Die Entscheidung kann aber auch darauf basieren, dass der aktuelle Gesundheitsstatus und der voraussichtliche zukünftige Gesundheitsstatus unter medikamentöser Therapie individuell als nicht akzeptabel eingestuft und aus diesem Grund das Risiko einer SZT eingegangen wird. Da nicht nachvollziehbar ist, wann ein Patient in den vorgelegten Studien als geeignet für eine SZT angesehen wird und nicht eindeutig ist, ob ein Wechsel zu einer SZT als positiver oder negativer Effekt der Therapie zu werten ist, wird dieser Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

## 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien M13-982 und M14-032 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

## 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6 bis 9.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in den Studien M13-982 und M14-032 als die Zeit in Tagen von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt – dem Datum der letzten Studienvisite oder dem letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch lebte – zensiert.</p> <p><i>M13-982</i></p> <p>Laut Studienprotokoll werden für Patienten, die ihre Einwilligung nicht zurückgezogen haben, Informationen bezüglich des Überlebens (z. B. Datum und Ursache des Todes,</p>

Mortalität	
	<p>Anti-Krebstherapien nach der Behandlung etc.) mittels Telefonanrufen und/oder klinischen Visiten in Intervallen von 3 Monaten nach der letzten Studienvsiste für eine Dauer von 5 Jahren, nachdem der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde, erhoben. An anderer Stelle ebenfalls im Studienprotokoll ist vermerkt, dass Daten zum Gesamtüberleben bis zu 5 Jahre ab Einschluss des ersten Patienten in die Kohorte gesammelt werden.</p> <p>M14-032</p> <p>Bis zum Abbruch der Studie werden Informationen bezüglich des Überlebens (z. B. Datum und Ursache des Todes, Anti-Krebstherapien nach der Behandlung etc.) mittels klinischen Visiten, Telefonanrufen oder öffentlich verfügbarer Behördendaten in Intervallen von 3 Monaten nach der letzten Studienvsiste für eine Dauer von 5 Jahren, nachdem der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde, erhoben.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Es ist unklar, ob in Studie M13-982 Daten bezüglich des Gesamtüberlebens für 5 Jahre ab Einschluss des ersten Patienten in die Kohorte oder für 5 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten gesammelt werden.</p> <p><u>Validität:</u></p> <p>Der Endpunkt ist valide.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist patientenrelevant.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Venetoclax eingeschlossen.</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Gesamtansprechen
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Das Ansprechen wurde vom Untersucher auf Basis von klinischen Labortests (hämato-logische Laborwerte), einer körperlichen Untersuchung, einer Kontrastmittel-CT der beteiligten anatomischen Regionen, Knochenmarksaspiration und Biopsie bestimmt. Sofern eine Kontrastmittel-CT kontraindiziert war, wurde eine Kontrastmittel-MRT aller beteiligten anatomischen Regionen sowie eine CT der Brust ohne Kontrastmittel durchgeführt. Patienten wurden gemäß der 2008 modifizierten IWCLL-NCI-WG-Guideline für Tumorsprechen und zusätzlich gemäß der CT- (oder MRT-) Bildgebung bewertet. Für die Hauptkohorte der Studie M13-982 sowie für die Studie M14-032 wurde zusätzlich eine Bewertung des Gesamtansprechens durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) vorgenommen. In der Sicherheitskohorte wurde ausschließlich die Bewertung des Untersuchers durchgeführt.</p> <p>Die Gesamtansprechrare war als prozentualer Anteil der Patienten mit einem Ansprechen auf die Therapie definiert. Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine komplette Remission (complete remission, CR), keine komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow recovery, CRi), keine noduläre partielle</p>

<b>Morbidität</b>	
Remission (nPR) oder keine bestätigte partielle Remission (PR) erreichten. Diese Kategorien wurden gemäß der Kriterien des IWCLL beurteilt [24]:	
Response-Kriterium	Definition
komplette Remission (complete remission, CR)	folgende Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine signifikante Lymphadenopathie (&gt; 15 mm),</li> <li>• keine Hepatosplenomegalie,</li> <li>• keine konstitutionellen Symptome,</li> <li>• neutrophile Granulozytenanzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>,</li> <li>• Thrombozytenanzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>,</li> <li>• Hb (Hämoglobin-Konzentration) <math>\geq 110 \text{ g/l}</math>,</li> <li>• ALC <math>\leq 4 \times 10^9/l</math></li> <li>• und normal-zelluläres Knochenmark.</li> </ul>
komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow recovery, CRi)	Kriterien analog zur CR und ergänzend müssen vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• persistierende Anämie,</li> <li>• Thrombozytopenie,</li> <li>• oder Neutropenie.</li> </ul>
noduläre partielle Remission (nPR)	Kriterien wie CR, ergänzend sind im Knochenmark noch noduläre Strukturen aus Zellen des CLL-Phänotyps nachweisbar
partielle Remission (PR)	mindestens zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50 \%</math> Reduktion der ALC bezogen auf den Ausgangswert,</li> <li>• <math>\geq 50 \%</math> Rückgang der Lymphadenopathie,</li> <li>• <math>\geq 50 \%</math> Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz bezogen auf den Ausgangswert,</li> <li>• keine Krankheits- oder konstitutionellen Symptome und, mindestens eins der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ neutrophile Granulozytenanzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> oder <math>\geq 50 \%</math> Verbesserung zum Ausgangswert</li> <li>○ Thrombozytenanzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> oder <math>\geq 50 \%</math> Verbesserung zum Ausgangswert</li> <li>○ Hb <math>\geq 110 \text{ g/l}</math> oder <math>\geq 50 \%</math> Verbesserung zum Ausgangswert unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion</li> </ul> </li> </ul>
<p>Zum Screening wurden Labortests (hämatologische Laborwerte), eine körperliche Untersuchung, eine CT-Untersuchung sowie Untersuchungen des Knochenmarks durchgeführt. Alle Untersuchungen sollten so nah wie möglich vor Beginn der Behandlung und – mit Ausnahme der CT-Untersuchung, der Knochenmarksbiopsie und -aspiration, die 5 Wochen vor Beginn der Behandlung abgeschlossen sein mussten – keinesfalls mehr als 4 Wochen vor Beginn der Behandlung erfolgen. Alle weiteren Einschätzungen des Tumors nach Baseline sollten innerhalb von 7 Tagen nach der planmäßigen Visite erfolgen.</p> <p>Das Ansprechen wurde an Tag 1 in Woche 5 auf Basis von Labortests und einer körperlichen Untersuchung kontrolliert. Weitere Kontrollen folgten in Studie M13-982 in Woche 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 und anschließend nach jeweils 12 weiteren Wochen. In Studie M14-032 folgten weitere Kontrollen in Woche 8, 12, 16, 20, 24, 36 und anschließend nach jeweils 12 weiteren Wochen.</p> <p>Wenn durch klinische Kriterien (Labortests und körperliche Untersuchungen) ein CR oder PR festgestellt wurde, musste anschließend nicht weniger als 8 Wochen nach der klinischen Untersuchung eine CT-Untersuchung zur Bestätigung des Ansprechens folgen. Falls das Ansprechen durch die CT-Untersuchung bestätigt wurde, folgt so schnell wie möglich eine Biopsie des Knochenmarks zur Bestätigung des Ansprechens. Zur Bestimmung eines CR mussten sowohl die CT-Untersuchung als auch die Untersuchung des Knochenmarks negative Ergebnisse liefern.</p> <p>In Studie M13-982 wird die primäre Analyse des Gesamtansprechens anhand der ersten 70 Patienten der Hauptkohorte durchgeführt, die die Untersuchung nach 36 Wo-</p>	



<b>Morbidität</b>	
	<p>chen abgeschlossen haben, vor der Untersuchung nach 36 Wochen einen Progress erlitten haben, die Studienmedikation aus jedwedem Grund abgebrochen haben oder nachdem alle Patienten die Behandlung mit Venetoclax beendet haben, je nachdem was zeitlich eher zutrifft.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität:</u> Es ist unklar, weswegen für die Sicherheitskohorte der Studie M13-982 keine Bewertung des Gesamtansprechens durch ein unabhängiges Bewertungsgremium vorgenommen wurde.</p> <p>Der pU führt aus, dass das „durch die ORR zusammengefasste Erreichen einer möglichst guten Remission (...) unmittelbar patientenrelevant [ist], da eine Remission von möglichst hoher Qualität eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht“. Die vom pU herangezogenen Quellen belegen allerdings nicht, dass es sich bei der Gesamtansprechrate im vorliegenden Fall um einen validierten Surrogatparameter für das Gesamtüberleben handelt [20,28,30].</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Die Bestimmung des Gesamtansprechens gemäß IWCLL-Kriterien von 2008 beruht hauptsächlich auf bildgebenden Verfahren und Laboruntersuchungen. Veränderungen bezüglich dieser Kriterien sind durch den Patienten überwiegend nicht selbst spürbar. Daher wird dieser Endpunkt als nicht direkt patientenrelevant angesehen. Da es sich um den primären Endpunkt beider Studien handelt, werden die durch ein IRC ermittelten Ergebnisse in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Durch den Untersucher ermittelte Ergebnisse werden nicht dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>EQ-5D-VAS</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Der EQ-5D beinhaltet 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression), eine visuelle Analogskala (VAS) sowie einen Gesamtnutzwert. Die Berechnung erfolgte auf Basis des Manuals der EuroQoL-Arbeitsgruppe. In den Studien M13-982 und M14-032 wurde die Version EQ-5D-5L verwendet, die zu Fragen bezüglich der 5 Dimensionen jeweils 5 Antwortmöglichkeiten zur Einschätzung der Probleme in der jeweiligen Dimension vorgibt. Ergebnisse zu den 5 Dimensionen wurden nicht einzeln berichtet.</p> <p>Die VAS stellt eine senkrechte Skala dar, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einschätzen.</p> <p>Die Erhebungen erfolgten in Studie M13-982 jeweils an Tag 1 in Woche 1, in Woche 4, 12, 24, 36 und anschließend nach jeweils 12 weiteren Wochen bis zur finalen Visite. In Studie M14-032 erfolgten die Erhebungen jeweils an Tag 1 in Woche 1, in Woche 24, 36 und anschließend nach jeweils 12 weiteren Wochen bis zur finalen Visite.</p> <p>Es wird vom pU eine Rücklaufquote bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten sowie eine Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, angegeben. Gemäß Modul 4 des Herstellerdossiers wurden die Anzahlen der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten für die Studie M13-982 aus den Daten zum Gesamtüberleben entnommen und für die Studie M14-032 aus den Daten zum Gesamtüberleben nachberechnet. Somit sind laut pU Patienten, die bereits vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorben sind sowie Patienten, die noch keine entsprechende Beobachtungsdauer aufwiesen oder vorher zensiert wurden, von dieser Definition nicht umfasst.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p><u>Validität:</u></p> <p>Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen. Mittels verteilungs- und ankerbasierter Untersuchungen in einer Querschnittsstudie mit 534 Patienten mit Krebserkrankungen, davon ca. 50 mit Lymphomen, wurden Spannen an Werten für eine MID von 7 bis 10 bzw. 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) identifiziert [27]. Zur Ermittlung einer intraindividuellen Relevanzschwelle, die zur sinnvollen Interpretation von Ergebnissen von Responderanalysen benötigt wird, wäre eine Analyse mittels longitudinaler Daten besser geeignet als eine Analyse von Querschnittsdaten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten für eine MID jedoch herangezogen, da der verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.</p> <p>Zur Ableitung eines gesundheitsökonomischen Gesamtnutzwerts wird ein EQ-5D-Gesamtindex berechnet. Dieser Berechnung liegen Gewichte zugrunde, die durch Erhebungen anhand der Allgemeinbevölkerung gewonnen wurden. Da der Nutzwert nicht anhand von Erhebungen an einer geeigneten Patientengruppe (vergleichbare Indikation), sondern anhand der Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurde, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die vorliegende Indikation nicht gegeben.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der Gesundheitsstatus, der mittels EQ-5D-VAS gemessen wird, ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D-VAS werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Venetoclax eingeschlossen. Die Ergebnisse zum Nutzwert des EQ-5D werden nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>MDASI</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><i>Studie M13-982</i></p> <p>Die Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Zentrums (M. D. Anderson Symptom Inventory, MDASI) ist ein Instrument zur Selbstbeurteilung von krebs- und therapiebedingten Symptomen in den vergangenen 24 Stunden [16]. Es werden dabei sowohl die Schwere der Symptome (13 Items) als auch das Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben (6 Items) auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 durch den Patienten berichtet. Hohe Scorewerte bilden hierbei schwerere Symptome und ein höheres Maß der Beeinträchtigung ab. Sowohl für die Domäne der Krankheitssymptome als auch für die Beeinträchtigung des täglichen Lebens können Gesamtscores ermittelt werden, indem der arithmetische Mittelwert der Scores der entsprechenden Items gebildet wird. Dabei sollte die Mehrheit der zugehörigen Items beantwortet sein [16].</p> <p>Im Studienprotokoll beschreibt der pU zudem die Verwendung von 5 weiteren CLL-spezifischen Items (Abdominalschmerz, Lymphknotenschmerz, Nachtschweiß, Fieber/Schwankungen der Körpertemperatur, häufige Infektionen).</p> <p>Das Instrument wurde als Fragebogen prioritär vor allen Studienuntersuchungen der jeweiligen Visite ausgegeben und sollte vom Patienten ausgefüllt werden. Die Erhebungen erfolgten in Studie M13-982 jeweils an Tag 1 der Wochen 1, 4, 12, 24, 36 und ab Woche 36 jeweils alle 12 Wochen bis zur finalen Visite.</p> <p>Es wird vom pU eine Rücklaufquote bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten sowie eine Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeit-</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>punkt unter Beobachtung standen, angegeben. Gemäß Modul 4 des Herstellerdossiers wurden die Anzahlen der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten für die Studie M13-982 aus den Daten zum Gesamtüberleben entnommen. Somit sind laut pU Patienten, die bereits vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorben sind sowie Patienten, die noch keine entsprechende Beobachtungsdauer aufwiesen oder vorher zensiert wurden, von dieser Definition nicht umfasst.</p> <p><i>Studie M14-032</i></p> <p>Dieser Endpunkt war in dieser Studie nicht vorgesehen.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Es bleibt offen, wie fehlende Werte berücksichtigt werden, bis zu welchem Anteil fehlender Items der Gesamtscore berechnet wird und ob Proxybefragungen im Falle nicht auskunftsfähiger Patienten vorgesehen waren.</p> <p><u>Validität:</u></p> <p>Die Entwicklung des Instruments MDASI (Domänen: krebs- und therapiebedingte Symptome und Ausmaß der Beeinträchtigung des täglichen Lebens) und die anschließende Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften ist detailliert beschrieben, sowohl bei ambulant behandelten Patienten unterschiedlicher onkologischer Erkrankungen als auch bei Patienten mit Knochenmarktransplantation [16]. In der Gesamtschau zeigt der MDASI gute bis sehr gute Kennzahlen der internen Konsistenz, Inhaltsvalidität, Konstruktvalidität als auch Test-Retest-Reliabilität. Der MDASI ist ein veränderungssensitives Instrument. Die klinische Relevanzschwelle für Veränderungen innerhalb einer Population wurde mittels des verteilungsbasierten Ansatzes (Hälfte der Standardabweichung) bei Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen abgeleitet und beträgt für den mittleren Gesamtscore der 13 Symptomitems 0,98 Punkte [16,17]. Für die Domäne der Beeinträchtigung des täglichen Lebens existieren keine Angaben zur MID.</p> <p>Das Instrument ist in mehreren Sprachen (z. B. Englisch, Chinesisch, Japanisch, Koreanisch) verfügbar, wobei bei jeder Übersetzung die psychometrischen Eigenschaften erneut untersucht wurden. Zusätzlich existieren krankheits- und behandlungsspezifische Module wie beispielsweise für Patienten mit Hirntumoren, Schilddrüsentumoren oder Patienten, die eine Chemo- oder Radiotherapie durchlaufen. Über ein CLL-spezifisches Modul sind keine weiteren Informationen verfügbar.</p> <p>In der Gesamtschau ist der MDASI ein valides Instrument zur Erfassung der Morbidität in Patienten mit einer onkologischen Erkrankung. Untersuchungen in der spezifischen Patientenpopulation mit CLL existieren nicht.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u></p> <p>Morbidität, die mittels MDASI erhoben wurde, ist patientenrelevant.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt MDASI werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Venetoclax eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CT: Computertomographie; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (independent reviewing committee); MID: minimal important difference; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI-WG: National Cancer Institute-sponsored Working Group; PR: partielle Remission; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	EORTC QLQ-C30 und QLQ-CLL16
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p><b>EORTC QLQ-C30</b></p> <p>Der QLQ-C30-(Quality of Life-Core 30-Item-) Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in 5 Funktionsskalen (Körperfunktionalität, Rollenfunktionalität, emotionale Funktionalität, kognitive Funktionalität, soziale Funktionalität), 3 Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und eine globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität auf. Darüber hinaus können einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) oder finanziellen Beeinträchtigungen separat betrachtet werden. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Gesamtscore wird auf eine Skala von 0–100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheits-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.</p> <p>Die Berechnungen folgen gemäß des Bewertungsmanuals der EORTC.</p> <p><b>EORTC QLQ-CLL16</b></p> <p>Der Fragebogen besteht aus 16 Fragen zu 6 Domänen (Fatigue, Nebenwirkungen der Behandlung, Krankheitssymptome, Infektionen, soziale Aktivitäten, Sorgen um zukünftige Gesundheit).</p> <p>Die jeweils auf einer vierstufigen Skala zu mehreren Zeitpunkten dokumentierten Beurteilungen wurden auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Für den EORTC QLQ-CLL16 entspricht eine negative Veränderung zum Ausgangswert einer Verbesserung in den jeweiligen Domänen.</p> <p>Die Erhebungen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-CLL16 erfolgten in Studie M13-982 jeweils an Tag 1 in Woche 1, in Woche 4, 12, 24, 36 und anschließend nach jeweils 12 weiteren Wochen bis zur finalen Visite. In Studie M14-032 erfolgten die Erhebungen jeweils an Tag 1 in Woche 1, in Woche 24, 36 und anschließend nach jeweils 12 weiteren Wochen bis zur finalen Visite. Follow-Up-Visiten nach der Behandlung wurden für Patienten, die die Behandlung mit Venetoclax abgebrochen haben – im Studienprotokoll zu Studie M13-982 werden diesbezüglich Toxizitäten oder der Wechsel auf eine SZT als Beispiele genannt – bis zum Austritt aus der Studie alle 3 Monate über einen Zeitraum von 5 Jahren durchgeführt. Follow-Up-Visiten sind bei Patienten, die die Behandlung wegen eines Fortschreitens der Erkrankung abgebrochen haben, und für solche, die die Follow-Up-Visiten verweigern, nicht vorgeschrieben. Um den Zeittrend zu untersuchen sollte in Studie M13-982 eine Analyse mit wiederholten Messungen („repeated measures analysis“) ohne Imputation fehlender Werte durchgeführt werden. In der erweiterten Kohorte der Studie M14-032 wird nur der EORTC QLQ-C30 eingesetzt.</p> <p>Es wird vom pU eine Rücklaufquote bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten sowie eine Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, angegeben. Gemäß Modul 4 des Herstellerdossiers wurde die Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten für die Studie M13-982 aus den Daten zum Gesamtüberleben entnommen und für die Studie M14-032 aus den Daten zum Gesamtüberleben nachberechnet. Somit sind laut pU Patienten, die bereits vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorben sind sowie Patienten, die noch keine entsprechende Beobachtungsdauer aufwiesen oder vorher zensiert wurden, von dieser Definition nicht umfasst.</p>

Lebensqualität	
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität speziell für Krebspatienten. Die vorgelegten Validierungsstudien wurde allerdings nicht speziell an Patienten mit CLL durchgeführt [5,18]. Angaben zu klinisch relevanten intraindividuellen Veränderungen des QLQ-C30 variieren für die Skala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ zwischen 8 Punkten für Verbesserung und 12 Punkten für Verschlechterung bei Personen mit Multiplem Myelom [25]. Bei Patienten mit Mamma- oder Lungenkarzinom werden intraindividuelle Veränderungen auf den Skalen „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „körperliche Funktion“, „emotionale Funktion“ sowie „soziale Funktion“ im Bereich von 5–10 Punkten als klinisch relevant bezeichnet [26]. Studien zur Validierung einer Relevanzschwelle bei Patienten mit CLL wurden nicht vorgelegt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der Skala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dieser Schwellenwert auch für andere Skalen des Instruments herangezogen. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Übertragbarkeit von Relevanzschwellen auf andere Skalen eines Instruments generell nicht angenommen werden kann.</p> <p>Der pU legt keine Validierungsstudie für den EORTC QLQ-CLL16 vor und anhand der Website der EORTC ist ersichtlich, dass der QLQ-CLL16 mittlerweile durch den QLQ-CLL17 ersetzt wurde [1] und dass die Validierung hierfür noch nicht abgeschlossen ist [2].</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Lebensqualität und Symptome, die mittels EORTC QLQ-C30 erhoben wurden, sind patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Venetoclax unter der Kategorie Lebensqualität eingeschlossen, da diese durch das Instrument primär ermittelt wird. Die Ergebnisse des EORTC QLQ-CLL16 werden nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingeschlossen, da keine Informationen zur Validität des Instruments vorliegen.</p>

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die folgende Operationalisierung gilt für Studie M13-982 sowie für Studie M14-032.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i> Als unerwünschtes Ereignis (UE) wird jedweder unerwünschter medizinische Vorfall („untoward medical occurrence“) an einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, definiert. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive abnormaler Laborwerte) oder Symptom oder jede Erkrankung, die unabhängig von der Kausalität</p>

<b>Sicherheit</b>	
	<p>temporär mit dem Gebrauch eines medizinischen Produkts in Verbindung steht, kann ein UE darstellen.</p> <p>Jedwede Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung wird als UE angesehen. Die Verschlimmerung eines bereits berichteten UE sollte als neues UE dokumentiert werden. Laborwertabweichungen und Veränderungen der Vitalwerte werden nur dann als UE angesehen, wenn sie zu einem Abbruch der Studie führen, eine therapeutische medizinische Intervention erfordern, bestimmte protokollspezifische Kriterien erfüllen und/oder der Untersucher diese als UE einschätzt.</p> <p>Eine elektive Operation, die während der Studie durchgeführt wird, wird nicht als UE angesehen, wenn die Operation für eine bereits bestehende Erkrankung durchgeführt wird und die Operation vor Beginn der Studienteilnahme geplant war. Falls sich die bereits bestehende Erkrankung während der Studie unerwartet verschlechtern sollte (z. B. Operation wird eher durchgeführt als geplant), so wird die Verschlechterung der Erkrankung als UE angesehen.</p> <p>Als treatment-emergent UE wird jedwedes UE definiert, dessen Auftreten oder Verschlechterung von einem Patienten in der Zeit zwischen der Verabreichung der ersten Dosis Venetoclax bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation berichtet wird.</p> <p>UE wie auch schwerwiegende UE werden in den vorliegenden Studien nur berichtet, wenn es sich um treatment-emergent UE bzw. schwerwiegende UE handelt. Daher werden fortan treatment-emergent UE als UE und schwerwiegende treatment-emergent UE als SUE bezeichnet</p> <p>UE wurden nach Systemorganklasse und Preferred Terms gemäß MedDRA (Version 17.1 oder höher) klassifiziert.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wird jedes UE definiert, welches</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führt</li> <li>• lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das nach Meinung des Untersuchers unmittelbar zu einem tödlichen Verlauf geführt hätte, wenn eine medizinische Intervention nicht vorgenommen worden wäre; Ereignisse, die in einer schwereren Ausprägung tödlich verlaufen wären, sind hiervon nicht umfasst)</li> <li>• zur Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führt (ein Ereignis, das zu einer Krankenhauseinweisung für jedwede Verweildauer führt oder die Verweildauer verlängert; Notfallambulanzen oder Besuche ambulanter Einrichtungen sind hiervon nicht umfasst)</li> <li>• kongenitale Anomalie (eine Anomalie, die bei oder nach Geburt identifiziert wurde oder eine Anomalie, die zu einer Fehlgeburt führte)</li> <li>• andauernde oder erhebliche Invalidität (ein Ereignis, das zu einer substanziellen Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führt; Invalidität schließt Ereignisse mit relativ geringer medizinischer Bedeutung wie z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Influenza und Verletzungen (z. B. verstauchter Knöchel) nicht mit ein)</li> <li>• wichtige medizinische Ereignisse, die einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um schwerwiegende Folgen zu vermeiden (ein medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führt, welches aber nach ärztlicher Beurteilung den Patienten gefährden kann und eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der bereits genannten SUE zu verhindern; zusätzlich wird jede elektive oder spontane Abtreibung oder Fehlgeburt als wichtiges medizinisches Ereignis angesehen; Beispiele solcher Ereignisse sind ein allergischer Bronchospasmus, der eine intensive Behandlung in der Notfallambulanz oder zuhause erfordert, Blutdyskrasien oder Konvulsionen, die nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten führen, sowie die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder eines -abusus)</li> </ul> <p>Die Hospitalisierung eines Patienten zur Beobachtung und Behandlung (z. B. zur intravenösen Hydrierung) eines TLS wird nicht als SUE erfasst, wenn keine zusätzlichen</p>

<b>Sicherheit</b>	
	<p>Gründe für die Hospitalisierung vorliegen oder zusätzlich zur Hospitalisierung ein weiteres Kriterium erfüllt wird, das die Dokumentation als SUE erfordert (z. B. Laborwertabweichungen nach einer TLS, die eine therapeutische medizinische Intervention erfordern).</p> <p>SUE, die nach der Unterschrift der informierten Einwilligung, aber vor Verabreichung der ersten Dosis Venetoclax auftreten, werden nur dann als SUE dokumentiert, wenn sie nach Einschätzung des Untersuchers kausal mit den Prozeduren, die durch die Studie erforderlich sind, in Verbindung stehen.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse (vom pU a priori definiert)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorlyse-Syndrom</li> <li>• Neutropenie</li> <li>• Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen</li> <li>• sekundäres Malignom mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs (Plattenepithel- und Basalzell-Hautkrebs)</li> </ul> <p><i>Schwere der UE</i></p> <p>Der Untersucher bewertet die Schwere jedes UE gemäß der „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (NCI CTCAE Version 4.0). Falls sich ein Ereignis verschlimmert, soll das initiale UE angegeben werden und ein neues UE muss dokumentiert werden, um die Veränderung der Schwere festzuhalten. Für UE, die nicht durch die NCI CTCAE erfasst werden, soll die folgende Einteilung verwendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stufe 1: Das UE ist vorübergehend und kann durch den Patienten gut toleriert werden (mild).</li> <li>• Stufe 2: Das UE verursacht und unterbricht die gewöhnlichen Aktivitäten des Patienten (moderat).</li> <li>• Stufe 3: Das UE verursacht eine erhebliche Beeinflussung der gewöhnlichen Aktivitäten des Patienten und kann ihn handlungsunfähig machen (moderat bis schwer).</li> <li>• Stufe 4: Das UE ist lebensbedrohlich und bedarf zwingend einer Intervention (schwer).</li> <li>• Stufe 5: Das UE führt zum Tod des Patienten (schwer).</li> </ul> <p><i>Follow-Up-Visiten</i></p> <p>Eine Follow-Up-Visite der Sicherheit sollte bei Patienten ungefähr 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation und anschließend gemäß klinischer Angemessenheit zur Einschätzung der Sicherheit durchgeführt werden. Patienten werden so lange nachverfolgt, bis eine zufriedenstellende klinische Resolution des UE erzielt wurde.</p> <p>Eine separate Follow-Up-Visite muss für solche Patienten nicht durchgeführt werden, deren finale Visite mehr als 30 Tagen nach Abbruch der Studienmedikation stattfand und die keiner weiteren Nachverfolgung für zusätzliche UE bedürfen.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Der Endpunkt ist valide.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Unerwünschte Ereignisse sind patientenrelevant.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TLS: Tumorlyse-Syndrom; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

## 2.5.4 Statistische Methoden

### M13-982

#### Fallzahlplanung:

Im Rahmen der Fallzahlplanung wurden Null- und Alternativhypothesen zur primären Analyse des primären Endpunkts aufgestellt. Die Alternativhypothese ist nicht nachvollziehbar, sodass eine abschließende Bewertung der Fallzahlplanung nicht möglich ist.

In die Hauptkohorte der Studie M13-982 sollten ungefähr 100 Patienten eingeschlossen werden. Mit einer Fallzahl von ca. 100 Patienten kann ein seltenes unerwünschtes Ereignis (mit Auftrittsrate von 2 %) mit einer Wahrscheinlichkeit von 86 % mindestens einmal beobachtet werden.

Für die Sicherheitskohorte sollten 50 zusätzliche Patienten eingeschlossen werden, um die Abänderungen bezüglich der initialen Dosis von Venetoclax zur Behandlung des TLS zu untersuchen. Mit dieser Fallzahl kann ein TLS (mit einer Auftrittsrate von 2 %) mit einer Wahrscheinlichkeit von 64 % mindestens einmal beobachtet werden.

#### Analysepopulationen:

**Gesamtpopulation** („all treated subjects“); n=158: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax in der Hauptkohorte oder der Sicherheitskohorte erhalten haben; diese Population wird nur für Sicherheitsanalysen verwendet.

**Hauptkohortenpopulation** („all treated subjects in main cohort“); n=107: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax in der Hauptkohorte erhalten haben; diese Population wird für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen verwendet.

**Hauptkohortenpopulation mit 17p-Deletion** („all treated subjects in main cohort with 17p deletion CLL“); n=106: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax in der Hauptkohorte erhalten haben und für die auf Basis der Untersuchung des zentralen Labors eine 17p-Deletion vorliegt; diese Population wird für Wirksamkeitsanalysen verwendet.

**Population zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts** („primary efficacy subjects“); n=70: Die ersten 70 Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax in der Hauptkohorte erhalten haben und für die auf Basis der Untersuchung des zentralen Labors eine 17p-Deletion vorliegt; diese Population wird nur für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts (ORR) verwendet.

**Sicherheitskohortenpopulation** („safety expansion subjects“); n=51: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax in der Sicherheitskohorte erhalten haben; diese Population wird zur Zusammenfassung der Patienten, die in der Sicherheitskohorte behandelt wurden, verwendet (Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen).

#### Statistische Modelle:

Der primäre Endpunkt Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) wird anhand der Population zur Analyse des primären Endpunkts untersucht, um die Nullhypothese (ORR = 40 %) abzulehnen. Dies erfolgt mittels eines zweiseitigen Tests auf Signifikanz mit  $p < 0,05$  (einseitig  $< 0,025$ , falls angebracht). Falls die Nullhypothese abgelehnt wird und die ORR höher als 40 % ist, so wurde gezeigt, dass die ORR signifikant höher als 40 % ist. Zusätzlich werden 95%-Konfidenzintervalle (-KI) für das ORR gemäß einer Binomialverteilung (exakte Clopper-Pearson-Methode) gebildet.



Für weitere Wirksamkeitsendpunkte wird kein statistischer Test durchgeführt. Deskriptive Statistiken und 95%-KI werden dargestellt, falls dies angebracht ist.

Das Gesamtüberleben wird mittels Kaplan-Meier-Methodik analysiert. Die mediane Überlebenszeit soll zusammen mit einem 95%-KI dargestellt werden.

Für die EQ-5D-VAS und die Skalen des EORTC QLQ-C30 werden zu jeder Bewertung der Mittelwert, die Standardabweichung und der Median angegeben. Zusätzlich wird die durchschnittliche Veränderung (finale Bewertung vs. Baseline) berechnet, um statistisch signifikante Veränderungen gegenüber Baseline aufzudecken. Für den MDASI wird der Mittelwert des Symptomschwere- und des Beeinträchtigungsscores angegeben. Zusätzlich wird die durchschnittliche Veränderung (finale Bewertung vs. Baseline) berechnet, um statistisch signifikante Veränderungen gegenüber Baseline aufzudecken.

#### Multiples Testen:

Für multiples Testen wurde nicht adjustiert, da lediglich ein statistischer Test durchgeführt wurde.

#### Sonstige methodische Aspekte:

Es handelt sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe.

#### Interimsanalysen:

Es werden Analysen zu vier Zeitpunkten geplant:

- **Hauptkohorte nach 36 Wochen:** Eine Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte, wenn alle Patienten der Hauptkohortenpopulation die Bewertung nach 36 Wochen durchlaufen haben. Es wurde angenommen, dass diese Bewertung am 30.04.2015 abgeschlossen sein würde. In diese Analyse wurden 107 Patienten eingeschlossen.
- **Sicherheitsanalyse des TLS in der Sicherheitskohorte:** Diese Sicherheitsanalyse wird durchgeführt, wenn alle Patienten der Sicherheitskohortenpopulation die Phase der Dosissteigerung (d. h. fünf Wochen nach Gabe der ersten Dosis) durchlaufen oder die Behandlung mit Venetoclax abgerochen haben, je nachdem was eher zutrifft. Es wurde angenommen, dass die Dosissteigerung im 2. Quartal 2015 abgeschlossen sein würde.
- **Beendigung der Einnahme von Venetoclax aller Patienten:** Nachdem der letzte eingeschlossene Patient die Behandlung mit Venetoclax beendet hat, wird eine finale Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse durchgeführt und ein finaler Studienbericht erstellt.
- **Gesamtüberleben:** Das Gesamtüberleben wird bei allen Patienten bis zu 5 Jahre, nachdem der erste Patient eingeschlossen wurde, untersucht. Nachdem diese Daten generiert wurden, wird eine finale Analyse des Gesamtüberlebens erstellt.

#### **M14-032**

Die Angaben beziehen sich auf die Interimsversion des statistischen Analyseplans, eine finale Version des statistischen Analyseplans liegt nicht vor.

#### Fallzahlplanung:

Es wurden keine Hypothesen formuliert, die getestet werden sollten. Der primäre Endpunkt (ORR) wird als Punktschätzer mit dazugehörigem 95%-KI dargestellt. Ein Stichprobenumfang von

20 Patienten würde garantieren, dass sich das 95%-KI aus Punktschätzer  $\pm 23\%$  errechnet. Bei einem Stichprobenumfang von 40 Patienten ergibt sich das 95%-KI aus Punktschätzer  $\pm 17\%$ .

#### Analysepopulationen:

Wirksamkeits- und/oder Sicherheitsanalysen werden für alle Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Die Analysen werden getrennt für Patienten, bei denen zuvor Ibrutinib oder Idelalisib versagt hat, durchgeführt.

#### Statistische Modelle:

Es wurde keine Testung von Hypothesen bezüglich des primären Endpunkts geplant.

#### Sonstige methodische Aspekte:

Es handelt sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe.

#### Interimsanalysen:

Es gibt keine geplanten Interimsanalysen für diese Studie.

## **2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

#### **M13-982**

Insgesamt wurden 158 Patienten in die Studie M13-982 eingeschlossen. Davon wurden 107 Patienten vor Inkrafttreten des 2. Amendments in die Hauptkohorte und 51 Patienten nach Inkrafttreten des 2. Amendments in die zusätzliche Sicherheitskohorte eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts nehmen insgesamt 79 (50 %) der Patienten die Studienmedikation ein, in der Hauptkohorte trifft dies auf 45 (42,1 %) und in der Sicherheitspopulation auf 34 (66,7 %) Patienten zu. Tod wurde nicht als Ursache für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation oder den Abbruch der Teilnahme an der Studie angegeben. Die genannten Ursachen sind Tabelle 10 zu entnehmen. Es wurde keine Operationalisierung bezüglich progressions- oder nicht progressions-verursachter unerwünschter Ereignisse (UE) identifiziert. Der Patientenfluss ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben Studie M13-982

Studie M13-982	Hauptkohorte (N=107)	Sicherheitskohorte (N=51)	Gesamt (N=158)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, <i>n (%)</i> <sup>1)</sup>	62 (57,9)	17 (33,3)	79 (50,0)
nicht progressions-verursachte UE	12 (11,2)	4 (7,8)	16 (10,1)
progressions-verursachte UE	18 (16,8)	2 (3,9)	20 (12,7)
Krankheitsprogression	29 (27,1)	6 (11,8)	35 (22,2)
Entscheidung des Arztes	2 (1,9)	0	2 (1,3)
andere Gründe	3 (2,8)	1 (2,0)	4 (2,5)
fortschreitendes Richter-Syndrom	16 (15,0)	5 (9,8)	21 (13,3)
Wechsel zur SZT	3 (2,8)	1 (2,0)	4 (2,5)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (2,8)	2 (3,9)	5 (3,2)
Abbruch der Teilnahme an der Studie, <i>n (%)</i> <sup>1)</sup>	58 (54,2)	14 (27,5)	72 (45,6)
nicht progressions-verursachte UE	11 (10,3)	3 (5,9)	14 (8,9)
progressions-verursachte UE	18 (16,8)	3 (5,9)	21 (13,3)
Krankheitsprogression	30 (28,0)	6 (11,8)	36 (22,8)
Entscheidung des Arztes	1 (0,9)	0	1 (0,6)
andere Gründe	6 (5,6)	1 (2,0)	7 (4,4)
fortschreitendes Richter-Syndrom	16 (15,0)	5 (9,8)	21 (13,3)
Wechsel zur SZT	1 (0,9)	0	1 (0,6)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (2,8)	2 (3,9)	5 (3,2)
Mediane Behandlungsdauer, <i>Monate (min;max)</i>	21,7 (0,0;34,4)	13,9 (0,9;20,4)	16,7 (0,0;34,4)

<sup>1)</sup> Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden unter jedem Grund für den Abbruch gelistet. Somit kann die Summe der einzelnen Gründe für einen Abbruch die Gesamtanzahl an Abbrüchen übersteigen.

Abkürzungen: SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

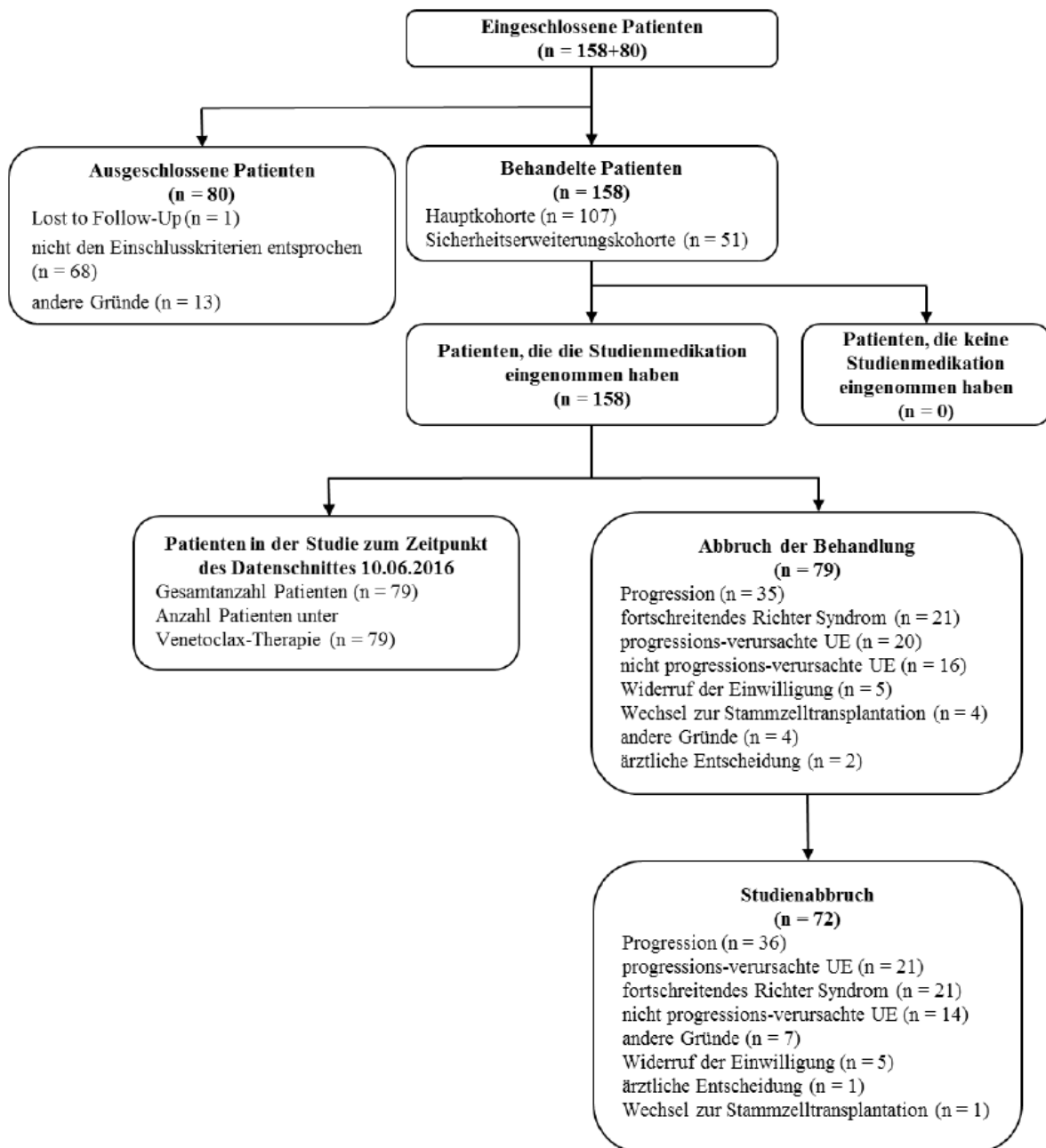


Abbildung 1: Patientenfluss der Studie M13-982

Im Rahmen des Screenings wurde für einen Patienten der Hauptkohorte fehlerhaft eine nicht von diesem Patienten entnommene Blutprobe zur Testung des 17p-Deletionsstatus an das zentrale Labor gesendet. Der entsprechende Patient wurde auf Basis dieser Blutprobe in die Studie eingeschlossen, obwohl tatsächlich keine 17p-Deletion vorlag. Da der Fehler erst nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation auffiel, wurde die Teilnahme des Patienten nicht beendet. Da sich sein Allgemeinzustand jedoch in kurzer Zeit verschlechterte, wurde die Behandlung mit Venetoclax nach 15 Tagen abgebrochen. Dieser Patient ist einer der 107 Patienten der Hauptkohorte und seine Daten sind in den im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen enthalten.

Bei Patienten, die in die Hauptkohorte eingeschlossen wurden, musste das Vorliegen der 17p-Deletion durch ein zentrales Labor bestätigt sein. Bei Patienten, die in die Sicherheitskohorte eingeschlossen wurden, musste die 17p-Deletion durch ein zentrales Labor oder durch ein lokales Labor bestätigt sein. Bei 9 Patienten der Sicherheitskohorte wurde die 17p-Deletion, die durch das lokale Labor festgestellt wurde, durch das zentrale Labor nicht festgestellt.

In die Sicherheitskohorte wurden 5 Patienten mit einer unbehandelten CLL eingeschlossen. Alle weiteren 46 Patienten der Sicherheitskohorte sowie alle Patienten der Hauptkohorte wiesen bei Einschluss in die Studie eine refraktäre oder rezidierte CLL nach mindestens einer vorherigen Therapielinie (Median: 2 Therapielinien) auf.

In Modul 4 des Herstellerdossiers wird berichtet, dass für 18 (11,4 %) der 158 eingeschlossenen Patienten ein Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung vorlag und dass dies auf 140 (88,6 %) der 158 eingeschlossenen Patienten nicht zutrifft.

Gemäß TLS-Risikokategorie, Staging nach Binet, ECOG-Status und der Tumorlast anhand der Lymphknotengröße scheinen in die Hauptkohorte trotz ähnlicher Einschlusskriterien tendenziell morbidere Patienten eingeschlossen worden zu sein. Es ist unklar, inwieweit dies durch die Charakteristika der 5 Patienten mit unbehandelter CLL erklärt werden kann, die in die Sicherheitskohorte eingeschlossen wurden. Die weiteren Charakteristika der Studienpopulation sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in M13-982 zu Baseline

Studie M13-982	Hauptkohorte (N=107)	Sicherheitskohorte (N=51)	Gesamt (N=158)
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD)	65,7 (9,9)	65,4 (10,0)	65,6 (9,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	70 (65,4) 37 (34,6)	29 (56,9) 22 (43,1)	99 (62,7) 59 (37,3)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)<sup>1)</sup></i> kaukasisch/weiß dunkelhäutig fehlende Angabe	103 (97,2) 3 (2,8) 1	49 (98,0) 1 (2,0) 1	152 (97,4) 4 (2,6) 2
<i>Region, n (%)</i> EU USA andere	79 (73,8) 17 (15,9) 11 (10,3)	20 (39,2) 18 (35,3) 13 (25,5)	99 (62,7) 35 (22,2) 24 (15,2)
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i> ja nein	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.
<i>ECOG-Status</i> 0 1 2	42 (39,3) 56 (52,3) 9 (8,4)	27 (52,9) 22 (43,1) 2 (3,9)	69 (43,7) 78 (49,4) 11 (7,0)
<i>P53-Mutation, n (%)<sup>1)</sup></i> positiv negativ unbestimmt fehlende Angabe	61 (72,6) 17 (20,2) 6 (7,1) 23	32 (76,2) 9 (21,4) 1 (2,4) 9	93 (73,8) 26 (20,6) 7 (5,6) 32

<b>Studie M13-982</b>	<b>Hauptkohorte (N=107)</b>	<b>Sicherheitskohorte (N=51)</b>	<b>Gesamt (N=158)</b>
<i>17p-Deletion (Untersucher), n (%)<sup>1)</sup></i>			
ja	72 (90,0)	44 (95,7)	116 (92,1)
nein	2 (2,5)	1 (2,2)	3 (2,4)
unbestimmt	6 (7,5)	1 (2,2)	7 (5,6)
fehlende Angabe	27	5	32
<i>17p-Deletion (zentrale Erhebung), n (%)</i>			
ja	106 (99,1)	42 (82,4)	148 (93,7)
nein	1 (0,9)	9 (17,6)	10 (6,3)
<i>IgV<sub>H</sub>-Mutation, n (%)<sup>1)</sup></i>			
positiv	8 (22,2)	5 (22,7)	13 (22,4)
negativ	28 (77,8)	17 (77,3)	45 (77,6)
fehlende Angabe	71	29	100
<i>TLS-Risikokategorie, n (%)</i>			
niedrig	19 (17,8)	17 (33,3)	36 (22,8)
mittel	43 (40,2)	17 (33,3)	60 (38,0)
hoch	45 (42,1)	17 (33,3)	62 (39,2)
<i>Gesamtlymphozytenanzahl, n (%)</i>			
≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l	55 (51,4)	24 (47,1)	79 (50,0)
< 25 x 10 <sup>9</sup> /l	52 (48,6)	27 (52,9)	79 (50,0)
<i>Staging nach Binet, n (%)</i>			
Stage A	35 (45,5)	10 (55,6)	45 (47,4)
Stage B	24 (31,2)	5 (27,8)	29 (30,5)
Stage C	18 (23,4)	3 (16,7)	21 (22,1)
fehlende Angabe	30	33	63
<i>Tumorlast anhand Lymphknotengröße, n (%)</i>			
keine Lymphknoten ≥ 5 cm	50 (46,7)	32 (62,7)	82 (51,9)
1 oder mehr Lymphknoten ≥ 5 cm	57 (53,3)	19 (37,3)	76 (48,1)
<i>Tumorlast anhand Lymphknotengröße, n (%)</i>			
keine Lymphknoten ≥ 10 cm	90 (84,1)	47 (92,2)	137 (86,7)
1 oder mehr Lymphknoten ≥ 10 cm	17 (15,9)	4 (7,8)	21 (13,3)
<i>Fludarabin-refraktär, n (%)<sup>1)</sup></i>			
ja	36 (39,1)	9 (18,0)	45 (31,7)
nein	56 (60,9)	41 (82,0)	97 (68,3)
fehlende Angabe	15	1	16
<i>LDH</i>			
≤ ULN	44 (41,1)	20 (39,2)	64 (40,5)
> ULN	63 (58,9)	31 (60,8)	94 (59,5)
<i>Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung, n (%)<sup>2)</sup></i>			
ja	k. A.	k. A.	18 (11,4)
nein	k. A.	k. A.	140 (88,6)
<i>Vorhergehende Anti-Krebsbehandlungen, n</i>			
Mittelwert (SD)	2,9 (1,9)	2,0 (1,6)	2,6 (1,9)
Median (min;max)	2,0 (1,0;10,0)	2,0 (0,0;6,0)	2,0 (0,0;10,0)

Studie M13-982	Hauptkohorte (N=107)	Sicherheitskohorte (N=51)	Gesamt (N=158)
Vorhergehender Anti-Krebsbehandlungen, n (%)			
0	0	5 (9,8)	5 (3,2)
1	29 (27,1)	20 (39,2)	49 (31,0)
2	25 (23,4)	11 (21,6)	36 (22,8)
3	21 (19,6)	6 (11,8)	27 (17,1)
4	14 (13,1)	3 (5,9)	17 (10,8)
5	7 (6,5)	4 (7,8)	11 (7,0)
6	4 (3,7)	2 (3,9)	6 (3,8)
7	3 (2,8)	0	3 (1,9)
8	3 (2,8)	0	3 (1,9)
10	1 (0,9)	0	1 (0,6)

<sup>1)</sup> Prozentangaben beziehen sich auf Patienten mit einer Angabe.

<sup>2)</sup> Daten stammen aus Modul 4 des Herstellerdossiers und wurden in den Studienunterlagen nicht identifiziert.

Abkürzungen: BCRI: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; SD: Standardabweichung; TLS: Tumorlyse-Syndrom; ULN: obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal).

### M14-032

Insgesamt wurden zum Datenschnitt 64 Patienten in die Studie M14-032 eingeschlossen, davon erhielten 43 Patienten zuletzt eine Therapie mit Ibrutinib und 21 eine Therapie mit Idelalisib. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts nehmen insgesamt 44 (68,8 %) Patienten die Studienmedikation ein, in der Kohorte der mit Ibrutinib Vorbehandelten trifft dies auf 27 (62,8 %) und in der Kohorte der mit Idelalisib Vorbehandelten auf 17 (81,0 %) Patienten zu. Tod wurde nicht als Ursache für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation oder den Abbruch der Teilnahme an der Studie angegeben. Die genannten Ursachen sind Tabelle 12 zu entnehmen. Es wurde keine Operationalisierung bezüglich progressions- oder nicht progressions-verursachter UE identifiziert. Der Patientenfluss ist Abbildung 2 zu entnehmen.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben Studie M14-032

Studie M14-032	Vorthherapie Ibrutinib (N=43)	Vorthherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) <sup>1)</sup>	16 (37,2)	4 (19,0)	20 (31,3)
nicht progressions-verursachte UE	2 (4,7)	0	2 (3,1)
progressions-verursachte UE	2 (4,7)	1 (4,8)	3 (4,7)
Krankheitsprogression	9 (20,9)	3 (14,3)	12 (18,8)
andere Gründe	2 (4,7)	2 (9,5)	4 (6,3)
fortschreitendes Richter-Syndrom	1 (2,3)	0	1 (1,6)
Wechsel zur SZT	2 (4,7)	0	2 (3,1)
Entzug der Einverständniserklärung	1 (2,3)	0	1 (1,6)
Abbruch der Teilnahme an der Studie, n (%) <sup>1)</sup>	16 (37,2)	4 (19,0)	20 (31,3)
nicht progressions-verursachte UE	2 (4,7)	0	2 (3,1)
UE <sup>2)</sup>	2 (4,7)	1 (4,8)	3 (4,7)
Krankheitsprogression	8 (18,6)	3 (14,3)	11 (17,2)
Entscheidung des Arztes	k. A.	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.	k. A.
andere Gründe	3 (7,0)	1 (4,8)	4 (6,3)
fortschreitendes Richter-Syndrom	2 (4,7)	0	2 (3,1)
Wechsel zur SZT	3 (7,0)	0	3 (4,7)
Entzug der Einverständniserklärung	1 (2,3)	0	1 (1,6)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min;max)	376 (4;544)	283 (38;494)	355 (4;544)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**

- <sup>1)</sup> Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden unter jedem Grund für den Abbruch gelistet. Somit kann die Summe der einzelnen Gründe für einen Abbruch die Gesamtanzahl an Abbrüchen übersteigen.
- <sup>2)</sup> Diese UE werden nicht spezifiziert. Falls die Daten analog zu den Daten bezüglich des Abbruchs der Einnahme der Studienmedikation berichtet werden, handelt es sich um progressions-verursachte UE.
- Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

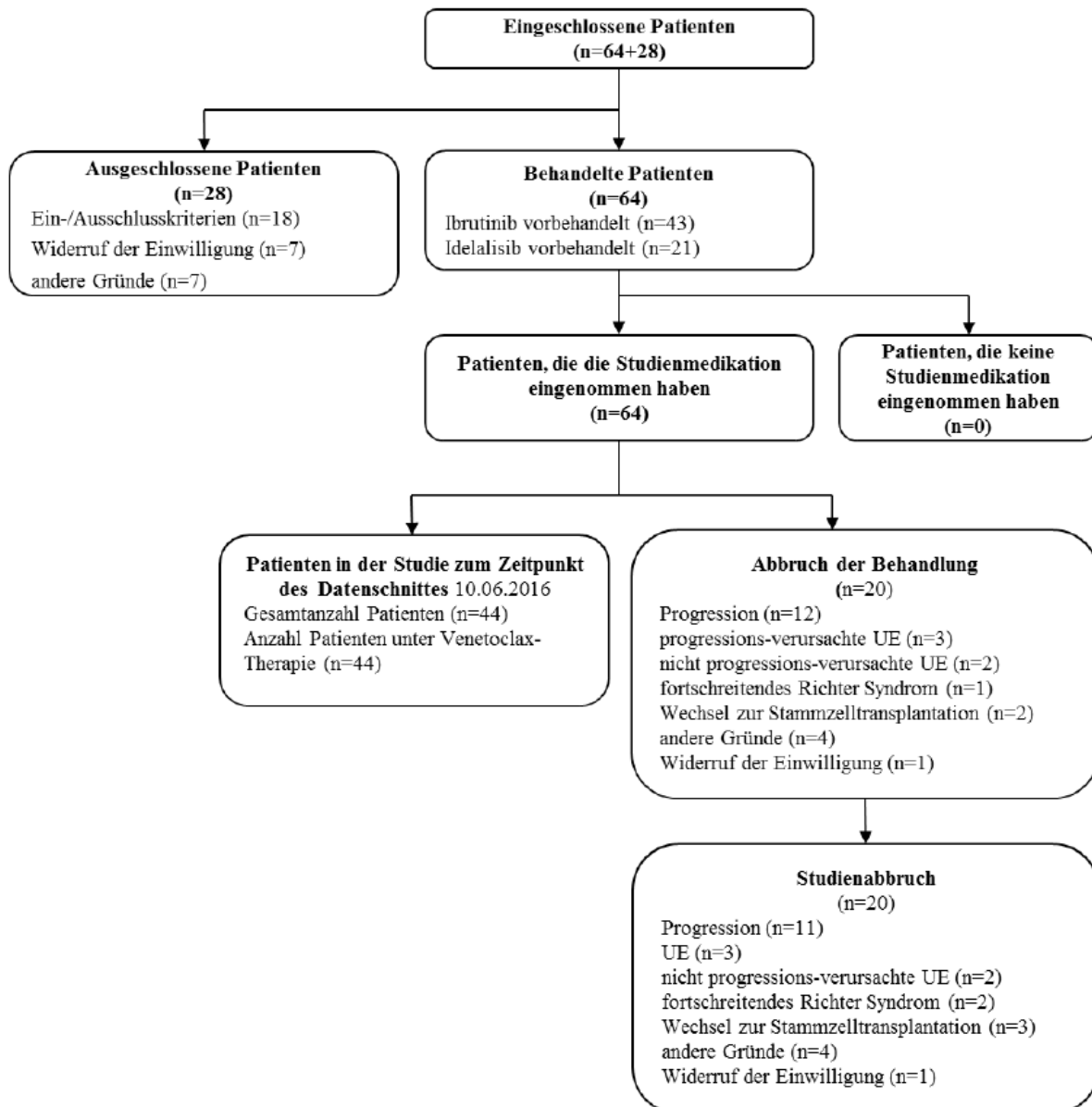


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie M14-032

Patienten der Studie M14-032 mussten gemäß Einschlusskriterium eine refraktäre bzw. rezidierte Erkrankung nach einer Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib aufweisen. Es ist unklar, ob alle Patienten vor Einschluss in die Studie auch eine Chemoimmuntherapie erhalten haben.

In Modul 4 des Herstellerdossiers wird berichtet, dass 23 der 64 eingeschlossenen Patienten eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufwiesen und dass 32 der 64 eingeschlossenen Patienten



weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufwiesen. Für 9 der 64 eingeschlossenen Patienten wurden keine diesbezüglichen Informationen vorgelegt.

Gemäß TLS-Risikokategorie, ECOG-Status und der Tumorlast anhand der Lymphknotengröße scheinen in die Kohorte der mit Idelalisib Vorbehandelten trotz ähnlicher Einschlusskriterien tendenziell morbidere Patienten eingeschlossen worden zu sein. Die weiteren Charakteristika der Studienpopulation sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation in M14-032 zu Baseline

Studie M14-032	Vortherapie Ibrutinib (N=43)	Vortherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min;max)	65,7 (8,74) 66,0 (48,0;80,0)	68,0 (7,26) 68,0 (56,0;85,0)	66,4 (8,31) 67,0 (48,0;85,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	33 (76,7) 10 (23,3)	15 (71,4) 6 (28,6)	48 (75,0) 16 (25,0)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß farbig asiatisch	40 (93,0) 2 (4,7) 1 (2,3)	19 (90,5) 2 (9,5) 0	59 (92,2) 4 (6,3) 1 (1,6)
<i>Region, n (%)</i> EU USA andere	0 43 (100) 0	0 21 (100) 0	0 64 (100) 0
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i> ja nein	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.
<i>ECOG-Status</i> 0 1 2	13 (30,2) 27 (62,8) 3 (7,0)	5 (23,8) 14 (66,7) 2 (9,5)	18 (28,1) 41 (64,1) 5 (7,8)
<i>P53-Mutation, n (%)<sup>1)</sup></i> positiv negativ unbestimmt fehlende Angabe	15 (36,6) 20 (48,8) 6 (14,6) 2	1 (5,0) 18 (90,0) 1 (5,0) 1	16 (26,2) 38 (62,3) 7 (11,5) 3
<i>17p-Deletion (Untersucher), n (%)</i> ja nein unbestimmt	21 (48,8) 20 (46,5) 2 (4,7)	2 (9,5) 18 (85,7) 1 (4,8)	23 (35,9) 38 (59,4) 3 (4,7)
<i>TP53-Mutation / 17p-Deletion, n (%)<sup>1) 2)</sup></i> • Patienten, die eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufweisen • Patienten, die weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufweisen • fehlende Angabe	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	23 (41,8) 32 (58,2) 9
<i>IgV<sub>H</sub>-Mutation, n (%)<sup>1)</sup></i> positiv negativ fehlende Angabe	4 (13,8) 25 (86,2) 14	2 (15,4) 11 (84,6) 8	6 (14,3) 36 (85,7) 22

<b>Studie M14-032</b>	<b>Vortherapie Ibrutinib (N=43)</b>	<b>Vortherapie Idelalisib (N=21)</b>	<b>Gesamt (N=64)</b>
<i>TLS-Risikokategorie, n (%)</i>			
niedrig	15 (34,9)	5 (23,8)	20 (31,3)
mittel	11 (25,6)	9 (42,9)	20 (31,3)
hoch	17 (39,5)	7 (33,3)	24 (37,5)
<i>Gesamtlymphozytenanzahl, n (%)</i>			
≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l	17 (39,5)	7 (33,3)	24 (37,5)
< 25 x 10 <sup>9</sup> /l	26 (60,5)	14 (66,7)	40 (62,5)
<i>Staging nach Binet, n (%)</i>			
Stage A	0	2 (33,3)	2 (28,6)
Stage B	0	4 (66,7)	4 (57,1)
Stage C	1 (100)	0	1 (14,3)
fehlende Angabe	43	15	57
<i>Tumorlast anhand Lymphknotengröße, n (%)</i>			
keine Lymphknoten ≥ 5 cm	28 (65,1)	10 (47,6)	38 (59,4)
1 oder mehr Lymphknoten ≥ 5 cm	15 (34,9)	11 (52,4)	26 (40,6)
<i>Tumorlast anhand Lymphknotengröße, n (%)</i>			
keine Lymphknoten ≥ 10 cm	36 (83,7)	16 (76,2)	52 (81,3)
1 oder mehr Lymphknoten ≥ 10 cm	7 (16,3)	5 (23,8)	12 (18,8)
<i>Fludarabin-refraktär, n (%)<sup>1)</sup></i>			
ja	k. A.	k. A.	9 (22,5)
nein	k. A.	k. A.	31 (77,5)
fehlende Angabe	k. A.	k. A.	24
<i>LDH</i>			
≤ ULN	15 (34,9)	7 (33,3)	22 (34,4)
> ULN	28 (65,1)	14 (66,7)	42 (65,6)
<i>Vorhergehende Anti-Krebsbehandlungen, n</i>			
Mittelwert (SD)	4,7 (2,7)	4,0 (3,14)	4,5 (2,85)
Median (min;max)	4,0 (1,0;12,0)	3,0 (1,0;11,0)	4,0 (1,0;12,0)
<i>Vorhergehender Anti-Krebsbehandlungen, n (%)</i>			
0	0	0	0
1	2 (4,7)	4 (19,0)	6 (9,4)
2	8 (18,6)	6 (28,6)	14 (21,9)
3	10 (23,3)	1 (4,8)	11 (17,2)
4	12 (27,9)	3 (14,3)	15 (23,4)
5	6 (14,0)	2 (9,5)	8 (12,5)
≥ 6	5 (11,6)	5 (23,8)	10 (15,6)
<i>Bestes Ansprechen auf Ibrutinib, n (%)<sup>1)</sup></i>			
komplettes Ansprechen	0	0	0
partielleres Ansprechen	22 (53,7)	1 (20,0)	23 (50,0)
stabile Erkrankung	11 (26,8)	2 (40,0)	13 (28,3)
minimales Ansprechen	0	0	0
Progression	6 (14,6)	2 (40,0)	8 (17,4)
kein Ansprechen	1 (2,4)	0	1 (2,2)
unbekannt	1 (2,4)	0	1 (2,2)
fehlende Angabe	2	16	18

Studie M14-032	Vortherapie Ibrutinib (N=43)	Vortherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
<i>Bestes Ansprechen auf Idelalisib, n (%)<sup>1)</sup></i>			
komplettes Ansprechen	0	1 (5,6)	1 (4,5)
partielles Ansprechen	1 (25,0)	8 (44,4)	9 (40,9)
stabile Erkrankung	2 (50,0)	3 (16,7)	5 (22,7)
minimales Ansprechen	0	0	0
Progression	0	5 (27,8)	5 (22,7)
kein Ansprechen	1 (25,0)	0	1 (4,5)
unbekannt	0	1 (5,6)	1 (4,5)
fehlende Angabe	39	3	42

<sup>1)</sup> Prozentangaben beziehen sich auf Patienten mit einer Angabe.

<sup>2)</sup> Daten stammen aus Modul 4 des Herstellerdossiers und wurden in den Studienunterlagen nicht identifiziert.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; SD: Standardabweichung; TLS: Tumorlyse-Syndrom; ULN: obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal).

## 2.6.2 Mortalität

In Studie M13-982 betrug das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 24 Monaten für die Gesamtpopulation 71,6 % (95%-KI: 62,8;78,7). Weitere Ergebnisse sind Tabelle 14, die Kaplan-Meier-Kurve ist Abbildung 3 zu entnehmen.

Tabelle 14: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie M13-982

Studie M13-982	Haupt- kohorte (N=107)	Sicherheits- kohorte (N=51)	Gesamt (N=158)
Todesfälle zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 10.06.2016, n (%)	34 (31,8)	6 (11,8)	40 (25,3)
Gesamtüberleben nach 18 Monaten, % (95%-KI)	79,0 (69,8;85,6)	88,2 (75,7;94,5)	81,5 (74,3;86,8)
Gesamtüberleben nach 24 Monaten, % (95%-KI)	69,3 (59,5;77,2)	k. A.	71,6 (62,8;78,7)
Gesamtüberleben in Monaten, Median (95%-KI)	- (28,8;-) <sup>1)</sup>	- (-;-) <sup>1)</sup>	- (28,8;-) <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall.

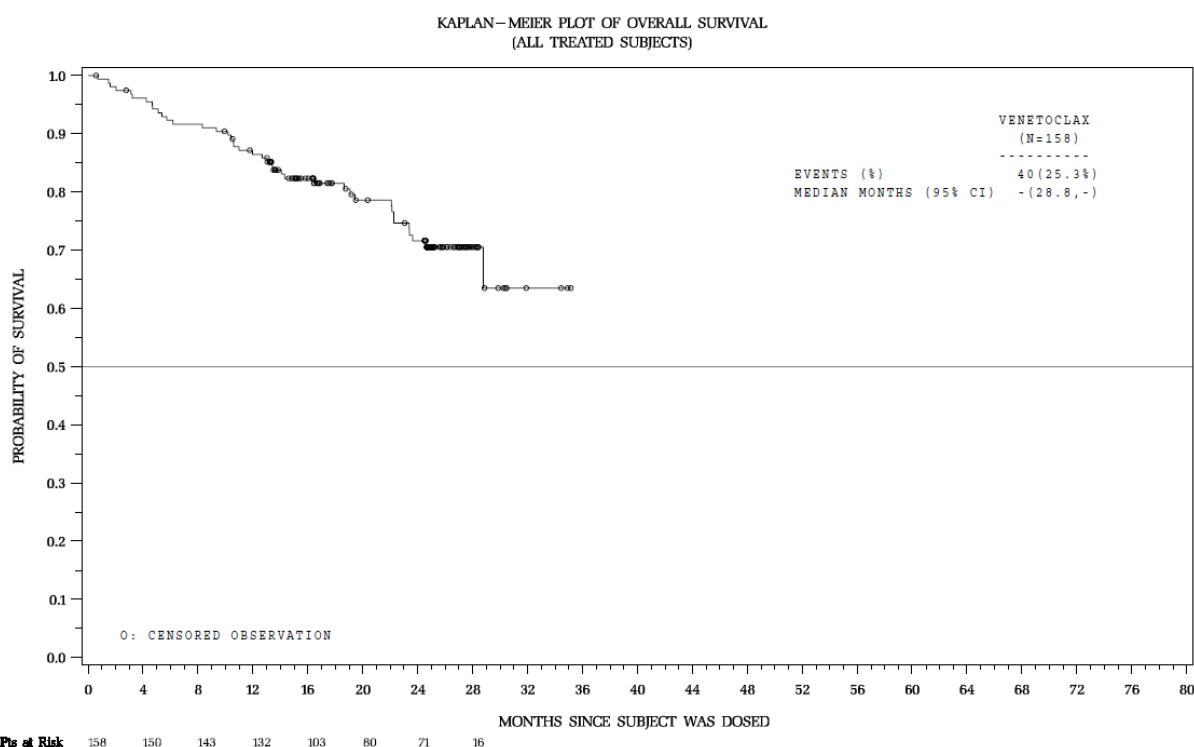


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für die Gesamtkohorte in Studie M13-982

In Studie M14-032 betrug das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 12 Monaten für die Gesamtpopulation 90,2 % (95%-KI: 79,3;95,5). Weitere Ergebnisse sind Tabelle 15, die Kaplan-Meier-Kurve ist Abbildung 4 zu entnehmen.

Tabelle 15: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie M14-032

Studie M14-032	Vortherapie Ibrutinib (N=43)	Vortherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
Todesfälle zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 10.06.2016, <i>n</i> (%)	5 (11,6)	1 (4,8)	6 (9,4)
Gesamtüberleben nach 12 Monaten, % (95%-KI)	88,1 (73,6;94,9)	95,2 (70,7;99,3)	90,2 (79,3;95,5)
Gesamtüberleben in Monaten, <i>Median</i> (95%-KI)	- (-;-) <sup>1)</sup>	- (-;-) <sup>1)</sup>	- (-;-) <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

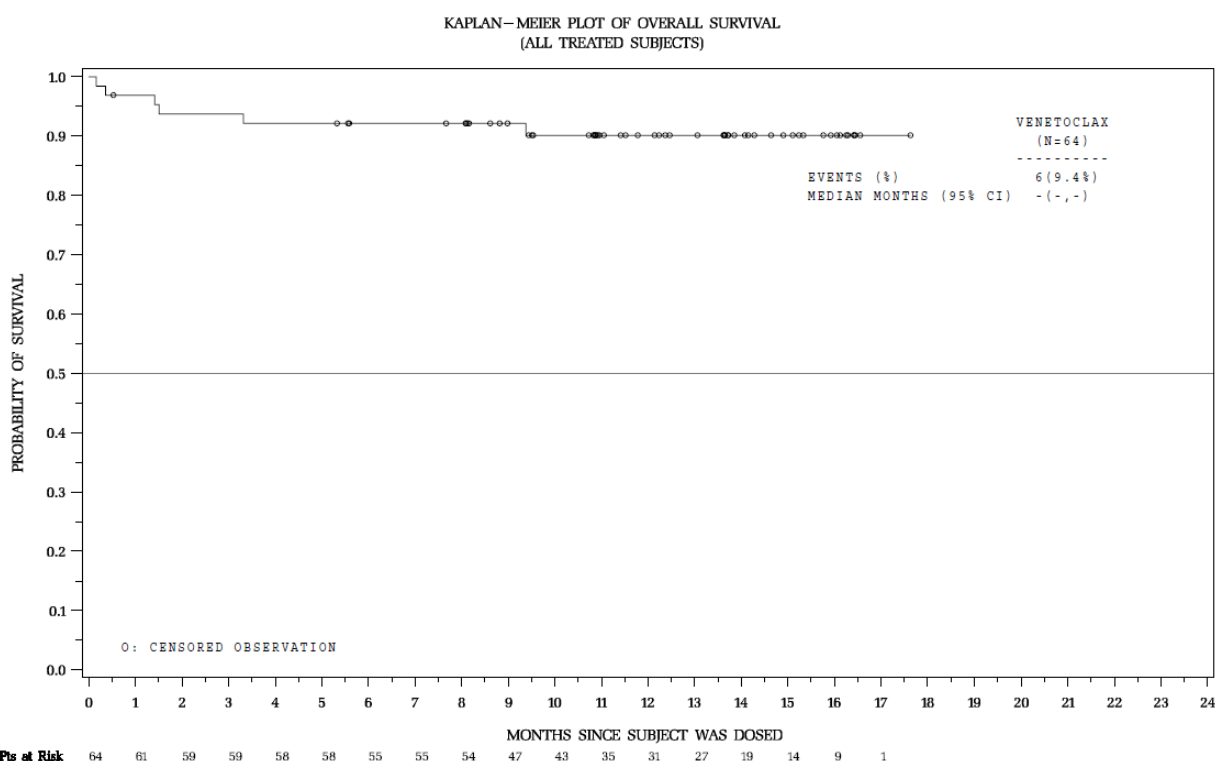


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für die Gesamtkohorte in Studie M14-032

### 2.6.3 Morbidität

#### Gesamtansprechen

In Studie M13-982 wurde zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts das Gesamtansprechen anhand der ersten 70 Patienten, die die Untersuchung nach 36 Wochen abgeschlossen oder zuvor einen Progress erlitten haben, von einem unabhängigen Bewertungsgremium (IRC) bewertet. Von diesen 70 Patienten erzielten 54 ein Ansprechen, was einer Ansprechrates von 77,1 % (95%-KI: 65,6;86,3) entspricht. Die Ansprechrates aller 107 in die Hauptkohorte eingeschlossenen Patienten beträgt 79,4 % (95%-KI: 70,5;86,6). Die Ergebnisse sind Tabelle 16 zu entnehmen. Das Gesamtansprechen für die Sicherheitskohorte und die Gesamtpopulation der Studie werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da für die Sicherheitskohorte keine durch ein IRC ermittelten Ergebnisse vorliegen.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt ORR in der Studie M13-982

Studie M13-982	Population zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts <sup>1)</sup> (N=70)	Hauptkohorte (N=107) <sup>1)</sup>
Ansprechen, Anzahl Patienten	54	85
Ansprechrates, % (95%-KI <sup>2)</sup> p-Wert <sup>3)</sup>	77,1 (65,6;86,3) <0,001	79,4 (70,5;86,6) -

<sup>1)</sup> Das Ansprechen wurde durch das IRC bewertet.

<sup>2)</sup> Das 95%-KI stammt aus der exakten binomialen Verteilung.

<sup>3)</sup> Der p-Wert stammt aus der exakten binomialen Verteilung des Vergleichs zwischen der Gesamtansprechrates von Venetoclax mit einer historischen Kontrollrates von 40 %.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

In Studie M14-032 wurde bei 43 Patienten ein Ansprechen erzielt, dies entspricht einer Gesamtansprechrate von 67,2 % (95%-KI: 54,3;78,4). Weitere Ergebnisse sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt ORR in der Studie M14-032

StudieM14-032	Vortherapie Ibrutinib <sup>1)</sup> (N=43)	Vortherapie Idelalisib <sup>1)</sup> (N=21)	Gesamt <sup>1)</sup> (N=64)
Ansprechen, Anzahl Patienten	30	13	43
Ansprechrate, % (95%-KI <sup>2)</sup> )	69,8 (53,9;82,8)	61,9 (38,4;81,9)	67,2 (54,3;78,4)

<sup>1)</sup> Das Ansprechen wurde durch das IRC bewertet.

<sup>2)</sup> Das 95%-KI stammt aus der exakten binomialen Verteilung.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall.

## EQ-5D-VAS

Gemäß den vorgelegten Daten ist zu vermuten, dass die durchschnittliche Veränderung zu Baseline die Differenz zwischen dem Mittelwert bei Visite und dem Mittelwert bei Baseline derjenigen Patienten, die bei der entsprechenden Visite berücksichtigt wurden, darstellt. Diese Differenz ist nicht gleichzusetzen mit Ergebnissen einer Responderanalyse, die nicht durchgeführt wurde.

In Studie M13-982 liegt die Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten nur für Baseline bei über 70 % (Baselinewert: 91 %). Bei allen weiteren Messzeitpunkten fiel die Quote unter 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Gesamtkohorte bei Baseline sowie in den Wochen 12, 24, 36, 60 und 72 bei über 70 %. Ergebnisse für Erhebungszeitpunkte, zu denen geringere Rücklaufquoten erreicht wurden, werden nicht dargestellt.

Die durchschnittliche Veränderung zu Baseline beträgt in der Gesamtpopulation je nach Erhebungszeitpunkt zwischen 6,9 und 9,7 Punkten. Diese durchschnittliche Veränderung liegt unterhalb der als relevant erachteten Schwelle von 10 Punkten (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS in der Studie M13-982

Studie M13-982	Haupt- kohorte (N=107)		Sicherheits- kohorte (N=51)		Gesamt (N=158)	
	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)
Baseline <sup>1)</sup>	65,4 (k. A.) 96 (89,7)	-	73,2 (k. A.) 47 (92,2)	-	67,9 (k. A.) 143 (90,5)	-
Woche 12	73,6 (k. A.) 83 (77,6)	9,0 (4,8;13,2)	78,4 (k. A.) 37 (72,5)	2,0 (-4,0;8,0)	75,1 (k. A.) 120 (75,9)	6,9 (3,4;10,3)
Woche 24	74,0 (k. A.) 76 (71,0)	7,2 (1,7;12,7)	82,4 (k. A.) 32 (62,7)	6,0 (-0,6;12,5)	76,5 (k. A.) 108 (68,4)	6,9 (2,6;11,1)
Woche 36	76,0 (k. A.) 70 (65,4)	9,1 (4,8;13,4)	80,0 (k. A.) 34 (66,7)	3,1 (-5,6;11,8)	7,3 (k. A.) 104 (65,8)	7,1 (3,1;11,1)
Woche 60	77,0 (k. A.) 63 (58,9)	10,2 (4,7;15,7)	80,8 (k. A.) 23 (45,1)	8,2 (-0,5;16,8)	78,0 (k. A.) 86 (54,4)	9,6 (5,1;14,2)
Woche 72	77,1 (k. A.) 54 (50,5)	9,2 (3,0;15,5)	83,6 (k. A.) 14 (27,5)	11,5 (5,7;17,3)	78,5 (k. A.) 68 (43,0)	9,7 (4,6;14,7)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**

<sup>1)</sup> Eigene Berechnung; Verhältnis von Anzahl an Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, zu Anzahl an Patienten je Kohorte bei Studienbeginn.

<sup>2)</sup> Als Baselinewert wird der letzte nicht-fehlende Wert verwendet, der vor Verabreichung der ersten Dosis erhoben wurde.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

In Studie M14-032 liegt die Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten nur für Baseline bei über 70 % (Baselinewert: 89 %). Bei allen weiteren Messzeitpunkten fiel die Quote unter 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Gesamtkohorte bei Baseline sowie in den Wochen 36 und 48 bei über 70 %. Ergebnisse für Erhebungszeitpunkte, zu denen geringere Rücklaufquoten erreicht wurden, werden nicht dargestellt.

Die durchschnittliche Veränderung zu Baseline beträgt in der Gesamtpopulation für Woche 36 13,1 Punkte und für Woche 48 11,3 Punkte. Diese durchschnittlichen Veränderungen liegen oberhalb der als relevant erachteten Schwelle von 10 Punkten (siehe Tabelle 19)

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS in der Studie M14-032

Studie M14-032	Vortherapie Ibrutinib (N=43)		Vortherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)
Baseline <sup>1)</sup>	64,7 (24,1) 38 (88,4)	-	68,9 (23,2) 19 (90,5)	-	66,1 (23,7) 57 (89,1)	-
Woche 36	79,3 (17,6) 29 (67,4)	11,6 (4,1;19,1)	83,2 (11,2) 14 (66,7)	16,1 (2,3;29,9)	80,6 (15,8) 43 (67,2)	13,1 (6,6;19,5)
Woche 48	81,0 (15,3) 25 (58,1)	2,9 (5,2;20,6)	83,8 (15,8) 8 (38,1)	6,4 (-6,3;19,0)	81,6 (15,2) 33 (51,6)	11,3 (5,0;17,6)

<sup>1)</sup> Eigene Berechnung; Verhältnis von Anzahl an Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, zu Anzahl an Patienten je Kohorte bei Studienbeginn.

<sup>2)</sup> Als Baselinewert wird der letzte nicht-fehlende Wert verwendet, der vor Verabreichung der ersten Dosis erhoben wurde.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## MDASI

Gemäß den vorgelegten Daten ist zu vermuten, dass die durchschnittliche Veränderung zu Baseline die Differenz zwischen dem Mittelwert bei Visite und dem Mittelwert bei Baseline derjenigen Patienten, die bei der entsprechenden Visite berücksichtigt wurden, darstellt. Diese Differenz ist nicht gleichzusetzen mit Ergebnissen einer Responderanalyse, die nicht durchgeführt wurde.

Bezogen auf alle behandelten Patienten liegt die Rücklaufquote für Baseline (92 %), Woche 12 und Woche 24 bei über 70 %. Bei allen weiteren Messzeitpunkten fiel die Quote unter 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Gesamtkohorte für Baseline sowie in den Wochen 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84 bei über 70 %. Die Angaben gelten sowohl für die Skala „Schwere der Symptome“ als auch für die Skala „Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben“. Ergebnisse für Erhebungszeitpunkte, zu denen geringere Rücklaufquoten erreicht wurden, werden nicht dargestellt.

Die durchschnittliche Veränderung zu Baseline bezüglich der Schwere der Symptome beträgt für die Gesamtpopulation je nach Visite -0,3 oder -0,4 Punkte. Dies entspricht einer Verringerung der

Schwere der Symptome. Die durchschnittliche Veränderung liegt allerdings jeweils unterhalb der klinischen Relevanzschwelle für Veränderungen innerhalb einer Population von 0,98 Punkten.

Die durchschnittliche Veränderung zu Baseline bezüglich des Ausmaßes der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben beträgt für die Gesamtpopulation je nach Visite zwischen -0,6 und -0,9 Punkten. Für diese Skala wurde keine Relevanzschwelle identifiziert. Somit ist unklar, ob die Höhe der Veränderung als klinisch relevant anzusehen ist. Weitere Ergebnisse sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt MDASI in der Studie M13-982

Studie M13-982	Haupt- kohorte (N=107)		Sicherheits- kohorte (N=51)		Gesamt (N=158)	
	MW (SD) n (% <sup>1</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2</sup> MW (95%-KI)
<b>Schwere der Symptome</b>						
Baseline <sup>1</sup>	1,6 (k. A.) 97 (90,7)	-	1,4 (k. A.) 49 (96,1)	-	1,5 (k. A.) 146 (92,4)	-
Woche 12	1,2 (k. A.) 85 (79,4)	-0,4 (-0,7;-0,2)	1,0 (k. A.) 36 (70,6)	-0,4 (-0,8;0,0)	1,1 (k. A.) 121 (76,6)	-0,4 (-0,6;-0,2)
Woche 24	1,3 (k. A.) 79 (73,8)	-0,2 (-0,5;0,2)	1,0 (k. A.) 34 (66,7)	-0,4 (-0,9;0,0)	1,2 (k. A.) 113 (71,5)	-0,3 (-0,5;0,0)
Woche 36	1,1 (k. A.) 72 (67,3)	-0,4 (-0,7;-0,1)	1,1 (k. A.) 34 (66,7)	-0,3 (-0,9;0,3)	1,1 (k. A.) 106 (67,1)	-0,4 (-0,6;-0,1)
Woche 48	1,3 (k. A.) 66 (61,7)	-0,3 (-0,6;0,1)	0,9 (k. A.) 31 (60,8)	-0,4 (-0,7;-0,1)	1,2 (k. A.) 97 (61,4)	-0,3 (-0,5;-0,1)
Woche 60	1,3 (k. A.) 65 (60,7)	-0,4 (-0,7;-0,0)	1,1 (k. A.) 25 (49,0)	-0,5 (-1,1;0,0)	1,2 (k. A.) 90 (57,0)	-0,4 (-0,7;-0,1)
Woche 72	1,2 (k. A.) 56 (52,3)	-0,4 (-0,8;-0,0)	1,2 (k. A.) 14 (27,5)	-0,2 (-0,8;0,5)	1,2 (k. A.) 70 (44,3)	-0,4 (-0,7;-0,1)
Woche 84	1,2 (k. A.) 55 (51,4)	-0,4 (-0,7;-0,1)	- <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>	1,2 (k. A.) 58 (36,7)	-0,4 (-0,7;-0,1)
<b>Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben</b>						
Baseline <sup>1</sup>	2,1 (k. A.) 96 (89,7)	-	1,8 (k. A.) 49 (96,1)	-	2,0 (k. A.) 145 (91,8)	-
Woche 12	1,3 (k. A.) 83 (77,6)	-0,8 (-1,3;-0,3)	1,2 36 (70,6)	-0,6 (-1,4;0,1)	1,2 (k. A.) 119 (75,3)	-0,8 (-1,2;-0,4)
Woche 24	1,5 (k. A.) 79 (73,8)	-0,5 (-1,0;0,0)	1,3 33 (64,7)	-0,7 (-1,7;0,3)	1,4 (k. A.) 112 (70,9)	-0,6 (-1,0;-0,1)
Woche 36	1,2 (k. A.) 70 (65,4)	-0,9 (-1,4;-0,4)	1,3 33 (64,7)	-0,6 (-1,5;0,4)	1,2 (k. A.) 103 (65,2)	-0,8 (-1,3;-0,3)
Woche 48	1,5 (k. A.) 69 (64,5)	-0,7 (-1,2;-0,1)	0,6 31 (60,8)	-1,0 (-1,8;-0,3)	1,2 (k. A.) 100 (63,3)	-0,8 (-1,2;-0,3)
Woche 60	1,3 (k. A.) 66 (61,7)	-0,9 (-1,4;-0,4)	1,2 25 (49,0)	-0,9 (-1,8;0,0)	1,3 (k. A.) 91 (57,6)	-0,9 (-1,3;-0,4)
Woche 72	1,5 (k. A.) 57 (53,3)	-0,7 (-1,4;-0,1)	0,7 14 (27,5)	-0,8 (-1,6;0,1)	1,3 (k. A.) 71 (44,9)	-0,7 (-1,3;-0,2)



Studie M13-982	Haupt- kohorte (N=107)		Sicherheits- kohorte (N=51)		Gesamt (N=158)	
	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)
Woche 84	1,3 (k. A.) 55 (51,4)	-0,9 (-1,5;-0,3)	.. <sup>3)</sup>	.. <sup>3)</sup>	1,3 (k. A.) 58 (36,7)	-0,9 (-1,5;-0,3)

<sup>1)</sup> Eigene Berechnung; Verhältnis von Anzahl an Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, zu Anzahl an Patienten je Kohorte bei Studienbeginn.

<sup>2)</sup> Als Baselinewert wird der letzte nicht-fehlende Wert verwendet, der vor Verabreichung der ersten Dosis erhoben wurde.

<sup>3)</sup> Daten wurden zu jedem Zeitpunkt analysiert, zu dem mehr als 5 Patientinnen oder Patienten untersucht wurden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## 2.6.4 Lebensqualität

### EORTC QLQ-C30

Gemäß den vorgelegten Daten ist zu vermuten, dass die durchschnittliche Veränderung zu Baseline die Differenz zwischen dem Mittelwert bei Visite und dem Mittelwert bei Baseline derjenigen Patienten darstellt, die bei der entsprechenden Visite berücksichtigt wurden. Diese Differenz ist nicht gleichzusetzen mit Ergebnissen einer Responderanalyse, die nicht durchgeführt wurde.

Ergebnisse der im statistischen Analyseplan geplanten Analyse mit wiederholten Messungen („repeated measures analysis“) wurden in den Dokumenten zum Datenschnitt nicht identifiziert.

In der Studie M13-982 liegt die Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten für die Skalen „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Körperfunktionalität“, „Rollenfunktionalität“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Durchfall und Erbrechen“ sowie „Übelkeit und Erbrechen“ bei Baseline sowie in Woche 12 bei über 70 %. Für die Skalen „emotionale Funktionalität“, „kognitive Funktionalität“, „soziale Funktionalität“, „Schmerz“, „Obstipation“, „finanzielle Schwierigkeiten“ und „Fatigue“ wird zusätzlich in Woche 24 eine Rücklaufquote von mindestens 70 % erreicht. Bei allen weiteren Messzeitpunkten fiel die Quote unter 70 %. Zu Baseline liegt die Rücklaufquote je nach Skala zwischen 87 und 91 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Gesamtkohorte für die Skala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ bei Baseline sowie in den Wochen 12, 24, 36, 60 und 72 bei über 70 %. Für die Skalen bzw. Einzelsymptome „Körperfunktionalität“, „Rollenfunktionalität“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Appetitlosigkeit“ lag die Rücklaufquote zusätzlich in Woche 48 bei mindestens 70 % und für die Skalen bzw. Einzelsymptome „emotionale Funktionalität“, „kognitive Funktionalität“, „soziale Funktionalität“, „Schmerz“, „Fatigue“, „Obstipation“, „Diarrhö“ und „finanzielle Beeinträchtigungen“ lag sie zusätzlich in den Wochen 48 und 84 bei mindestens 70 %.

Ergebnisse zu relevanten Messzeitpunkten der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ sind Tabelle 21 zu entnehmen und Ergebnisse zu relevanten Messzeitpunkten der anderen Skalen sind Tabelle 29 im Anhang zu entnehmen.

An dieser Stelle werden Ergebnisse für Skalen erläutert, sofern die durchschnittliche Veränderung zwischen Baseline und einem relevanten Messzeitpunkt in der Gesamtkohorte die in Abschnitt 2.5.3 genannte Relevanzschwelle von 10 Punkten überschreitet.

Für die Skalen „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ und „Rollenfunktion“ sowie die Symptomskala „Fatigue“ wurde für die Gesamtkohorte in den Wochen 60 und 72 eine durchschnittliche Verbesserung zu Baseline von über 10 Punkten gemessen. Für die Skala „soziale Funktion“ wurde eine solche Verbesserung für die Wochen 24, 36, 48, 60, 72 und 84 gemessen. Für das Einzelsymptom „Dyspnoe“ wurde eine solche Verbesserung in Woche 12 und in Woche 72 gemessen. Für alle weiteren Funktionsskalen, Symptomskalen und Einzelsymptome wurden zu relevanten Messzeitpunkten keine durchschnittlichen Veränderungen zwischen Baseline und Messzeitpunkt von mehr als 10 Punkten gemessen.

*Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Skala: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) in der Studie M13-982*

Studie M13-982	Haupt- kohorte (N=107)		Sicherheits- kohorte (N=51)		Gesamt (N=158)	
	MW (SD) n (% <sup>1</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2</sup> MW (95%-KI)
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>						
Baseline <sup>1</sup>	57,1 (k. A.) 89 (83,2)	-	65,6 (k. A.) 49 (96,1)	-	60,1 (k. A.) 138 (87,3)	-
Woche 12	65,9 (k. A.) 75 (70,1)	8,7 (3,3;14,1)	73,8 (k. A.) 36 (70,6)	6,9 (-1,8;15,7)	68,5 (k. A.) 111 (70,3)	8,1 (3,6;12,6)
Woche 24	67,9 (k. A.) 73 (68,2)	9,4 (3,3;15,5)	73,8 (k. A.) 34 (66,7)	7,1 (-1,3;15,5)	69,8 (k. A.) 107 (67,7)	8,6 (3,8;13,5)
Woche 36	71,7 (k. A.) 66 (61,7)	11,6 (6,0;17,2)	72,7 (k. A.) 36 (70,6)	5,8 (-5,1;16,6)	72,1 (k. A.) 102 (64,6)	9,6 (4,4;14,7)
Woche 60	72,5 (k. A.) 61 (57,0)	14,3 (8,3;20,4)	75,3 (k. A.) 26 (51,0)	10,3 (1,9;18,6)	73,4 (k. A.) 87 (55,1)	13,1 (8,3;18,0)
Woche 72	70,8 (k. A.) 52 (48,6)	12,8 (6,3;19,3)	76,0 (k. A.) 16 (31,4)	9,9 (2,1;17,7)	72,1 (k. A.) 68 (43,0)	12,1 (6,9;17,3)

<sup>1</sup>) Eigene Berechnung; Verhältnis von Anzahl an Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, zu Anzahl an Patienten je Kohorte bei Studienbeginn.

<sup>2</sup>) Als Baselinewert wird der letzte nicht-fehlende Wert verwendet, der vor Verabreichung der ersten Dosis erhoben wurde.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

In der Studie M14-032 liegt die Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten für alle Skalen bei Baseline bei über 70 % (Baselinewert: jeweils 89 %). Bei allen weiteren Messzeitpunkten fiel die Quote unter 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Gesamtkohorte für alle Skalen bei Baseline sowie in den Wochen 36, 48 und 60 bei über 70 %.

Ergebnisse zu relevanten Messzeitpunkten der Skala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ sind Tabelle 22 zu entnehmen und Ergebnisse zu relevanten Messzeitpunkten der anderen Skalen sind Tabelle 29 im Anhang zu entnehmen.

Für die Skala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ sowie die Einzelsymptome „Schlaflosigkeit“ und „Appetitlosigkeit“ wurde für die Gesamtkohorte in Woche 36 eine durchschnittliche Verbesserung zu Baseline von über 10 Punkten gemessen. Für die Skala „Rollenfunktion“ sowie die Symptomskalen „Fatigue“ und „Schmerz“ wurde eine solche Verbesserung in Woche 36 und in Woche 48 gemessen. Für die Skala „soziale Funktion“ wurde eine solche Verbesserung für die

Wochen 36 und 60 gemessen. Für alle weiteren Funktionsskalen, Symptomskalen und Einzelsymptome wurden zu relevanten Messzeitpunkten keine durchschnittlichen Veränderungen zwischen Baseline und Messzeitpunkt von mehr als 10 Punkten gemessen.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Skala: Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität) in der Studie M14-032

Studie M14-032	Vortherapie Ibrutinib (N=43)		Vortherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>1)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>2)</sup> MW (95%-KI)
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>						
Baseline <sup>1)</sup>	56,4 (28,5) 38 (88,4)	-	63,2 (26,0) 19 (90,5)	-	58,6 (27,6) 57 (89,1)	-
Woche 36	71,3 (29,2) 29 (67,4)	12,9 (1,5;24,3)	73,8 (21,4) 14 (66,7)	11,3 (-4,8;27,4)	72,1 (26,7) 43 (67,2)	12,4 (3,5;21,3)
Woche 48	70,2 (22,3) 26 (60,5)	8,7 (-1,3;18,6)	73,8 (20,7) 7 (33,3)	0,0 (-19,4;19,4)	71,0 (21,7) 33 (51,6)	6,8 (-1,7;15,3)
Woche 60	70,3 (23,2) 16 (37,2)	11,5 (-3,0;25,9)	- <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>	71,5 (23,0) 19 (29,7)	8,8 (-3,7;21,3)

<sup>1)</sup> Eigene Berechnung; Verhältnis von Anzahl an Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, zu Anzahl an Patienten je Kohorte bei Studienbeginn.

<sup>2)</sup> Als Baselinewert wird der letzte nicht-fehlende Wert verwendet, der vor Verabreichung der ersten Dosis erhoben wurde.

<sup>3)</sup> Daten wurden zu jedem Zeitpunkt analysiert, zu dem mehr als 5 Patientinnen oder Patienten untersucht wurden.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

## 2.6.5 Subgruppenanalysen

Ergebnisse zu Subgruppen wurden vorgelegt, es wurden diesbezüglich allerdings keine statistischen Tests durchgeführt. Für einzelne Zeitpunkte und Skalen des EORTC QLQ-C30 wurden bezüglich der Subgruppen zu Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere (erhoben mittels ECOG Performance Status) nicht überlappende Konfidenzintervalle registriert. Diese Unterschiede stellen allerdings keine unerwarteten Effekte dar.

## 2.6.6 Sicherheit

In Tabelle 23 sind die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE) in den Studien M13-982 sowie M14-032 zusammengefasst. Nahezu alle Patienten erlitten bis zum Datenschnitt mindestens ein UE, 75,3 % (M13-982) bzw. 82,8 % (M14-032) erlitten mindestens ein UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$ . In beiden Studien erlitten mehr als 50 % der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). Innerhalb der Studie M13-982 (mediane Behandlungssauer: 16,7 Monate) erlitten Patienten der Hauptkohorte (mediane Behandlungsdauer: 21,7 Monate) jeweils zu einem höheren Prozentsatz UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$ , SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sowie UE, die zum Tod führten, als Patienten der Sicherheitskohorte (mediane Behandlungsdauer: 13,9 Monate). In der Studie M14-032 (mediane Behandlungssauer: 355 Tage) erlitten Patienten mit einer vorherigen Ibrutinib-Therapie (mediane Behandlungsdauer: 376 Tage) jeweils zu einem höheren Prozentsatz UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$ , SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation

fürten, sowie UE, die zum Tod führten, als Patienten mit einer vorherigen Idelalisib-Therapie (mediane Behandlungsdauer: 283 Tage).

*Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase*

	Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ Ereignis, n (%)					
	Studie M13-982			Studie M14-032		
	Hauptkohorte (N=107)	Sicherheitskohorte (N=51)	Gesamt (N=158)	Vortherapie Ibrutinib (N=43)	Vortherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
UE	104 (97,2)	51 (100,0)	155 (98,1)	43 (100,0)	21 (100,0)	64 (100,0)
UE des NCI-CTCAE Grades $\geq 3$	90 (84,1)	29 (56,9)	119 (75,3)	38 (88,4)	15 (71,4)	53 (82,8)
SUE	71 (66,4)	20 (39,2)	91 (57,6)	27 (62,8)	7 (33,3)	34 (53,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	30 (28,0)	7 (13,7)	37 (23,4)	5 (11,6)	1 (4,8)	6 (9,4)
UE, das zum Tod führte	16 (15,0)	3 (5,9)	19 (12,0)	3 (7,0)	1 (4,8)	6 (9,4)

Abkürzungen: NCI-CTCAE: National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gemäß Systemorganklasse und Preferred Terms mit einer Inzidenz von 15 % oder höher sind in Tabelle 24 dargestellt.

Die innerhalb der Studien am häufigsten aufgetretenen UE sind „Diarrhö“ (M13-982: 36,7 % / M14-032: 42,2 %), „Übelkeit“ (36,7 % / 40,6 %) und „Neutropenie“ (41,8 % / 35,9 %). Die Systemorganklassen, in denen am häufigsten UE aufgetreten sind, sind „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (58,2 % / 67,2 %), „gastrointestinale Erkrankungen“ (70,3 % / 75,0 %), „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (53,2 % / 65,6 %) sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (76,6 % / 60,9 %). Mit Ausnahme der „gastrointestinalen Erkrankungen“, der „Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes“ und der „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ traten in der Studie M13-982 in der Hauptkohorte innerhalb jeder Systemorganklasse mehr UE auf als in der Sicherheitskohorte. Mit Ausnahme der „allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten in der Studie M14-032 bei mit Ibrutinib vorbehandelten Patienten innerhalb jeder Systemorganklasse mehr UE auf als bei mit Idelalisib vorbehandelten Patienten.

Tabelle 24: UE mit Inzidenz  $\geq 15\%$ 

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term <sup>1)</sup>	UE mit einer Inzidenz $\geq 15\%$ in mind. einer Kohorte einer Studie, n (%)					
	Studie M13-982			Studie M14-032		
	Hauptkohorte (N=107)	Sicherheitskohorte (N=51)	Gesamt (N=158)	Vortherapie Ibrutinib (N=43)	Vortherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>67 (62,6)</b>	<b>25 (49,0)</b>	<b>92 (58,2)</b>	<b>31 (72,1)</b>	<b>12 (57,1)</b>	<b>43 (67,2)</b>
Anämie	28 (26,2)	10 (19,6)	38 (24,1)	20 (46,5)	3 (14,3)	23 (35,9)
Febrile Neutropenie	5 (4,7)	3 (5,9)	8 (5,1)	7 (16,3)	0	7 (10,9)
Neutropenie	47 (43,9)	19 (37,3)	66 (41,8)	13 (30,2)	10 (47,6)	23 (35,9)
Thrombozytopenie	21 (19,6)	8 (15,7)	29 (18,4)	7 (16,3)	5 (23,8)	12 (18,8)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>73 (68,2)</b>	<b>38 (74,5)</b>	<b>111 (70,3)</b>	<b>35 (81,4)</b>	<b>13 (61,9)</b>	<b>48 (75,0)</b>
Obstipation	11 (10,3)	8 (15,7)	19 (12,0)	6 (14,0)	4 (19,0)	10 (15,6)
Diarrhö	37 (34,6)	21 (41,2)	58 (36,7)	20 (46,5)	7 (33,3)	27 (42,2)
Übelkeit	35 (32,7)	23 (45,1)	58 (36,7)	21 (48,8)	5 (23,8)	26 (40,6)
Erbrechen	17 (15,9)	2 (3,9)	19 (12,0)	8 (18,6)	2 (9,5)	10 (15,6)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>64 (59,8)</b>	<b>20 (39,2)</b>	<b>84 (53,2)</b>	<b>28 (65,1)</b>	<b>14 (66,7)</b>	<b>42 (65,6)</b>
Fatigue	24 (22,4)	11 (21,6)	35 (22,2)	16 (37,2)	4 (19,0)	20 (31,3)
Pyrexie	22 (20,6)	4 (7,8)	26 (16,5)	4 (9,3)	2 (9,5)	6 (9,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>87 (81,3)</b>	<b>34 (66,7)</b>	<b>121 (76,6)</b>	<b>28 (65,1)</b>	<b>11 (52,4)</b>	<b>39 (60,9)</b>
Nasopharyngitis	17 (15,9)	6 (11,8)	23 (14,6)	3 (7,0)	0	3 (4,7)
Infektion der oberen Atemwege	21 (19,6)	8 (15,7)	29 (18,4)	8 (18,6)	1 (4,8)	9 (14,1)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>22 (20,6)</b>	<b>8 (15,7)</b>	<b>30 (19,0)</b>	<b>12 (27,9)</b>	<b>4 (19,0)</b>	<b>16 (25,0)</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>44 (41,1)</b>	<b>15 (29,4)</b>	<b>59 (37,3)</b>	<b>31 (72,1)</b>	<b>8 (38,1)</b>	<b>39 (60,9)</b>
Verringerte Anzahl an Lymphozyten	3 (2,8)	0	3 (1,9)	10 (23,3)	1 (4,8)	11 (17,2)
Verringerte Anzahl an Neutrophilen	3 (2,8)	2 (3,9)	5 (3,2)	16 (37,2)	1 (4,8)	17 (26,6)
Verringerte Anzahl an Thrombozyten	2 (1,9)	1 (2,0)	3 (1,9)	15 (34,9)	1 (4,8)	16 (25,0)
Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen	2 (1,9)	0	2 (1,3)	13 (30,2)	1 (4,8)	14 (21,9)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>55 (51,4)</b>	<b>16 (31,4)</b>	<b>71 (44,9)</b>	<b>31 (72,1)</b>	<b>10 (47,6)</b>	<b>41 (64,1)</b>
Hyperkaliämie	6 (5,6)	7 (13,7)	13 (8,2)	7 (16,3)	1 (4,8)	8 (12,5)
Hyperphosphatämie	17 (15,9)	3 (5,9)	20 (12,7)	8 (18,6)	6 (28,6)	14 (21,9)
Hyperurikämie	2 (1,9)	1 (2,0)	3 (1,9)	8 (18,6)	2 (9,5)	10 (15,6)
Hypokalzämie	5 (4,7)	2 (3,9)	7 (4,4)	8 (18,6)	3 (14,3)	11 (17,2)
Hypokaliämie	13 (12,1)	3 (5,9)	16 (10,1)	7 (16,3)	3 (14,3)	10 (15,6)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term <sup>1)</sup>	UE mit einer Inzidenz $\geq 15$ % in mind. einer Kohorte einer Studie, <i>n</i> (%)					
	Studie M13-982			Studie M14-032		
	Hauptkohorte (N=107)	Sicherheitskohorte (N=51)	Gesamt (N=158)	Vortherapie Ibrutinib (N=43)	Vortherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
Hypomagnesiämie	3 (2,8)	3 (5,9)	6 (3,8)	10 (23,3)	0	10 (15,6)
Hyponatriämie	1 (0,9)	1 (2,0)	2 (1,3)	9 (20,9)	1 (4,8)	10 (15,6)
<b>Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes</b>	<b>34 (31,8)</b>	<b>20 (39,2)</b>	<b>54 (34,2)</b>	<b>18 (41,9)</b>	<b>8 (38,1)</b>	<b>26 (40,6)</b>
Myalgie	2 (1,9)	8 (15,7)	10 (6,3)	2 (4,7)	1 (4,8)	3 (4,7)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>	<b>38 (35,5)</b>	<b>10 (19,6)</b>	<b>48 (30,4)</b>	<b>9 (20,9)</b>	<b>4 (19,0)</b>	<b>13 (20,3)</b>
Progression bösartiger Neubildungen	20 (18,7)	3 (5,9)	23 (14,6)	0	1 (4,8)	1 (1,6)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>43 (40,2)</b>	<b>19 (37,2)</b>	<b>62 (39,2)</b>	<b>19 (44,2)</b>	<b>6 (28,6)</b>	<b>25 (39,1)</b>
Kopfschmerzen	15 (14,0)	9 (17,6)	24 (15,2)	7 (16,3)	3 (14,3)	10 (15,6)
<b>Psychiatrische Erkrankung</b>	<b>12 (11,2)</b>	<b>5 (9,8)</b>	<b>17 (10,8)</b>	<b>3 (7,0)</b>	<b>4 (19,0)</b>	<b>7 (10,9)</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>7 (6,5)</b>	<b>6 (11,8)</b>	<b>13 (8,2)</b>	<b>9 (20,9)</b>	<b>4 (19,0)</b>	<b>13 (20,3)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums<sup>1)</sup></b>	<b>35 (32,7)</b>	<b>16 (31,4)</b>	<b>51 (32,3)</b>	<b>23 (53,5)</b>	<b>8 (38,1)</b>	<b>31 (48,4)</b>
Husten	12 (11,2)	6 (11,8)	18 (11,4)	9 (20,9)	3 (14,3)	12 (18,8)
Dyspnoe	7 (6,5)	7 (13,7)	14 (8,9)	9 (20,9)	2 (9,5)	11 (17,2)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>34 (31,8)</b>	<b>16 (31,4)</b>	<b>50 (31,6)</b>	<b>20 (46,5)</b>	<b>11 (52,4)</b>	<b>31 (48,4)</b>
Hautausschlag	8 (7,5)	3 (5,9)	11 (7,0)	6 (14,0)	5 (23,8)	11 (17,2)
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	<b>21 (19,6)</b>	<b>6 (11,8)</b>	<b>27 (17,1)</b>	<b>5 (11,6)</b>	<b>2 (9,5)</b>	<b>7 (10,9)</b>

<sup>1)</sup> Die Summe der Patienten, die ein UE gemäß eines Preferred Terms erlitten, sollte größer oder gleich der Gesamtanzahl an Patienten sein, die ein UE gemäß der zugehörigen Systemorganklasse erlitten. Ein Patient, der UE gemäß zwei oder mehr verschiedener Preferred Terms innerhalb einer Systemorganklasse erlitten hat, wird für die Gesamtanzahl an UE gemäß Systemorganklasse nur einmal gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

### UE des CTCAE-Grades 3 oder höher

Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 3 oder höher gemäß Systemorganklasse und Preferred Terms mit einer Inzidenz von 10 % oder höher sind in Tabelle 25 dargestellt.

Die in beiden Studien am häufigsten aufgetretenen Ereignisse sind „Neutropenien“. Bezüglich der Systemorganklasse werden die häufigsten Ereignisse den „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zugeschrieben.

Tabelle 25: UE des CTCAE-Grades 3 oder höher mit Inzidenz  $\geq 10\%$ 

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term <sup>1)</sup>	UE des CTCAE-Grades 3 oder höher mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mind. einer Kohorte einer Studie, n (%)					
	Studie M13-982			Studie M14-032		
	Hauptkohorte (N=107)	Sicherheitskohorte (N=51)	Gesamt (N=158)	Vortherapie Ibrutinib (N=43)	Vortherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>59 (55,1)</b>	<b>21 (41,2)</b>	<b>80 (50,6)</b>	<b>22 (51,2)</b>	<b>10 (47,6)</b>	<b>32 (50,0)</b>
Anämie	18 (16,8)	4 (7,8)	22 (13,9)	12 (27,9)	2 (9,5)	14 (21,9)
Febrile Neutropenie	5 (4,7)	3 (5,9)	8 (5,1)	7 (16,3)	0	7 (10,9)
Neutropenie	44 (41,1)	18 (35,3)	62 (39,2)	11 (25,6)	9 (32,9)	20 (31,3)
Thrombozytopenie	17 (15,9)	5 (9,8)	22 (13,9)	6 (14,0)	4 (19,0)	10 (15,6)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>10 (9,3)</b>	<b>6 (11,8)</b>	<b>16 (10,1)</b>	<b>5 (11,6)</b>	<b>0</b>	<b>5 (7,8)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>11 (10,3)</b>	<b>1 (2,0)</b>	<b>12 (7,6)</b>	<b>6 (14,0)</b>	<b>1 (4,8)</b>	<b>7 (10,9)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>27 (25,2)</b>	<b>7 (13,7)</b>	<b>34 (21,5)</b>	<b>12 (27,9)</b>	<b>4 (19,0)</b>	<b>16 (25,0)</b>
Pneumonie	8 (7,5)	3 (5,9)	11 (7,9)	5 (11,6)	2 (9,5)	7 (10,9)
<b>Untersuchungen</b>	<b>15 (14,0)</b>	<b>6 (11,8)</b>	<b>21 (13,3)</b>	<b>21 (48,8)</b>	<b>5 (23,8)</b>	<b>26 (40,6)</b>
Verringerte Anzahl an Neutrophilen	2 (1,9)	2 (3,9)	4 (2,5)	11 (25,6)	1 (4,8)	12 (18,8)
Verringerte Anzahl an Thrombozyten	1 (0,9)	1 (2,0)	2 (1,3)	8 (18,6)	1 (4,8)	9 (14,1)
Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen	1 (0,9)	0	1 (0,6)	7 (16,3)	1 (4,8)	8 (12,5)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>16 (15,0)</b>	<b>5 (9,8)</b>	<b>21 (13,3)</b>	<b>10 (23,3)</b>	<b>5 (23,8)</b>	<b>15 (23,4)</b>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>	<b>28 (26,2)</b>	<b>6 (11,8)</b>	<b>34 (21,5)</b>	<b>7 (16,3)</b>	<b>1 (4,8)</b>	<b>8 (12,5)</b>
Progression bösartiger Neubildungen	17 (15,9)	3 (5,9)	20 (12,7)	0	1 (4,8)	1 (1,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (2,8)</b>	<b>1 (2,0)</b>	<b>4 (2,5)</b>	<b>5 (11,6)</b>	<b>2 (9,5)</b>	<b>7 (10,9)</b>

<sup>1)</sup> Die Summe der Patienten, die ein UE gemäß eines Preferred Terms erlitten, sollte größer oder gleich der Gesamtanzahl an Patienten sein, die ein UE gemäß der zugehörigen Systemorganklasse erlitten. Ein Patient, der UE gemäß zwei oder mehr verschiedener Preferred Terms innerhalb einer Systemorganklasse erlitten hat, wird für die Gesamtanzahl an UE gemäß Systemorganklasse nur einmal gezählt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwerwiegende UE

Schwerwiegende UE mit einer Inzidenz von 10 % oder höher sind in Tabelle 26 dargestellt. In beiden Studien traten SUE in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten auf.

Tabelle 26: SUE mit Inzidenz  $\geq 10$  %

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term <sup>1)</sup>	SUE mit einer Inzidenz $\geq 10$ % in mind. einer Kohorte einer Studie, n (%)					
	Studie M13-982			Studie M14-032		
	Hauptkohorte (N=107)	Sicherheitskohorte (N=51)	Gesamt (N=158)	Vortherapie Ibrutinib (N=43)	Vortherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>18 (16,8)</b>	<b>6 (11,8)</b>	<b>24 (15,2)</b>	<b>9 (20,9)</b>	<b>0</b>	<b>9 (14,1)</b>
Febrile Neutropenie	5 (4,7)	2 (3,9)	7 (4,4)	6 (14,0)	0	6 (9,4)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>17 (15,9)</b>	<b>0</b>	<b>17 (10,8)</b>	<b>3 (7,0)</b>	<b>1 (4,8)</b>	<b>4 (6,3)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>30 (28,0)</b>	<b>9 (17,6)</b>	<b>39 (24,7)</b>	<b>9 (20,9)</b>	<b>5 (23,8)</b>	<b>14 (21,9)</b>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>	<b>26 (24,3)</b>	<b>4 (7,8)</b>	<b>30 (19,0)</b>	<b>5 (11,6)</b>	<b>1 (4,8)</b>	<b>6 (9,4)</b>
Progression bösartiger Neubildungen	18 (16,8)	3 (5,9)	21 (13,3)	0	1 (4,8)	1 (1,6)

<sup>1)</sup> Die Summe der Patienten, die ein UE gemäß eines Preferred Terms erlitten, sollte größer oder gleich der Gesamtanzahl an Patienten, die ein UE gemäß der zugehörigen Systemorganklasse erlitten, sein. Ein Patient, der UE gemäß zwei oder mehr verschiedener Preferred Terms innerhalb einer Systemorganklasse erlitten hat, wird für die Gesamtanzahl an UE gemäß Systemorganklasse nur einmal gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

### Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

In der Studie M13-982 brachen insgesamt 37 (23,4 %) Patienten die Studienmedikation aufgrund von UE ab. Es mussten 26 (16,5 %) Patienten (Hauptkohorte: 23 (21,5 %); Sicherheitskohorte: 3 (5,9 %)) die Studienmedikation aufgrund eines UE der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inklusive Zysten und Polypen)“ beenden. Bei 20 (12,7 %) Patienten dieser Studie (Hauptkohorte: 18 (16,8 %); Sicherheitskohorte: 2 (3,9 %)) musste die Einnahme der Studienmedikation aufgrund einer „Progression bösartiger Neubildungen“ abgebrochen werden. Unerwünschte Ereignisse in anderen Systemorganklassen oder andere Preferred Terms, die zu einem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, traten in dieser Studie nicht mit einer Inzidenz von 5 % oder höher auf. Insgesamt traten in der Studie M14-032 UE, die zu einem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, bei 6 (9,4 %) Patienten auf. In keiner Systemorganklasse erreichte die Inzidenz 5 % oder höher.



### Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse sind: Tumorlyse-Syndrom, Neutropenie, Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen, sowie sekundäres Malignom mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs (Plattenepithel- und Basalzell-Hautkrebs). Ergebnisse hierzu sind Tabelle 27 zu entnehmen. In der Studie M13-982 traten Neutropenie, Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen, sowie sekundäres Malignom mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs (Plattenepithel- und Basalzell-Hautkrebs) in der Hauptkohorte zu einem höheren Prozentsatz auf als in der Sicherheitskohorte. Dagegen trat das Tumorlyse-Syndrom prozentual häufiger in der Sicherheitskohorte auf. In der Studie M14-032 traten alle vier definierten UE von besonderem Interesse bei mit Ibrutinib vorbehandelten Patienten häufiger auf als bei mit Idelalisib vorbehandelten Patienten.

Tabelle 27: UE von besonderem Interesse

	Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ Ereignis, n (%)					
	Studie M13-982			Studie M14-032		
	Hauptkohorte (N=107)	Sicherheitskohorte (N=51)	Gesamt (N=158)	Vortherapie Ibrutinib (N=43)	Vortherapie Idelalisib (N=21)	Gesamt (N=64)
Tumorlyse-Syndrom <sup>1)</sup>	5 (4,7)	3 (5,9)	8 (5,1)	1 (2,3)	0	1 (1,6)
Neutropenie <sup>2)</sup>	51 (47,7)	21 (41,2)	72 (45,6)	27 (62,8)	11 (52,4)	38 (59,4)
Infektionen, inkl. opportunistischer Infektionen <sup>3)</sup>	87 (81,3)	34 (66,7)	121 (76,6)	28 (65,1)	11 (52,4)	39 (60,9)
Sekundäres Malignom mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs (Plattenepithel- u. Basalzell-Hautkrebs) <sup>4)</sup>	33 (30,8)	8 (15,7)	41 (25,9)	9 (20,9)	3 (14,3)	12 (18,8)

<sup>1)</sup> Definiert als: „SMQ – "Tumor Lysis Syndrome" (Narrow)".

<sup>2)</sup> Definiert als: „Preferred Term – "Neutropenia," "Neutrophil Count Decreased," "Febrile Neutropenia," "Agranulocytosis," "Neutropenic Infection," and "Neutropenic Sepsis"“.

<sup>3)</sup> Definiert als: „System Organ Class of "Infections and Infestations"“.

<sup>4)</sup> Definiert als: „SMQ – "Malignant Tumours" (Narrow) and "Myelodysplastic Syndromes" (Narrow)".

### **3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

#### **3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Venetoclax**

Venetoclax ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, zugelassen [15]. Diese Patienten sind zu einem geringen Anteil in Studie M13-982 eingeschlossen. Laut Angaben des pU kam es bei 18 der 158 Patienten zu einem Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung. Eine Angabe, wie viele der eingeschlossenen Patienten für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind, wurde nicht identifiziert. Fünf der 158 Patienten waren vor Einschluss in die Studie unbehandelt und könnten möglicherweise der Population des Anwendungsgebiets entsprechen, die für Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ungeeignet sind. Ob diese Patienten tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet sind, wird nicht ausgeführt. Ebenfalls ist unklar, ob die restlichen 135 Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL für eine solche Therapie nicht geeignet sind. Laut Angaben des pU wiesen 23 der 64 in die Studie M14-032 eingeschlossenen Patienten eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion auf. Diese Patienten entsprechen dem genannten Anwendungsgebiet, da das Therapieversagen auf Ibrutinib oder Idelalisib eines der Einschlusskriterien der Studie M14-032 war.

Venetoclax ist ebenso als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation zugelassen, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat [15]. Laut Angaben des pU lag für 32 der 64 in die Studie M14-032 eingeschlossenen Patienten weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion vor. Diese Teilpopulation könnte somit vom Anwendungsgebiet umfasst sein. Es ist allerdings unklar, ob diese Patienten, wie vom Anwendungsgebiet verlangt, auch ein Therapieversagen auf eine Chemoimmuntherapie zeigten. Laut Angaben des pU wiesen 23 der 64 Patienten dieser Studie eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion auf, für 9 Patienten wurden keine diesbezüglichen Informationen vorgelegt.

Somit ist nur ein Teil der in die Studien eingeschlossenen Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst. Für insgesamt 140 Patienten der Studie M13-982 bleibt unklar, ob diese für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet waren. Ebenso bleibt unklar, ob die 32 Patienten der Studie M14-032 ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation ein Therapieversagen auf eine Chemoimmuntherapie zeigten. Für die verbleibenden 9 Patienten wurde nicht angegeben, ob bei diesen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorlag. Für diese ist daher ebenfalls unklar, ob sie vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Venetoclax wurde von der EMA mit einer „conditional marketing authorization“ zugelassen.

#### **3.2 Design und Methodik der Studien M13-982 und M14-032**

##### M13-982

Die Studie M13-982 ist eine offene, multizentrische Studie der Phase II ohne Kontrollarm, in die Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL oder Patienten mit unbehandelter CLL, jeweils mit Vorliegen einer 17p-Deletion, eingeschlossen wurden.

Die Studie wurde in zwei Kohorten unterteilt – eine Hauptkohorte, in die 107 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL eingeschlossen wurden und eine Sicherheitskohorte, in die 46 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL sowie 5 Patienten mit unbehandelter CLL eingeschlossen wurden.

In der Hauptkohorte der Studie wurde eine vom in der Fachinformation vorgegebenen Aufdosierungsschema abweichende Dosierung gewählt. In der Fachinformation wird eine Dosierung von 20 mg über 7 Tage bis hin zu einer Maximaldosis von 400 mg ab Woche 5 vorgegeben, wohingegen in der Hauptkohorte der Studie M13-982 bereits am 2. Tag eine Dosierung von 50 mg folgte, sofern nach der Gabe der 20 mg keine Befunde auftraten.

Die Hälfte der 158 eingeschlossenen Patienten hatte zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für einen Abbruch war das Fortschreiten der Erkrankung. Tod wurde nicht als mögliche Ursache für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation angegeben.

Die Berechnung der Fallzahl für die primäre Analyse der ORR ist nicht nachvollziehbar, da die Formulierung der Alternativhypothese nicht plausibel ist. Das statistische Modell zur Analyse des primären Endpunkts ist prinzipiell nachvollziehbar, das gewählte Zielkriterium einer Kontrollrate von 40 % wird allerdings nicht adäquat begründet.

Da es sich bei der Studie M13-982 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Eine vergleichende Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms nicht möglich.

#### M14-032

Die Studie M14-032 ist eine offene, multizentrische Studie der Phase II ohne Kontrollgruppe, in die Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach einer Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (im Einzelnen Ibrutinib und Idelalisib) eingeschlossen wurden.

Die Studie umfasst einen Arm mit Patienten mit Ibrutinib-resistenter rezidivierender oder refraktärer CLL sowie einen Arm mit Patienten mit Idelalisib-resistenter rezidivierender oder refraktärer CLL. Darüber hinaus sollte die Studie laut Studienprotokoll eine erweiterte Kohorte mit Patienten mit Ibrutinib- oder Idelalisib-resistenter rezidivierender oder refraktärer CLL enthalten. Laut Unterlagen des pU wurde in diese erweiterte Kohorte kein Patient eingeschlossen. Im Datenschnitt zum 10.06.2016 werden zu dieser Kohorte keine grundlegenden Angaben vorgelegt. Dieser Datenschnitt enthält allerdings die Information, dass eine Patientin, die in die erweiterte Kohorte eingeschlossen wurde, innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis Venetoclax verstorben ist. Darüber hinaus wird in den Unterlagen des pU einerseits beschrieben, dass die Rekrutierung der Studie abgeschlossen ist, andererseits wird beschrieben, dass es sich um eine noch rekrutierende Studie handelt. Die Ungewissheit über den Zustand der Rekrutierung und das Vorhandensein von widersprüchlichen Angaben bezüglich der erweiterten Kohorte schränken das Vertrauen in die berichteten Ergebnisse der Studie ein.

Die dargestellten Ergebnisse lassen vermuten, dass entgegen der Einschlusskriterien in die Studie auch Patienten eingeschlossen wurden, die kein Therapieversagen auf Inhibitoren des B-Zell-Rezeptors zeigten, sondern für diese nicht geeignet („intolerance to prior Ibrutinib or Idelalisib“) waren. Gemäß den Ergebnissen zum Datenschnitt zum 10.06.2016 trifft dies auf 10 Patienten zu. Es ist unklar, weswegen diese Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

Das Aufdosierungsschema stimmt mit dem in der Fachinformation vorgegebenen Schema überein.

Zwanzig der 64 eingeschlossenen Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für einen Abbruch war das Fortschreiten der Erkrankung. Tod wurde nicht als mögliche Ursache für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation angegeben.

Da es sich bei der Studie M14-032 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Eine vergleichende Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms nicht möglich.

### **3.3 Wirksamkeit**

#### Mortalität

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben liegen Ergebnisse der Studie M13-982 sowie der Studie M14-032 vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10.06.2016) traten in Studie M13-982 40 Todesfälle auf. Dies entspricht einem Gesamtüberleben nach 24 Monaten von 71,6 % (95%-KI: 62,8;78,7). In Studie M14-032 traten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 6 Todesfälle auf. Dies entspricht einem Gesamtüberleben nach 12 Monaten von 90,2 % (95%-KI: 79,3;95,5). Zusätzlich zu diesen 6 Todesfällen wird in den Ergebnisdokumenten zum Datenschnitt eine weitere Patientin genannt, die in die erweiterte Kohorte eingeschlossen und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Verabreichung von Venetoclax verstorben sein soll. Dieses Ereignis kann keiner (Teil)-Kohorte der Studie M14-032 zugeordnet werden und es ist unklar nach welchem Studienprotokoll diese Person rekrutiert, eingeschlossen und mit Venetoclax behandelt wurde. Das mediane Überleben wurde in beiden Studien noch nicht erreicht. Beide Studien haben ein einarmiges Design. Die Ergebnisse ermöglichen daher keine Bewertung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer alternativen Therapieoption.

#### Primärer Endpunkt – Gesamtansprechen

Der Endpunkt Gesamtansprechen wird als nicht direkt patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 2.5.3). Die Ergebnisse fließen daher nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ein.

#### EQ-5D-VAS

Die EQ-5D-VAS wurde in den Studien M13-982 und M14-032 eingesetzt und wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

In Studie M13-982 betrug die Rücklaufquote bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten nur zu Baseline über 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Gesamtkohorte bei Baseline sowie in den Wochen 12, 24, 36, 60 und 72 bei über 70 %. Somit lagen für diese Studie über einen längeren Zeitraum hinsichtlich der Rücklaufquote zufriedenstellende Daten zur Morbidität vor.

In Studie M14-032 betrug die Rücklaufquote bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten ebenfalls nur zu Baseline über 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Gesamtkohorte bei Baseline sowie in den Wochen 36 und 48 bei über 70 %.

Da die Untersucher die Teilnahme eines Patienten an der Studie M13-982 oder M14-032 abbrechen konnten, falls dieser Patient unzureichend auf die Behandlung angesprochen hat – was sich in einem

Fortschreiten der Erkrankung zeigen sollte –, können Patienten nach Fortschreiten der Erkrankung zensiert und somit eine informierte Zensierung vorgenommen worden sein. Daher ist es möglich, dass tendenziell morbidere Patienten zensiert wurden und tendenziell gesündere Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen.

Wie in Abschnitt 2.5.3 beschrieben, wären Studien mit longitudinalen Daten zur Validierung einer intraindividuellen Relevanzschwelle zur Interpretation der Ergebnisse besser geeignet als die bislang verfügbaren Validierungsstudien.

Auf Responderanalysen wurde seitens des pU verzichtet. Es wurde lediglich die Differenz zwischen dem Mittelwert bei Visite und dem Mittelwert bei Baseline derjenigen Patienten dargestellt, die bei der entsprechenden Visite berücksichtigt wurden. Somit konnte nur beurteilt werden, ob diese Differenz unter- oder oberhalb einer klinisch relevanten Veränderung liegt. Rückschlüsse auf eine Anzahl oder den Anteil an Patienten, die einen bestimmten Schwellenwert übertroffen haben, sind nicht möglich. Zudem können aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe die Veränderungen der EQ-5D-VAS zwischen Baseline und späteren Messzeitpunkten bzgl. des Ausmaßes eines Zusatznutzens von Venetoclax nicht eingeschätzt werden.

#### MDASI

Der M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) wurde in der Studie M13-982 eingesetzt und wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Die Rücklaufquote bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten betrug zu Baseline, Woche 12 und Woche 24 über 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Gesamtkohorte bei Baseline sowie in den Wochen 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84 bei über 70 %. Somit lagen über einen längeren Zeitraum hinsichtlich der Rücklaufquote zufriedenstellende Daten zur Morbidität vor. Da die Untersucher die Teilnahme eines Patienten an der Studie M13-982 abbrechen konnten, falls dieser Patient unzureichend auf die Behandlung angesprochen hat – was sich in einem Fortschreiten der Erkrankung zeigen sollte –, können Patienten nach Fortschreiten der Erkrankung zensiert und somit eine informierte Zensierung vorgenommen worden sein. Daher ist es möglich, dass tendenziell morbidere Patienten zensiert wurden und tendenziell gesündere Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen. Wie in Abschnitt 2.5.3 beschrieben, liegt für die Skala „Schwere der Symptome“ eine validierte klinische Relevanzschwelle vor, für die Skala „Beeinträchtigung des täglichen Lebens“ liegt keine validierte Relevanzschwelle vor.

Wie für die EQ-5D-VAS wurde auch für den MDASI auf Responderanalysen seitens des pU verzichtet. Es wurde lediglich die Differenz zwischen dem Mittelwert bei Visite und dem Mittelwert bei Baseline derjenigen Patienten dargestellt, die bei der entsprechenden Visite berücksichtigt wurden. Somit konnte nur beurteilt werden, ob diese Differenz unter- oder oberhalb einer klinisch relevanten Veränderung liegt. Rückschlüsse auf eine Anzahl Patienten, die einen bestimmten Schwellenwert übertroffen haben, sind nicht möglich. Zudem können aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe die Veränderungen des MDASI zwischen Baseline und späteren Messzeitpunkten bzgl. des Ausmaßes eines Zusatznutzens von Venetoclax nicht eingeschätzt werden.

### **3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht möglich. Es kann lediglich geschlussfolgert werden, dass ein Teil der Patienten den eigenen Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS besser sowie die Schwere der

Symptome und das Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben mittels MDASI zu Zeitpunkten während der Studie geringer einschätzt als zu Baseline. Für welchen Anteil der Patienten diese Verbesserung relevant ist und inwieweit dies auf den Wirkstoff oder inwieweit dies auf andere Gründe zurückzuführen ist, lässt sich nicht beurteilen. Zusätzlich wird die Sicherheit der Ergebnisse dadurch eingeschränkt, dass die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-VAS und MDASI nicht über die Behandlung hinaus erhoben wurden.

### **3.4 Lebensqualität**

Der EORTC QLQ-C30 wurde in den Studien M13-982 und M14-032 eingesetzt und wird der Kategorie Lebensqualität zugeordnet.

In Studie M13-982 betrug die Rücklaufquote bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten für alle Skalen bei Baseline sowie in Woche 12 über 70 % und für einige Skalen zusätzlich in Woche 24. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für alle Skalen in den Wochen 12, 24, 36, 60 und 72 bei über 70 % und für einige Skalen zusätzlich in Woche 48 und Woche 84. Somit lagen für diese Studie über einen längeren Zeitraum hinsichtlich der Rücklaufquote zufriedenstellende Daten zur Lebensqualität vor.

In Studie M14-032 betrug die Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten für alle Skalen bei Baseline über 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Gesamtkohorte für alle Skalen bei Baseline sowie in den Wochen 36, 48 und 60 bei über 70 %.

Da die Untersucher die Teilnahme eines Patienten an der Studie M13-982 oder M14-032 abbrechen konnten, falls dieser Patient unzureichend auf die Behandlung angesprochen hat – was sich in einem Fortschreiten der Erkrankung zeigen sollte –, können Patienten nach Fortschreiten der Erkrankung zensiert und somit eine informierte Zensierung vorgenommen worden sein. Daher ist es möglich, dass tendenziell morbidere Patienten zensiert wurden und tendenziell gesündere Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen.

Für Patienten mit CLL bzw. für einzelne Skalen des EORTC QLQ-C30 wurden keine validierten Responseschwellen vorgelegt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Relevanzschwelle von 10 Punkten, die bei Patienten mit anderen onkologischen Erkrankungen gezeigt wurde, auf Patienten mit CLL übertragen und für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 verwendet (siehe Abschnitt 2.5.3).

Wie für den EQ-5D-VAS und den MDASI wurde auch für den EORTC QLQ-C30 auf Responderanalysen seitens des pU verzichtet. Es wurde lediglich die Differenz zwischen dem Mittelwert bei Visite und dem Mittelwert bei Baseline derjenigen Patienten dargestellt, die bei der entsprechenden Visite berücksichtigt wurden. Somit konnte nur beurteilt werden, ob diese Differenz unter- oder oberhalb einer klinisch relevanten Veränderung liegt. Rückschlüsse auf eine Anzahl an Patienten, die einen bestimmten Schwellenwert übertroffen haben, sind nicht möglich. Die im statistischen Analyseplan der Studie M13-982 geplante Analyse mit wiederholten Messungen („repeated measures analysis“) wurde in den Dokumenten zum Datenschnitt nicht identifiziert. Somit erfolgte die Darstellung nicht konform zum a priori festgelegten Vorgehen. Zudem können aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe die Veränderungen des EORTC QLQ-C30 zwischen Baseline und späteren Messzeitpunkten bzgl. des Ausmaßes eines Zusatznutzens von Venetoclax nicht eingeschätzt werden.

Der EORTC QLQ-C30 wurde zwar bis zu 5 Jahre nach Ende der Behandlung mit Venetoclax erhoben, für Patienten mit fortschreitender Erkrankung galt diese Nachbeobachtungsdauer

allerdings nicht. Somit ist zu vermuten, dass tendenziell gesündere Patienten mit einer höheren Lebensqualität nachverfolgt wurden.

### **3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht möglich. Es kann lediglich geschlussfolgert werden, dass ein Teil der Patienten Teilaspekte der Lebensqualität mittels der Skalen des EORTC QLQ-C30 zu einzelnen Zeitpunkten besser einschätzt als zu Baseline. Inwieweit dies auf den Wirkstoff und inwieweit dies auf andere Gründe zurückzuführen ist, lässt sich nicht beurteilen. Zusätzlich wird die Sicherheit der Ergebnisse dadurch eingeschränkt, dass der EORTC QLQ-C30 bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung nach Behandlungsende nicht erhoben werden musste.

## **3.5 Sicherheit**

In Studie M13-982 (medianer Behandlungsdauer: 16,7 Monate) unterschied sich die Behandlungsdauer zwischen der Hauptkohorte (medianer Behandlungsdauer: 21,7 Monate) und der Sicherheitskohorte (medianer Behandlungsdauer: 13,9 Monate). Gleiches gilt auch für Studie M14-032 (medianer Behandlungsdauer: 355 Tage) bezüglich der Patienten mit Ibrutinib-Vortherapie (medianer Behandlungsdauer: 376 Tage) und der Patienten mit Idelalisib-Vortherapie (medianer Behandlungsdauer: 283 Tage).

In beiden Studien traten UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  und SUE zu einem hohen Prozentsatz auf (Studie M13-982: 75,3 bzw. 57,6 %; Studie M14-032: 82,8 bzw. 53,1 %). Innerhalb der Studien unterscheiden sich die Prozentsätze je nach Kohorte. In den jeweiligen Kohorten mit längerer medianer Behandlungsdauer sind mehr Ereignisse aufgetreten als in den jeweiligen Kohorten mit kürzerer medianer Behandlungsdauer. Ähnlich verhält es sich bezüglich UE, die zum Studienabbruch geführt haben, sowie bezüglich UE, die zum Tod geführt haben (M13-982: 23,4 bzw. 12,9 %; M14-032: 9,4 bzw. 9,4 %).

In die Hauptkohorte der Studie M13-982 scheinen gemäß TLS-Risikokategorie, Staging nach Binet, ECOG-Status und der Tumorlast anhand der Lymphknotengröße tendenziell morbidere Patienten eingeschlossen worden zu sein als in die Sicherheitskohorte dieser Studie. Inwieweit dies durch den Einschluss von 5 unbehandelten Patienten in die Sicherheitskohorte erklärt und inwieweit diese Tendenz durch andere Gründe oder den Zufall begründet werden kann, ist unklar. In der Studie M14-032 scheinen gemäß TLS-Risikokategorie, ECOG-Status und der Tumorlast anhand der Lymphknotengröße tendenziell morbidere Patienten in die Kohorte der Idelalisib-Vorbehandelten eingeschlossen worden zu sein.

### UE von besonderem Interesse

Bezüglich der UE von besonderem Interesse fällt auf, dass das Tumorlyse-Syndrom trotz aktualisierter Vorgaben in der Sicherheitskohorte nicht seltener aufgetreten ist als in der Hauptkohorte der Studie M13-982. Nachdem in Studie M12-175 zwei tödliche Ereignisse im Rahmen des Tumorlyse-Syndroms bei Patienten aufgetreten sind, die eine hohe Tumorlast aufwiesen und bei denen mehrere vorherige Therapien versagt hatten, wurde diese Studie nach kurzzeitigem Stopp mit einer aktualisierten TLS-Prophylaxe fortgeführt [21]. Diese Ereignisse traten vor Beginn der Studien M13-982 sowie M14-032 auf und wurden für die TLS-Prophylaxe in diesen Studien berücksichtigt.

Für die weiteren UE von besonderem Interesse (Neutropenie; Infektionen; sekundäres Malignom) gilt wiederum, dass diese innerhalb der Kohorten der jeweiligen Studie zu einem unterschiedlichen Prozentsatz auftreten. Es ist unklar, inwieweit die unterschiedliche Behandlungsdauer und inwieweit unterschiedliche Patientencharakteristika diese Unterschiede begründen.

Für alle erhobenen Daten bezüglich der Sicherheit gilt, dass unklar ist, inwieweit die numerischen Unterschiede bezüglich des Auftretens innerhalb der Studien auf die unterschiedliche Behandlungsdauer, auf unterschiedliche Patientencharakteristika zu Baseline oder auf andere Einflussfaktoren zurückzuführen sind.

### **3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzen hinsichtlich der Sicherheit ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht möglich. Von der EMA wird im Rahmen der „conditional marketing authorization“ verlangt, dass weitere Daten zur Sicherheit der in Studie M14-032 behandelten Patienten vorgelegt werden. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass die Einschätzung des Sicherheitsprofils dadurch beeinträchtigt wird, dass die zugrundeliegende Erkrankung für einige der auftretenden UE, wie z. B. Infektionen, verantwortlich sein kann und daher Sicherheitsdaten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Beurteilung des Sicherheitsprofils notwendig wären [21].



## 4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Venetoclax sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

Venetoclax kann zu einer raschen Verkleinerung der Tumorlast führen. In der anfänglichen 5-wöchigen Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms (TLS). Um das Risiko eines TLS zu reduzieren, sollten die Patienten während der Aufdosierungsphase ausreichend hydratisiert werden. Patienten, die einen hohen Harnsäurespiegel aufweisen oder bei denen das Risiko eines TLS besteht, sollten 2 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Venetoclax harnsäuresenkende Arzneimittel erhalten.

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Venetoclax ist zugelassen als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten sowie als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat. Die Nutzenbewertung von Venetoclax basiert auf den zulassungsbegründenden Studien M13-982 und M14-032. Es handelt sich bei beiden Studien um offene, multizentrische Studien ohne Kontrollarm. In Studie M13-982 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL oder bei Patienten mit unbehandelter CLL jeweils mit Vorliegen einer 17p-Deletion untersucht. In Studie M14-032 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach einer Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (im Einzelnen Ibrutinib und Idelalisib) untersucht.

Da es sich bei den Studien M13-982 und M14-032 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der Studien M13-982 und M14-032 werden in Tabelle 28 zusammengefasst.

Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Studie M13-982 (N=158) Venetoclax	Studie M14-032 (N=64) Venetoclax
<b>Mortalität</b>	<i>Nach 24 Monaten, % (95%-KI)</i>	<i>Nach 12 Monaten, % (95%-KI)</i>
Gesamtüberleben	71,6 (62,8;78,7)	90,2 (79,3;95,5)
<b>Morbidität</b>	<i>Veränderung zu Baseline MW (95%-KI)</i>	<i>Veränderung zu Baseline MW (95%-KI)</i>
EQ-5D-VAS (Skala: 0–100) <sup>1)</sup>	Woche 12: <sup>2)</sup> 6,9 (3,4;10,3) Woche 24: <sup>2)</sup> 6,9 (2,6;11,1) Woche 36: <sup>2)</sup> 7,1 (3,1;11,1) Woche 60: <sup>2)</sup> 9,6 (5,1;14,2) Woche 72: <sup>2)</sup> 9,7 (4,6;14,7)	Woche 36: <sup>3)</sup> 13,1 (6,6;19,5) Woche 48: <sup>3)</sup> 11,3 (5,0;17,6)
<b>MDASI</b> Schwere der Symptome (Skala: 0 bis 10) <sup>4)</sup>	Woche 12: <sup>5)</sup> -0,4 (-0,6;-0,2) Woche 24: <sup>5)</sup> -0,3 (-0,5;0,0) Woche 36: <sup>5)</sup> -0,4 (-0,6;-0,1) Woche 48: <sup>5)</sup> -0,3 (-0,5;-0,1) Woche 60: <sup>5)</sup> -0,4 (-0,7;-0,1) Woche 72: <sup>5)</sup> -0,4 (-0,7;-0,1) Woche 84: <sup>5)</sup> -0,4 (-0,7;-0,1)	
Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben (Skala: 0 bis 10) <sup>7)</sup>	Woche 12: <sup>8)</sup> -0,8 (-1,2;-0,4) Woche 24: <sup>8)</sup> -0,6 (-1,0;-0,1) Woche 36: <sup>8)</sup> -0,8 (-1,3;-0,3) Woche 48: <sup>8)</sup> -0,8 (-1,2;-0,3) Woche 60: <sup>8)</sup> -0,9 (-1,3;-0,4) Woche 72: <sup>8)</sup> -0,7 (-1,3;-0,2) Woche 84: <sup>8)</sup> -0,9 (-1,5;-0,3)	

\_6)

Endpunkt	Studie M13-982 (N=158) Venetoclax	Studie M14-032 (N=64) Venetoclax
<b>Lebensqualität</b>	<i>Veränderung zu Baseline MW (95%-KI)</i>	<i>Veränderung zu Baseline MW (95%-KI)</i>
<u>EORTC QLQ-C30</u> Allgemeiner Gesundheits- zustand/Lebensqualität (Skala: 0–100) <sup>9)</sup>	Woche 12: <sup>10)</sup> 8,1 (3,6;12,6) Woche 24: <sup>10)</sup> 8,6 (3,8;13,5) Woche 36: <sup>10)</sup> 9,6 (4,4;14,7) Woche 60: <sup>10)</sup> 13,1 (8,3;18,0) Woche 72: <sup>10)</sup> 12,1 (6,9;17,3)	Woche 36: <sup>11)</sup> 12,4 (3,5;21,3) Woche 48: <sup>11)</sup> 6,8 (-1,7;15,3) Woche 60: <sup>11)</sup> 8,8 (-3,7;21,3)
<b>Sicherheit</b>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
UE des NCI-CTCAE Grades $\geq$ 3	119 (75,3)	53 (82,8)
SUE	91 (57,6)	34 (53,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	37 (23,4)	6 (9,4)
UE, das zum Tod führte	19 (12,0)	6 (9,4)
Tumorlyse-Syndrom <sup>12)</sup>	8 (5,1)	1 (1,6)
Neutropenie <sup>13)</sup>	72 (45,6)	38 (59,4)
Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen <sup>14)</sup>	121 (76,6)	39 (60,9)
Sekundäres Malignom mit Ausnahme von Nicht-Melanom- Hautkrebs (Plattenepithel- und Basalzell-Hautkrebs) <sup>15)</sup>	41 (25,9)	12 (18,8)

<sup>1)</sup> Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 143; Woche 12: 120; Woche 24: 108; Woche 36: 104; Woche 60: 86; Woche 72: 68.

<sup>3)</sup> Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 57; Woche 36: 43; Woche 48: 33.

<sup>4)</sup> Höhere Werte bedeuten schwerere Symptome.

<sup>5)</sup> Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 146; Woche 12: 121; Woche 24: 113; Woche 36: 106; Woche 48: 97; Woche 60: 90; Woche 72: 70; Woche 84: 58.

<sup>6)</sup> Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.

<sup>7)</sup> Höhere Werte bedeuten ein höheres Maß der Beeinträchtigung.

<sup>8)</sup> Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 145; Woche 12: 119; Woche 24: 112; Woche 36: 103; Woche 48: 100; Woche 60: 91; Woche 72: 71; Woche 84: 58.

<sup>9)</sup> Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.

<sup>10)</sup> Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 138; Woche 12: 111; Woche 24: 107; Woche 36: 102; Woche 60: 87; Woche 72: 68.

<sup>11)</sup> Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten: Baseline: 57; Woche 36: 43; Woche 48: 33; Woche 60: 19.

<sup>12)</sup> Definiert als: „SMQ – Tumor Lysis Syndrome (Narrow)“.

<sup>13)</sup> Definiert als: „PT – "Neutropenia", "Neutrophil Count Decreased", "Febrile Neutropenia", "Agranulocytosis", "Neutropenic Infection" and "Neutropenic Sepsis"“.

<sup>14)</sup> Definiert als: „System Organ Class of "Infections and Infestations"“.

<sup>15)</sup> Definiert als: „SMQ – "Malignant Tumours" (Narrow) and "Myelodysplastic Syndromes" (Narrow)“.

## Referenzen

1. Chronic Lymphocytic Leukaemia (QLQ- CLL16) [online]. Brüssel (BEL): EORTC Quality of Life Department. [Zugriff: 14.03.2017]. URL: <http://groups.eortc.be/qol/chronic-lymphocytic-leukaemia-qlq-cll16>.
2. EORTC QOL Module for Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Hodgkin's Lymphoma (HL) [online]. Brüssel (BEL): EORTC Quality of Life Department. [Zugriff: 14.03.2017]. URL: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qol-module-chronic-lymphocytic-leukaemia-cll-non-hodgkin%E2%80%99s-lymphoma-nhl-and-hodgkin%E2%80%99s-lymphoma>.
3. Epidemiologie von Krebserkrankungen. In: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert Koch-Institut; 2016. S. 17-77.
4. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: bibliographische Angaben; Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste) [online]. In: orphanet. 2016. [Zugriff: 13.03.2017]. (Orphanet Berichtsreihe, Seltene Krankheiten Datenerhebung; Band 1 : Alphabetische Liste der Krankheiten). URL: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_Alphabetische\\_Liste.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf).
5. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365-376.
6. **AbbVie.** Abbreviated Interim Clinical Study Report M14-032 (30.09.2015) [unveröffentlicht]. 2015.
7. **AbbVie.** Analysen zur Studie M13-982 (Datenschnitt: 10.06.2016) [unveröffentlicht]. 2016.
8. **AbbVie.** Analysen zur Studie M14-032 (Datenschnitt: 10.06.2016) [unveröffentlicht]. 2016.
9. **AbbVie.** Clinical Study Protocol M13-982 (08.09.2016) [unveröffentlicht]. 2016.
10. **AbbVie.** Clinical Study Protocol M14-032 (13.09.2016) [unveröffentlicht]. 2016.
11. **AbbVie.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Venetoclax (Venclyxto) [unveröffentlicht]. 2016.
12. **AbbVie.** Interim Clinical Study Report M13-982 (16.10.2015) [unveröffentlicht]. 2015.
13. **AbbVie.** Statistical Analysis Plan M13-982 (17.04.2015) [unveröffentlicht]. 2015.
14. **AbbVie.** Statistical Analysis Plan M14-032 (18.08.2015) [unveröffentlicht]. 2015.
15. **AbbVie.** Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 05.12.2016. [Zugriff: 09.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

16. **Cleeland CS.** The M. D. Anderson Symptom Inventory: user guide; Version 1 [online]. Houston (USA): University of Texas MD Anderson Cancer Center; 2009. [Zugriff: 13.03.2017]. URL: [https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/MDASI\\_userguide.pdf](https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/MDASI_userguide.pdf).
17. **Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al.** Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89:1634-1646.
18. **Determann MM, Kollenbaum VE, Henne-Bruns D.** Utility of the questionnaire for quality of life EORTC-QLQ-C30 in psycho-oncological outcome research. *Zentralbl Chir* 2004;129:14-17.
19. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. 01.2017. Berlin (GER): DGHO; 2017. [Zugriff: 13.03.2017]. (Onkopedia Leitlinien). URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@_@view/html/index.html).
20. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013: eine Standortbestimmung [online]. Berlin (GER): DGHO; 2013. [Zugriff: 13.03.2017]. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO; Band 2). URL: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf).
21. **European Medicines Agency (EMA).** Venclyxto: European public assessment report EMEA/H/C/004106/0000 [online]. 21.12.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 09.01.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004106/WC500218804.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf).
22. **Goede V, Hellmich S.** CLL Diagnose [online]. 16.04.2015. Köln (GER): Kompetenznetz Maligne Lymphome; 2008. [Zugriff: 13.03.2017]. URL: <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/ChronLymphatLeukaemie/Diagnose.jsp>.
23. **Goede V, Hellmich S.** CLL Einteilung [online]. 16.04.2015. Köln (GER): Kompetenznetz Maligne Lymphome; 2008. [Zugriff: 13.03.2017]. URL: <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/ChronLymphatLeukaemie/Einteilung.jsp>.
24. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-5456.
25. **Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F.** Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC-QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;87(4):330-337.

26. **Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J.** Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res* 1994;3:353-364.
27. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
28. **Shipp MA, Harrington DP, Brittinger G, et al.** A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
29. **Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al.** Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2016;17:768-778.
30. **Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al.** Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975-980.

## Anhang

Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 in den Studien M13-982 und M14-032

EORTC QLQ-C30	Studie M13-982						Studie M14-032					
	Hauptkohorte (N=107)		Sicherheitskohorte (N=51)		Gesamt (N=158)		Vortherapie Ibrutinib (N=43)		Vortherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	57,1 (k. A.) 89 (83,2)	-	65,6 (k. A.) 49 (96,1)	-	60,1 (k. A.) 138 (87,3)	-	56,4 (28,5) 38 (88,4)	-	63,2 (26,0) 19 (90,5)	-	58,6 (27,6) 57 (89,1)	-
Woche 12	65,9 (k. A.) 75 (70,1)	8,7 (3,3;14,1)	73,8 (k. A.) 36 (70,6)	6,9 (-1,8;15,7)	68,5 (k. A.) 111 (70,3)	8,1 (3,6;12,6)	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
Woche 24	67,9 (k. A.) 73 (68,2)	9,4 (3,3;15,5)	73,8 (k. A.) 34 (66,7)	7,1 (-1,3;15,5)	69,8 (k. A.) 107 (67,7)	8,6 (3,8;13,5)	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
Woche 36	71,7 (k. A.) 66 (61,7)	11,6 (6,0;17,2)	72,7 (k. A.) 36 (70,6)	5,8 (-5,1;16,6)	72,1 (k. A.) 102 (64,6)	9,6 (4,4;14,7)	71,3 (29,2) 29 (67,4)	12,9 (1,5;24,3)	73,8 (21,4) 14 (66,7)	11,3 (-4,8;27,4)	72,1 (26,7) 43 (67,2)	12,4 (3,5;21,3)
Woche 48	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	70,2 (22,3) 26 (60,5)	8,7 (-1,3;18,6)	73,8 (20,7) 7 (33,3)	0,0 (-19,4;19,4)	71,0 (21,7) 33 (51,6)	6,8 (-1,7;15,3)
Woche 60	72,5 (k. A.) 61 (57,0)	14,3 (8,3;20,4)	75,3 (k. A.) 26 (51,0)	10,3 (1,9;18,6)	73,4 (k. A.) 87 (55,1)	13,1 (8,3;18,0)	70,3 (23,2) 16 (37,2)	11,5 (-3,0;25,9)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	71,5 (23,0) 19 (29,7)	8,8 (-3,7;21,3)
Woche 72	70,8 (k. A.) 52 (48,6)	12,8 (6,3;19,3)	76,0 (k. A.) 16 (31,4)	9,9 (2,1;17,7)	72,1 (k. A.) 68 (43,0)	12,1 (6,9;17,3)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<b>Körperfunktionalität</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	75,3 (k. A.) 92 (86,0)	-	84,7 (k. A.) 48 (94,1)	-	78,5 (k. A.) 140 (88,6)	-	78,4 (24,0) 38 (88,4)	-	74,0 (22,0) 19 (90,5)	-	77,0 (23,2) 57 (89,1)	-
Woche 12	83,0 (k. A.) 79 (73,8)	6,6 (2,4;10,7)	85,9 (k. A.) 35 (68,6)	-0,3 (-6,4;5,8)	83,9 (k. A.) 114 (72,2)	4,5 (1,0;7,9)	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
Woche 24	81,6 (k. A.) 74 (69,2)	3,3 (-0,9;7,6)	85,6 (k. A.) 34 (66,7)	0,6 (-4,5;5,7)	82,9 (k. A.) 108 (68,4)	2,5 (-0,8;5,7)	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
Woche 36	84,7 (k. A.) 68 (63,6)	6,0 (2,0;9,9)	84,1 (k. A.) 34 (66,7)	-1,7 (-7,9;4,5)	84,5 (k. A.) 102 (64,6)	3,4 (0,1;6,8)	89,0 (14,1) 29 (67,4)	5,7 (-0,5;11,9)	89,5 (9,7) 14 (66,7)	14,3 (1,4;27,2)	89,1 (12,7) 43 (67,2)	8,5 (2,8;14,3)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**

EORTC QLQ-C30	Studie M13-982						Studie M14-032					
	Hauptkohorte (N=107)		Sicherheitskohorte (N=51)		Gesamt (N=158)		Vorthherapie Ibrutinib (N=43)		Vorthherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)
Woche 48	82,4 (k. A.) 64 (59,8)	5,5 (0,6;10,3)	89,8 (k. A.) 32 (62,7)	1,1 (-2,8;5,1)	84,9 (k. A.) 96 (60,8)	4,0 (0,6;7,5)	87,9 (14,1) 26 (60,5)	4,6 (-0,2;9,4)	92,5 (5,6) 8 (38,1)	14,0 (-0,4;30,4)	89,0 (12,7) 34 (53,1)	7,1 (2,1;12,0)
Woche 60	84,3 (k. A.) 61 (57,0)	6,7 (2,3;11,1)	85,9 (k. A.) 25 (49,0)	1,2 (-7,6;10,0)	84,7 (k. A.) 86 (54,4)	5,1 (1,1;9,0)	86,7 (13,8) 16 (37,2)	2,5 (-5,4;10,4)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	87,4 (13,7) 19 (29,7)	2,1 (-4,8;9,0)
Woche 72	85,2 (k. A.) 53 (49,5)	8,2 (3,4;13,0)	85,8 (k. A.) 16 (31,4)	-1,9 (-8,4;4,6)	85,3 (k. A.) 69 (43,7)	5,9 (1,8;9,9)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<b>Rollenfunktion</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	65,9 (k. A.) 92 (86,0)	-	79,2 (k. A.) 48 (94,1)	-	70,5 (k. A.) 140 (88,6)	-	69,7 (32,4) 38 (88,4)	-	71,1 (33,7) 19 (90,5)	-	70,2 (32,5) 57 (89,1)	-
Woche 12	74,9 79 (73,8)	9,1 (2,3;15,8)	83,3 (k. A.) 35 (68,6)	3,8 (-6,1;13,7)	77,5 (k. A.) 114 (72,2)	7,5 (1,9;13,0)	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
Woche 24	79,1 (k. A.) 74 (69,2)	11,0 (3,8;18,2)	86,3 (k. A.) 34 (66,7)	6,9 (-3,9;17,6)	81,3 (k. A.) 108 (68,4)	9,7 (3,8;15,6)	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
Woche 36	79,9 (k. A.) 68 (63,6)	10,3 (3,6;16,9)	84,8 (k. A.) 34 (66,7)	2,5 (-8,2;13,1)	81,5 (k. A.) 102 (64,6)	7,7 (2,1;13,3)	87,9 (24,8) 29 (67,4)	13,2 (2,3;24,1)	95,2 (12,1) 14 (66,7)	20,2 (4,1;36,3)	90,3 (21,6) 43 (67,2)	15,5 (6,8;24,2)
Woche 48	75,4 (k. A.) 63 (58,9)	8,5 (1,8;15,1)	90,6 (k. A.) 32 (62,7)	4,2 (-5,4;13,7)	80,5 (k. A.) 95 (60,1)	7,0 (1,6;12,4)	89,7 (20,0) 26 (60,5)	14,7 (5,2;24,3)	97,9 (5,9) 8 (38,1)	12,5 (-5,4;30,4)	91,7 (18,0) 34 (53,1)	14,2 (6,2;22,2)
Woche 60	79,5 (k. A.) 61 (57,0)	11,2 (4,3;18,1)	88,0 (k. A.) 25 (49,0)	9,3 (-2,8;21,4)	82,0 (k. A.) 86 (54,4)	10,7 (4,8;16,5)	88,5 (19,0) 16 (37,2)	14,6 (-0,6;29,8)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	88,6 (19,3) 19 (29,7)	11,4 (-2,3;25,1)
Woche 72	80,2 (k. A.) 53 (49,5)	12,6 (5,0;20,2)	86,5 (k. A.) 16 (31,4)	8,3 (-0,2;16,9)	81,6 (k. A.) 69 (43,7)	11,6 (5,5;17,7)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<b>Emotionale Funktion</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	72,5 (k. A.) 93 (86,9)	-	78,6 (k. A.) 49 (96,1)	-	74,6 (k. A.) 142 (89,9)	-	78,1 (21,7) 38 (88,4)	-	85,2 (14,0) 19 (90,5)	-	80,5 (19,6) 57 (8,1)	-
Woche 12	82,0 (k. A.) 80 (74,8)	9,2 (5,4;13,0)	82,6 (k. A.) 36 (70,6)	3,5 (-3,7;10,7)	82,2 (k. A.) 116 (73,4)	7,4 (4,0;10,8)	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
Woche 24	82,4 (k. A.) 76 (71,0)	7,9 (3,6;12,1)	85,0 (k. A.) 34 (66,7)	5,9 (-0,1;11,9)	83,2 (k. A.) 110 (69,6)	7,2 (3,8;10,7)	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**



EORTC QLQ-C30	Studie M13-982						Studie M14-032					
	Hauptkohorte (N=107)		Sicherheitskohorte (N=51)		Gesamt (N=158)		Vorthherapie Ibrutinib (N=43)		Vorthherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)
Woche 36	79,2 (k. A.) 69 (64,5)	6,0 (1,6;10,4)	83,8 (k. A.) 36 (70,6)	4,9 (-3,1;12,8)	80,8 (k. A.) 105 (66,5)	5,6 (1,7;9,5)	86,5 (16,1) 29 (67,4)	5,7 (-3,0;14,5)	88,1 (13,8) 14 (66,7)	3,4 (-6,2;13,0)	87,0 (15,3) 43 (67,2)	5,0 (-1,5;11,4)
Woche 48	78,2 (k. A.) 65 (60,7)	7,2 (2,7;11,7)	88,8 (k. A.) 32 (62,7)	6,5 (1,6;11,4)	81,7 (k. A.) 97 (61,4)	7,0 (3,6;10,3)	85,9 (16,8) 26 (60,5)	2,9 (-4,7;10,4)	88,5 (16,0) 8 (38,1)	-1,4 (-14,0;11,2)	86,5 (16,4) 34 (53,1)	1,9 (-4,3;8,1)
Woche 60	80,2 (k. A.) 64 (59,8)	8,7 (4,5;12,9)	83,7 (k. A.) 26 (51,0)	8,0 (-0,1;16,1)	81,2 (k. A.) 90 (57,0)	8,5 (4,8;12,2)	88,5 (10,9) 16 (37,2)	7,3 (-2,1;16,7)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	88,2 (12,8) 19 (29,7)	5,7 (-2,3;13,7)
Woche 72	77,9 (k. A.) 54 (50,5)	6,6 (1,9;11,4)	82,3 (k. A.) 16 (31,4)	0,5 (-6,8;7,9)	78,9 (k. A.) 70 (44,3)	5,2 (1,3;9,2)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
Woche 84	76,9 (k. A.) 54 (50,5)	4,7 (-0,9;10,2)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	77,5 (k. A.) 57 (36,1)	4,6 (-0,7;9,9)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<b>Kognitive Funktion</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	84,1 (k. A.) 93 (86,9)	-	84,4 (k. A.) 49 (96,1)	-	83,1 (k. A.) 142 (89,9)	-	78,5 (26,3) 38 (88,4)	-	89,5 (19,4) 19 (90,5)	-	82,2 (24,6) 57 (89,1)	-
Woche 12	86,9 (k. A.) 80 (74,8)	2,5 (-1,1;6,1)	88,0 (k. A.) 36 (70,6)	1,4 (-3,9;6,7)	87,2 (k. A.) 116 (73,4)	2,2 (-0,8;5,1)	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
Woche 24	85,5 (k. A.) 76 (71,0)	0,4 (-3,7;4,6)	89,2 (k. A.) 34 (66,7)	3,4 (-1,3;8,1)	86,7 (k. A.) 110 (69,6)	1,4 (-1,8;4,5)	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
Woche 36	83,6 (k. A.) 69 (64,5)	-1,7 (-6,0;2,7)	86,1 (k. A.) 36 (70,6)	0,5 (-4,8;5,8)	84,4 (k. A.) 105 (66,5)	-1,0 (-4,3;2,4)	84,5 (17,2) 29 (67,4)	1,1 (-4,9;7,2)	90,5 (12,6) 14 (66,7)	0,0 (-11,3;11,3)	86,4 (16,0) 43 (67,2)	0,8 (-4,5;6,0)
Woche 48	81,8 (k. A.) 65 (60,7)	-2,8 (-8,1;2,4)	88,5 (k. A.) 32 (62,7)	2,6 (-2,2;7,5)	84,0 (k. A.) 97 (61,4)	-1,0 (-4,9;2,8)	85,3 (22,8) 26 (60,5)	-0,0 (-6,0;6,0)	89,6 (15,3) 8 (38,1)	-2,1 (-11,0;6,8)	86,3 (21,1) 34 (53,1)	-0,5 (-5,3;4,4)
Woche 60	83,1 (k. A.) 64 (59,8)	-1,0 (-6,4;4,4)	84,0 (k. A.) 26 (51,0)	1,9 (-4,5;8,3)	83,3 (k. A.) 90 (57,0)	-0,2 (-4,4;4,0)	87,5 (14,3) 16 (37,2)	-1,0 (-8,6;6,5)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	86,8 (16,3) 19 (29,7)	-2,6 (-9,8;4,6)
Woche 72	82,4 (k. A.) 54 (50,5)	-2,5 (-7,4;2,5)	84,4 (k. A.) 16 (31,4)	4,2 (-3,4;11,8)	82,9 (k. A.) 70 (44,3)	-1,0 (-5,1;3,2)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
Woche 84	81,2 (k. A.) 54 (50,5)	-2,5 (-7,9;3,0)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	81,6 (k. A.) 57 (36,1)	-2,0 (-7,3;3,2)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>

EORTC QLQ-C30	Studie M13-982						Studie M14-032					
	Hauptkohorte (N=107)		Sicherheitskohorte (N=51)		Gesamt (N=158)		Vorthherapie Ibrutinib (N=43)		Vorthherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)
<b>Soziale Funktion</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	66,3 (k. A.) 93 (86,9)	-	74,8 (k. A.) 49 (96,1)	-	69,2 (k. A.) 142 (89,9)	-	68,0 (32,0) 38 (88,4)	-	76,3 (29,0) 19 (90,5)	-	70,8 (31,1) 57 (89,1)	-
Woche 12	80,0 (k. A.) 80 (74,8)	12,5 (6,3;18,7)	79,2 (k. A.) 36 (70,6)	1,9 (-7,3;11,0)	79,7 (k. A.) 116 (73,4)	9,2 (4,1;14,3)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)
Woche 24	80,9 (k. A.) 76 (71,0)	11,8 (5,6;18,1)	89,7 (k. A.) 34 (66,7)	12,3 (1,1;23,4)	83,6 (k. A.) 110 (69,6)	12,0 (6,6;17,4)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)
Woche 36	84,1 (k. A.) 69 (64,5)	15,9 (9,5;22,4)	90,3 (k. A.) 36 (70,6)	13,0 (2,3;23,7)	86,2 (k. A.) 105 (66,5)	14,9 (9,4;20,4)	87,4 (20,2) 29 (67,4)	15,5 (5,9;25,1)	92,9 (12,6) 14 (66,7)	16,7 (4,7;28,6)	89,1 (18,1) 43 (67,2)	15,9 (8,6;23,1)
Woche 48	81,5 (k. A.) 65 (60,7)	15,6 (7,7;23,6)	93,2 (k. A.) 32 (62,7)	15,1 (5,7;24,6)	85,4 (k. A.) 97 (61,4)	15,5 (9,4;21,5)	83,3 (28,7) 26 (60,5)	8,3 (-1,2;17,9)	95,8 (11,8) 8 (38,1)	8,3 (-4,6;21,2)	86,3 (26,1) 34 (53,1)	8,3 (0,7;15,9)
Woche 60	83,6 (k. A.) 64 (59,8)	17,7 (10,4;25,0)	86,5 (k. A.) 26 (51,0)	12,2 (0,2;24,2)	85,4 (k. A.) 90 (57,0)	16,1 (10,0;22,2)	87,5 (15,5) 16 (37,2)	13,5 (5,5;21,6)	-.2)	-.2)	87,7 (15,6) 19 (29,7)	10,5 (2,9;18,2)
Woche 72	81,8 (k. A.) 54 (50,5)	17,9 (9,5;26,3)	85,4 (k. A.) 16 (31,4)	13,5 (-1,0;28,1)	82,6 (k. A.) 70 (44,3)	16,9 (9,8;24,0)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)
Woche 84	79,9 (k. A.) 54 (50,5)	12,3 (4,2;20,5)	-.2)	-.2)	80,4 (k. A.) 57 (36,1)	12,9 (5,0;20,7)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)
<b>Fatigue</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	40,7 (k. A.) 94 (87,9)	-	30,4 (k. A.) 49 (96,1)	-	37,1 (k. A.) 143 (90,5)	-	41,8 (31,6) 38 (88,4)	-	40,9 (26,7) 19 (90,5)	-	41,5 (29,8) 57 (89,1)	-
Woche 12	29,5 (k. A.) 82 (76,6)	-9,3 (-14,0;-4,5)	22,8 (k. A.) 36 (70,6)	-6,2 (-14,9;2,5)	27,4 (k. A.) 118 (74,7)	-8,3 (-12,5;-4,2)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)
Woche 24	30,6 (k. A.) 77 (72,0)	-6,5 (-11,6;-1,3)	27,9 (k. A.) 35 (68,6)	-1,0 (-10,7;8,8)	29,8 (k. A.) 112 (70,9)	-4,8 (-9,4;-0,2)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)
Woche 36	24,6 (k. A.) 70 (65,4)	-11,0 (-16,1;-5,8)	25,6 (k. A.) 36 (70,6)	-3,1 (-12,6;6,5)	24,9 (k. A.) 106 (67,1)	-8,3 (-12,9;-3,6)	23,4 (21,5) 29 (67,4)	-14,9 (-24,3;-5,6)	23,0 (18,7) 14 (66,7)	-18,3 (-33,9;2,6)	23,3 (20,4) 43 (67,2)	-16,0 (-23,8;-8,3)
Woche 48	28,1 (k. A.) 66 (61,7)	-9,3 (-15,7;-3,0)	19,5 (k. A.) 33 (64,7)	-5,4 (-12,1;1,4)	25,3 (k. A.) 99 (62,7)	-8,0 (-12,7;-3,3)	23,5 (24,8) 26 (60,5)	-12,8 (-23,1;-2,5)	19,4 (14,2) 8 (38,1)	-12,5 (-26,9;1,9)	22,5 (22,6) 34 (53,1)	-12,7 (-21,0;-4,5)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**

EORTC QLQ-C30	Studie M13-982						Studie M14-032					
	Hauptkohorte (N=107)		Sicherheitskohorte (N=51)		Gesamt (N=158)		Vorthherapie Ibrutinib (N=43)		Vorthherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)
Woche 60	24,3 (k. A.) 65 (60,7)	-12,8 (-19,0;-6,6)	25,4 (k. A.) 26 (51,0)	-4,1 (-14,6;6,5)	24,6 (k. A.) 91 (57,6)	-10,3 (-15,6;-5,0)	24,3 (18,7) 16 (37,2)	-11,1 (-24,8;2,6)	-.2)	-.2)	23,4 (20,3) 19 (29,7)	-8,8 (-20,7;3,1)
Woche 72	24,6 (k. A.) 55 (51,4)	-13,1 (-20,4;-5,9)	26,4 (k. A.) 16 (31,4)	-2,8 (-11,3;5,7)	25,0 (k. A.) 71 (44,9)	-10,8 (-16,7;-4,9)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)
Woche 84	27,1 (k. A.) 55 (51,4)	-9,3 (-16,6;-2,0)	-.2)	-.2)	27,4 (k. A.) 58 (36,7)	-8,0 (-15,3;-0,8)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	5,3 (k. A.) 92 (86,0)	-	4,9 (k. A.) 48 (94,1)	-	5,1 (k. A.) 140 (88,6)	-	11,0 (18,7) 38 (88,4)	-	1,8 (5,3) 19 (90,5)	-	7,9 (16,1) 57 (89,1)	-
Woche 12	5,5 (k. A.) 79 (73,8)	0,6 (-2,7;3,9)	7,1 (k. A.) 35 (68,1)	2,4 (-2,5;7,2)	6,0 (k. A.) 114 (72,2)	1,2 (-1,5;3,9)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)
Woche 24	6,1 (k. A.) 74 (69,2)	2,0 (-1,4;5,4)	4,4 (k. A.) 34 (66,7)	-0,5 (-7,6;6,6)	5,6 (k. A.) 108 (68,4)	1,2 (-1,9;4,4)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)
Woche 36	5,6 (k. A.) 68 (63,6)	1,2 (-1,9;4,4)	5,4 (k. A.) 34 (66,7)	0,5 (-7,0;8,0)	5,6 (k. A.) 102 (64,6)	1,0 (-2,2;4,2)	4,6 (10,8) 29 (67,4)	-6,3 (-14,2;1,5)	4,8 (10,2) 14 (66,7)	3,6 (-3,2;10,3)	4,7 (10,5) 43 (67,2)	-3,1 (-8,8;2,6)
Woche 48	7,1 (k. A.) 63 (58,9)	2,4 (-0,7;5,5)	3,1 (k. A.) 32 (62,7)	1,6 (-2,0;5,1)	5,8 (k. A.) 95 (60,1)	2,1 (-0,2;4,4)	9,0 (19,0) 26 (60,5)	1,9 (-6,0;9,8)	4,2 (7,7) 8 (38,1)	4,2 (-2,3;10,6)	7,8 (17,0) 34 (53,1)	2,5 (-3,6;8,5)
Woche 60	7,9 (k. A.) 61 (57,0)	2,7 (-2,3;7,8)	4,7 (k. A.) 25 (49,0)	-1,3 (-10,6;8,0)	7,0 (k. A.) 86 (54,4)	1,6 (-2,9;6,0)	5,2 (10,0) 16 (37,2)	-0,0 (-9,2;9,2)	-.2)	-.2)	4,4 (9,4) 19 (29,7)	-0,0 (-7,6;7,6)
Woche 72	6,0 (k. A.) 53 (49,5)	0,6 (-3,3;4,6)	6,2 (k. A.) 16 (31,4)	3,1 (-1,7;8,0)	6,0 (k. A.) 69 (43,7)	1,2 (-2,0;4,4)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)
<b>Schmerz</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	17,7 (k. A.) 93 (86,9)	-	15,3 (k. A.) 49 (96,1)	-	16,9 (k. A.) 142 (89,9)	-	32,0 (34,7) 38 (88,4)	-	18,4 (25,4) 19 (90,5)	-	27,5 (32,4) 57 (89,1)	-
Woche 12	16,9 (k. A.) 80 (74,8)	0,2 (-5,8;6,2)	19,9 (k. A.) 36 (70,6)	6,0 (-2,0;14,0)	17,8 (k. A.) 116 (73,4)	2,0 (-2,8;6,8)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)
Woche 24	19,3 (k. A.) 76 (71,0)	4,2 (-2,5;19,9)	17,6 (k. A.) 35 (68,6)	1,9 (-5,7;9,5)	18,8 (k. A.) 111 (70,3)	3,5;(-1,7;8,6)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**

EORTC QLQ-C30	Studie M13-982						Studie M14-032					
	Hauptkohorte (N=107)		Sicherheitskohorte (N=51)		Gesamt (N=158)		Vorthherapie Ibrutinib (N=43)		Vorthherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)
Woche 36	15,0 (k. A.) 69 (64,5)	0,5 (-5,5;6,4)	15,7 (k. A.) 36 (70,6)	0,9 (-8,4;10,3)	15,2 (k. A.) 105 (66,5)	0,6 (-4,3;5,6)	11,5 (16,1) 29 (67,4)	-14,4 (-23,4;-5,3)	14,3 (17,1) 14 (66,7)	-2,4 (-9,8;5,0)	12,4 (16,3) 43 (67,2)	-10,5 (-17,1;-3,8)
Woche 48	18,5 (k. A.) 65 (60,7)	3,3 (-3,1;9,7)	12,1 (k. A.) 33 (64,7)	0,0 (-6,1;6,1)	16,3 (k. A.) 98 (62,0)	2,2 (-2,5;6,9)	13,5 (16,3) 26 (60,5)	-9,6 (-18,2;-1,1)	6,3 (17,7) 8 (38,1)	-14,6 (-30,3;1,1)	11,8 (16,7) 34 (53,1)	-10,8 (-17,9;-3,6)
Woche 60	17,2 (k. A.) 64 (59,8)	1,8 (-4,7;8,3)	19,2 (k. A.) 26 (51,0)	-0,6 (-11,3;10,0)	17,8 (k. A.) 90 (57,0)	1,1 (-4,3;6,6)	13,5 (17,5) 16 (37,2)	1,0 (-6,5;8,6)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	11,4 (16,7) 19 (29,7)	0,0 (-6,6;6,6)
Woche 72	16,0 (k. A.) 54 (50,5)	0,3 (-7,0;7,6)	18,8 (k. A.) 16 (31,4)	-1,0 (-8,6;6,5)	16,7 (k. A.) 70 (44,3)	0,0 (-5,8;5,8)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
Woche 84	17,3 (k. A.) 54 (50,5)	1,2 (-5,4;7,9)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	16,7 (k. A.) 57 (36,1)	1,2 (-5,1;7,5)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<b>Dyspnoe</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	27,5 (k. A.) 92 (86,0)	-	21,5 (k. A.) 48 (94,1)	-	25,5 (k. A.) 140 (88,6)	-	24,6 (27,6) 38 (88,4)	-	19,3 (30,1) 19 (90,5)	-	22,8 (28,3) 57 (89,1)	-
Woche 12	13,5 (k. A.) 79 (73,8)	-11,4 (-17,7;-5,1)	15,2 (k. A.) 35 (68,6)	-7,6 (-16,4;1,2)	14,0 (k. A.) 114 (72,2)	-10,2 (-15,3;-5,2)	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
Woche 24	15,5 (k. A.) 73 (68,2)	-6,4 (-13,0;0,2)	10,8 (k. A.) 34 (66,7)	-12,7 (-22,7;-2,8)	14,0 (k. A.) 107 (67,7)	-8,4 (-13,8;-3,0)	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
Woche 36	12,9 (k. A.) 67 (62,6)	-7,0 (-13,4;-0,6)	13,7 (k. A.) 34 (66,7)	-6,9 (-16,7;3,0)	13,2 (k. A.) 101 (63,9)	-6,9 (-12,2;-1,6)	16,1 (21,2) 29 (67,4)	-4,6 (-14,6;5,4)	7,1 (14,2) 14 (66,7)	-14,3 (-30,7;2,1)	13,2 (19,4) 43 (67,2)	-7,8 (-16,1;0,6)
Woche 48	12,9 (k. A.) 62 (57,9)	-10,2 (-16,8;-3,6)	11,5 (k. A.) 32 (62,7)	-7,3 (-14,6;0,0)	12,4 (k. A.) 94 (59,5)	-9,2 (-14,2;-4,3)	16,7 (21,6) 26 (60,5)	-3,8 (-14,8;7,1)	4,2 (11,8) 8 (38,1)	-4,2 (-22,0;13,7)	13,7 (20,3) 34 (53,1)	-3,9 (-12,9;5,0)
Woche 60	14,8 (k. A.) 61 (57,0)	-6,6 (-13,7;0,6)	13,3 (k. A.) 25 (49,0)	-14,7 (-25,2;-4,1)	14,3 (k. A.) 86 (54,4)	-8,9 (-14,8;-3,1)	12,5 (20,6) 16 (37,2)	-4,2 (-18,5;10,2)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	10,5 (19,4) 19 (29,7)	-5,3 (-17,5;7,0)
Woche 72	11,3 (k. A.) 53 (49,5)	-11,9 (-19,2;-4,7)	10,4 (k. A.) 16 (31,4)	-12,5 (-21,4;-3,6)	11,1 (k. A.) 69 (43,7)	-12,1 (-17,9;-6,3)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<b>Schlaflosigkeit</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	32,2 (k. A.) 92 (86,0)	-	27,1 (k. A.) 48 (94,1)	-	30,5 (k. A.) 140 (88,6)	-	31,6 (30,0) 38 (88,4)	-	42,1 (36,6) 19 (90,5)	-	35,1 (32,4) 57 (89,1)	-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**

EORTC QLQ-C30	Studie M13-982						Studie M14-032					
	Hauptkohorte (N=107)		Sicherheitskohorte (N=51)		Gesamt (N=158)		Vorthherapie Ibrutinib (N=43)		Vorthherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)
Woche 12	24,8 (k. A.) 78 (72,9)	-6,0 (-13,4;1,5)	17,1 (k. A.) 35 (68,6)	-5,7 (-14,3;2,8)	22,4 (k. A.) 113 (71,5)	-5,9 (-11,6;-0,2)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)
Woche 24	27,0 (k. A.) 74 (69,2)	-2,3 (-9,2;4,7)	18,6 (k. A.) 34 (66,7)	-7,8 (-16,9;1,2)	24,4 (k. A.) 108 (68,4)	-4,0 (-9,5;1,5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)
Woche 36	23,5 (k. A.) 68 (63,6)	-5,9 (-12,6;0,8)	18,6 (k. A.) 34 (66,7)	-4,9 (-16,0;6,2)	21,9 (k. A.) 102 (64,6)	-5,6 (-11,2;0,1)	19,5 (22,7) 29 (67,4)	-10,3 (-21,1;0,4)	26,2 (23,3) 14 (66,7)	-16,7 (-42,5;9,2)	21,7 (22,9) 43 (67,2)	-12,4 (-22,9;-1,9)
Woche 48	23,3 (k. A.) 63 (58,9)	-7,9 (-14,5;-1,4)	15,6 (k. A.) 32 (62,7)	-8,3 (-17,5;0,8)	20,7 (k. A.) 95 (59,5)	-8,1 (-13,3;-2,9)	24,4 (24,1) 26 (60,5)	-3,8 (-15,5;7,8)	29,2 (27,8) 8 (38,1)	-8,3 (-37,2;20,5)	25,5 (24,7) 34 (53,1)	-4,9 (-15,3;5,5)
Woche 60	21,9 (k. A.) 61 (57,0)	-8,2 (-15,8;-0,6)	18,7 (k. A.) 25 (49,0)	-12,0 (-22,4;-1,6)	20,9 (k. A.) 86 (54,4)	-9,3 (-15,4;-3,2)	18,8 (24,3) 16 (37,2)	-4,2 (-15,2;6,8)	-.2)	-.2)	19,3 (25,6) 19 (29,7)	-5,3 (-14,9;4,4)
Woche 72	24,5 (k. A.) 53 (49,5)	-6,3 (-15,5;2,9)	14,6 (k. A.) 16 (31,4)	-16,7 (-33,8;0,5)	22,2 (k. A.) 69 (43,7)	-8,7 (-16,7;-0,7)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)
<b>Appetitlosigkeit</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	13,8 (k. A.) 92 (86,0)	-	13,9 (k. A.) 48 (94,1)	-	13,8 (k. A.) 140 (88,6)	-	22,8 (29,1) 38 (88,4)	-	7,0 (17,8) 19 (90,5)	-	17,5 (26,8) 57 (89,1)	-
Woche 12	7,6 (k. A.) 79 (73,8)	-4,6 (-9,7;0,4)	3,8 (k. A.) 35 (68,6)	-7,6 (-16,0;0,8)	6,4 (k. A.) 114 (72,2)	-5,6 (-9,8;-1,3)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)	-.4)
Woche 24	9,0 (k. A.) 74 (69,2)	-2,7 (-7,4;2,0)	4,9 (k. A.) 34 (66,7)	-5,9 (-16,0;4,2)	7,7 (k. A.) 108 (68,4)	-3,7 (-8,2;0,8)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)	-.5)
Woche 36	6,9 (k. A.) 68 (63,6)	-3,4 (-7,9;1,0)	5,9 (k. A.) 34 (66,7)	-4,9 (-17,4;7,6)	6,5 (k. A.) 102 (64,6)	-3,9 (-8,9;1,1)	6,9 (16,4) 29 (67,4)	-12,6 (-23,0;-2,2)	2,4 (8,9) 14 (66,7)	-4,8 (-11,8;2,2)	5,4 (14,4) 43 (67,2)	-10,1 (-17,3;-2,8)
Woche 48	9,5 (k. A.) 63 (58,9)	-2,1 (-8,5;4,3)	3,1 (k. A.) 32 (62,7)	-4,2 (-12,1;3,8)	7,4 (k. A.) 95 (60,1)	-2,8 (-7,7;2,1)	6,4 (16,4) 26 (60,5)	-7,7 (-17,3;1,9)	0,0 (0,0) 8 (38,1)	0,0 (k. A.)	4,9 (14,5) 34 (53,1)	-5,9 (-13,2;1,4)
Woche 60	9,3 (k. A.) 61 (57,0)	-1,1 (-7,9;5,7)	10,7 (k. A.) 25 (49,0)	-4,0 (-15,5;7,5)	9,7 (k. A.) 86 (54,4)	-1,9 (-7,7;3,8)	8,3 (14,9) 16 (37,2)	-6,3 (-17,9;5,4)	-.2)	-.2)	7,0 (14,0) 19 (29,7)	-5,3 (-14,9;4,4)
Woche 72	6,3 (k. A.) 53 (49,5)	-5,0 (-9,9;-0,1)	8,3 16 (31,4)	-6,3 (-22,4;9,9)	6,8 (k. A.) 69 (43,7)	-5,3 (-10,4;-0,2)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)	-.6)

EORTC QLQ-C30	Studie M13-982						Studie M14-032					
	Hauptkohorte (N=107)		Sicherheitskohorte (N=51)		Gesamt (N=158)		Vorthherapie Ibrutinib (N=43)		Vorthherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)
Woche 84	6,9 (k. A.) 53 (49,5)	-3,1 (-9,5;3,2)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	6,5 (k. A.) 56 (35,4)	-3,0 (-8,9;3,0)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<b>Obstipation</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	10,0 (k. A.) 93 (86,9)	-	15,0 (k. A.) 49 (96,1)	-	11,7 (k. A.) 142 (89,9)	-	21,1 (30,4) 38 (88,4)	-	8,8 (15,1) 19 (90,5)	-	17,0 (26,8) 57 (89,1)	-
Woche 12	11,7 (k. A.) 80 (74,8)	2,1 (-2,4;6,6)	4,6 (k. A.) 36 (70,6)	-10,2 (-18,6;-1,7)	9,5 (k. A.) 116 (73,4)	-1,7 (-5,8;2,4)	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
Woche 24	8,8 (k. A.) 76 (71,0)	-0,4 (-4,7;3,8)	6,9 (k. A.) 34 (66,7)	-6,9 (-14,8;1,1)	8,2 (k. A.) 110 (69,6)	-2,4 (-6,2;1,4)	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
Woche 36	7,7 (k. A.) 69 (64,5)	-1,4 (-5,9;3,0)	5,6 (k. A.) 36 (70,6)	-7,4 (-14,6;-0,2)	7,0 (k. A.) 105 (66,5)	-3,5 (-7,3;0,3)	10,3 (20,1) 29 (67,4)	-3,4 (-13,2;6,3)	4,8 (12,1) 14 (66,7)	-4,8 (-17,5;8,0)	8,5 (18,0) 43 (67,2)	-3,9 (-11,4;3,6)
Woche 48	10,3 (k. A.) 65 (60,7)	-0,0 (-5,3;5,3)	10,4 (k. A.) 32 (62,7)	-5,2 (-12,8;2,3)	10,3 (k. A.) 97 (61,4)	-1,7 (-6,0;2,5)	9,0 (15,1) 26 (60,5)	0,0 (-7,6;7,6)	4,2 (11,8) 8 (38,1)	0,0 (-14,9;14,9)	7,8 (14,3) 34 (53,1)	0,0(-6,4;6,4)
Woche 60	6,3 (k. A.) 64 (59,8)	-2,6 (-6,9;1,7)	9,0 (k. A.) 26 (51,0)	-6,4 (-13,0;0,3)	7,0 (k. A.) 90 (57,0)	-3,7 (-7,2;-0,2)	6,3 (13,4) 16 (37,2)	2,1 (-8,1;12,3)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	5,3 (12,5) 19 (29,7)	1,8 (-6,7;10,2)
Woche 72	8,6 (k. A.) 54 (50,5)	-0,6 (-5,8;4,5)	6,3 (k. A.) 16 (31,4)	-14,6 (-27,5;-1,7)	8,1 (k. A.) 70 (44,3)	-3,8 (-8,8;1,2)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
Woche 84	7,4 (k. A.) 54 (50,5)	-1,9 (-7,0;3,3)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	8,2 (k. A.) 57 (36,1)	-1,2 (-6,2;3,8)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<b>Diarrhö</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	11,6 (k. A.) 92 (86,0)	-	10,2 (k. A.) 49 (96,1)	-	11,1 (k. A.) 141 (89,2)	-	10,5 (22,1) 38 (88,4)	-	10,5 (15,9) 19 (90,5)	-	10,5 (20,1) 57 (89,1)	-
Woche 12	12,7 (k. A.) 79 (73,8)	-0,4 (-5,4;4,6)	17,6 (k. A.) 36 (70,6)	8,3 (-0,4;17,0)	14,2 (k. A.) 115 (72,8)	2,3 (-2,1;6,7)	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
Woche 24	15,6 (k. A.) 75 (70,1)	2,7 (-2,5;7,8)	22,5 (k. A.) 34 (66,7)	12,7 (1,7;23,8)	17,7 (k. A.) 109 (69,0)	5,8 (0,9;10,7)	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
Woche 36	17,4 (k. A.) 69 (64,5)	4,8 (-0,4;10,0)	14,8 (k. A.) 36 (70,6)	2,8 (-6,3;11,9)	16,5 (k. A.) 105 (66,5)	4,1 (-0,4;8,7)	14,9 (22,9) 29 (67,4)	5,7 (-3,9;15,4)	20,5 (32,0) 13 (61,9)	10,3 (-12,1;32,6)	16,7 (25,8) 42 (65,6)	7,1 (-1,9;16,2)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Venetoclax**

EORTC QLQ-C30	Studie M13-982						Studie M14-032					
	Hauptkohorte (N=107)		Sicherheitskohorte (N=51)		Gesamt (N=158)		Vorthherapie Ibrutinib (N=43)		Vorthherapie Idelalisib (N=21)		Gesamt (N=64)	
	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)	MW (SD) n (% <sup>3)</sup> )	Veränderung zu Baseline <sup>1)</sup> MW (95%-KI)
Woche 48	14,9 (k. A.) 65 (60,7)	2,1 (-4,1;8,2)	14,6 (k. A.) 32 (62,7)	6,2 (-1,5;14,0)	14,8 (k. A.) 97 (61,4)	3,4 (-1,4;8,2)	20,5 (25,1) 26 (60,5)	11,5 (-2,2;25,2)	8,3 (15,4) 8 (38,1)	-4,2 (-27,4;19,1)	17,6 (23,6) 34 (53,1)	7,8 (-3,6;19,3)
Woche 60	14,6 (k. A.) 64 (59,8)	2,6 (-4,1;9,3)	17,9 (k. A.) 26 (51,0)	6,4 (-7,3;20,2)	15,6 (k. A.) 90 (57,0)	3,7 (-2,3;9,8)	14,6 (21,0) 16 (37,2)	8,3 (-1,9;18,6)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	12,3 (19,9) 19 (29,7)	5,3 (-4,4;14,9)
Woche 72	17,9 (k. A.) 54 (50,5)	6,2 (0,0;12,3)	22,9 (k. A.) 16 (31,4)	16,7 (2,2;31,2)	19,0 (k. A.) 70 (44,3)	8,6 (2,9;14,3)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
Woche 84	17,3 (k. A.) 54 (50,5)	4,9 (-2,4;12,3)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	17,5 (k. A.) 57 (36,1)	5,8 (-1,3;13,0)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<b>Finanzielle Beeinträchtigungen</b>												
Baseline <sup>1)</sup>	24,0 (k. A.) 93 (86,9)	-	15,6 (k. A.) 49 (96,1)	-	21,1 (k. A.) 142 (89,9)	-	24,6 (30,7) 38 (88,4)	-	17,5 (32,1) 19 (90,5)	-	22,2 (31,1) 57 (89,1)	-
Woche 12	13,1 (k. A.) 79 (73,8)	-11,0 (-16,0;-5,9)	16,7 (k. A.) 36 (70,6)	4,6 (-1,5;10,7)	14,2 (k. A.) 115 (72,8)	-6,1 (-10,2;-2,0)	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
Woche 24	13,6 (k. A.) 76 (71,0)	-9,2 (-13,6;-4,8)	11,8 (k. A.) 34 (66,7)	-1,0 (-6,3;4,4)	13,0 (k. A.) 110 (69,6)	-6,7 (-10,2;-3,2)	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
Woche 36	18,4 (k. A.) 69 (64,5)	-5,3 (-11,6;0,9)	12,0 (k. A.) 36 (70,6)	-1,9 (-8,4;4,7)	16,2 (k. A.) 105 (66,5)	-4,1 (-8,7;0,5)	19,5 (28,9) 29 (67,4)	-4,6 (-17,6;8,4)	4,8 (12,1) 14 (66,7)	-14,3 (-35,3;6,7)	14,7 (25,5) 43 (67,2)	-7,8 (-18,4;2,9)
Woche 48	17,7 (k. A.) 64 (59,8)	-8,3 (-14,6;-2,0)	10,4 (k. A.) 32 (62,7)	-4,2 (-10,8;2,5)	15,3 (k. A.) 96 (60,8)	-6,9 (-11,6;-2,3)	20,0 (25,5) 25 (58,1)	-1,3 (-9,7;7,1)	12,5 (17,3) 8 (38,1)	0,0 (-14,9;14,9)	18,2 (23,7) 33 (51,6)	-1,0 (-7,9;5,9)
Woche 60	11,1 (k. A.) 63 (58,9)	-12,7 (-19,2;-6,2)	17,9 (k. A.) 26 (51,0)	-1,3 (-8,4;5,8)	13,1 (k. A.) 89 (56,3)	-9,4 (-14,4;-4,3)	14,6 (21,0) 16 (37,2)	0,0 (-13,0;13,0)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	14,0 (20,2) 19 (29,7)	1,8 (-9,6;13,1)
Woche 72	11,7 (k. A.) 54 (50,5)	-8,6 (-14,3;-3,0)	12,5 (k. A.) 16 (31,4)	-12,5 (-21,4;-3,6)	11,9 (k. A.) 70 (44,3)	-9,5 (-14,2;-4,8)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
Woche 84	13,0 (k. A.) 54 (50,5)	-9,3 (-16,8;-1,7)	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	12,9 (k. A.) 57 (36,1)	-9,4 (-16,6;-2,1)	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Als Baselinewert wird der letzte nicht-fehlende Wert verwendet, der vor Verabreichung der ersten Dosis erhoben wurde.

<sup>2)</sup> Daten wurden zu jedem Zeitpunkt analysiert, zu dem mehr als 5 Patienten untersucht wurden.

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung; Verhältnis von Anzahl an Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, zu Anzahl an Patienten je Kohorte bei Studienbeginn.

<sup>4)</sup> Endpunkt wurde gemäß Studienprotokoll zu dieser Visite nicht erhoben.

<sup>5)</sup> Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt der Visite unter Beobachtung standen, ist < 70%. Daher entfällt die Darstellung der entsprechenden Ergebnisse.

<sup>6)</sup> Zu dieser Visite liegen keine Ergebnisse vor.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.