

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Kombinationstherapie mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	23
Abkürzungsverzeichnis	34
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	40
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	41
4.2 Methodik.....	67
4.2.1 Fragestellung.....	67
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	73
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	77
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	78
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	79
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	80
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	80
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	83
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	83
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	84
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	101
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	102
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	103
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	107
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	110
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	110
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	112
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	115
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	118
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	145
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	146
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	148
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	149
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	157
4.3.1.3.1.3 Ansprechen – RCT.....	169
4.3.1.3.1.4 Komplette Remissionsrate – RCT.....	179
4.3.1.3.1.5 Partielle Remissionsrate – RCT.....	185

4.3.1.3.1.6	Minimale Resterkrankungsrate im Blut – RCT.....	191
4.3.1.3.1.7	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung – RCT.....	196
4.3.1.3.1.8	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen – RCT	203
4.3.1.3.1.8.1	EORTC QLQ-C30.....	216
4.3.1.3.1.8.2	EQ-5D-VAS	336
4.3.1.3.1.8.3	Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen	360
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30– RCT	385
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	469
4.3.1.3.1.10.1	Unerwünschte Ereignisse	471
4.3.1.3.1.10.2	Häufigste Unerwünschte Ereignisse.....	484
4.3.1.3.1.10.3	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	517
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	529
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben - Subgruppen.....	561
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben - Subgruppen.....	561
4.3.1.3.2.3	Ansprechen - Subgruppen	563
4.3.1.3.2.4	Komplette Remissionsrate - Subgruppen	565
4.3.1.3.2.5	Partielle Remissionsrate – Subgruppen	566
4.3.1.3.2.6	Minimale Resterkrankungsrate – Subgruppen	567
4.3.1.3.2.7	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung – Subgruppen	568
4.3.1.3.2.8	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und der B-Symptome – Subgruppen	569
4.3.1.3.2.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ- C30 – Subgruppen	590
4.3.1.3.2.10	Unerwünschte Ereignisse	598
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	599
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	645
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	645
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	645
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	645
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	646
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	646
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	649
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	649
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	649
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	649
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	650
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	650
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	651
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	652
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	652
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	652
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	653

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	653
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	653
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	654
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	654
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	654
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	656
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	688
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	688
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	688
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	689
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	689
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	689
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	691
4.7	Referenzliste.....	691
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		700
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		704
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		707
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		710
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		740
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		763
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		791

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	42
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab	50
Tabelle 4-4: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	68
Tabelle 4-5: Aufdosierungsschema für die Behandlung mit Venetoclax	69
Tabelle 4-6: Dosierungsschema für Rituximab (in Kombination mit Venetoclax)	69
Tabelle 4-7: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Venetoclax in Kombination mit Rituximab	71
Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-9: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab	86
Tabelle 4-10: Modifizierte Response-Kriterien gemäß der iwCLL-Richtlinien	90
Tabelle 4-11: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab	105
Tabelle 4-12: Im Dossier nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für Venetoclax in Kombination mit Rituximab	106
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set).....	125
Tabelle 4-20: Charakterisierung der CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set).....	126
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Hochrisiko-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)	127

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set).....	128
Tabelle 4-23: Charakterisierung der CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set).....	130
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Hochrisiko Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)	132
Tabelle 4-25: Patientendisposition - Gesamtpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Population).....	134
Tabelle 4-26: Patientendisposition – CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Population).....	134
Tabelle 4-27: Patientendisposition - Gesamtpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Population).....	134
Tabelle 4-28: Behandlungsdauer (Tage) in der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Population)	135
Tabelle 4-29: Behandlungsdauer (Tage) in der CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Population)	135
Tabelle 4-30: Behandlungsdauer (Tage) in der Hochrisiko-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Population)	136
Tabelle 4-31: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)	137
Tabelle 4-32: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)	137
Tabelle 4-33: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der Hochrisiko-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)	137
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 1).....	147
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 2).....	147
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	149
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	150
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population).....	153

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	155
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	157
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation).....	159
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)	162
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population).	165
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Ansprechen.....	169
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Ansprechen (Gesamtansprechrage) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation).....	171
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Ansprechen (Gesamtansprechrage) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)	172
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Ansprechen (Gesamtansprechrage) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population).	173
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Ansprechen (Ansprechdauer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation).....	174
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Ansprechen (Ansprechdauer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)	175
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Ansprechen (Ansprechdauer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population).	177
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Komplette Remissionsrate	179
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Komplette Remissionsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Komplette Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	181
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Komplette Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population).....	183
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Komplette Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	184
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Partielle Remissionsrate	185
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Partielle Remissionsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Partielle Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	187

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Partielle Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population).....	189
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Partielle Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	190
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Minimale Resterkrankungsrate	191
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Minimale Resterkrankungsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	193
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)	194
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	195
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung.....	196
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	197
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)	199
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	201
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen	203
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-79: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	216
Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	229
Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	242
Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	255
Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	256
Tabelle 4-89: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	258
Tabelle 4-90: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population).....	259
Tabelle 4-91: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	261
Tabelle 4-92: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	262
Tabelle 4-93: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	264
Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	265
Tabelle 4-95: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	267
Tabelle 4-96: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	268

Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	270
Tabelle 4-98: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	271
Tabelle 4-99: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	273
Tabelle 4-100: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	274
Tabelle 4-101: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	276
Tabelle 4-102: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population).....	277
Tabelle 4-103: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	279
Tabelle 4-104: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	280
Tabelle 4-105: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	282
Tabelle 4-106: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	283
Tabelle 4-107: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	285
Tabelle 4-108: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	286
Tabelle 4-109: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	288

Tabelle 4-110: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	289
Tabelle 4-111: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	291
Tabelle 4-112: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	292
Tabelle 4-113: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	294
Tabelle 4-114: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	295
Tabelle 4-115: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	297
Tabelle 4-116: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	298
Tabelle 4-117: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	300
Tabelle 4-118: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	301
Tabelle 4-119: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	303
Tabelle 4-120: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	304

Tabelle 4-121: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	306
Tabelle 4-122: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	307
Tabelle 4-123: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	309
Tabelle 4-124: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	310
Tabelle 4-125: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	312
Tabelle 4-126: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	313
Tabelle 4-127: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	315
Tabelle 4-128: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	316
Tabelle 4-129: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	318
Tabelle 4-130: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	319
Tabelle 4-131: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population).....	321
Tabelle 4-132: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population).....	322
Tabelle 4-133: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	324

Tabelle 4-134: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	325
Tabelle 4-135: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	327
Tabelle 4-136: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	328
Tabelle 4-137: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	330
Tabelle 4-138: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	331
Tabelle 4-139: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	333
Tabelle 4-140: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	334
Tabelle 4-141: Ergebnisse für EQ-5D-VAS (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	336
Tabelle 4-142: Ergebnisse für EQ-5D-VAS (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population)	338
Tabelle 4-143: Ergebnisse für EQ-5D-VAS (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	340
Tabelle 4-144: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation).....	342
Tabelle 4-145: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation).....	343
Tabelle 4-146: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population).....	345

Tabelle 4-147: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population)	346
Tabelle 4-148: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Hochrisiko-Population).....	348
Tabelle 4-149: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Hochrisiko-Population).....	349
Tabelle 4-150: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation).....	351
Tabelle 4-151: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation).....	352
Tabelle 4-152: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population).....	354
Tabelle 4-153: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population).....	355
Tabelle 4-154: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Hochrisiko-Population).....	357
Tabelle 4-155: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Hochrisiko-Population).....	358
Tabelle 4-156: Auftreten von B-Symptomen (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	360
Tabelle 4-157: Auftreten von B-Symptomen (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)	365
Tabelle 4-158: Auftreten von B-Symptomen (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	370
Tabelle 4-159: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum Wiederauftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten mit B-Symptomen zu Baseline, Gesamtpopulation)	375
Tabelle 4-160: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum ersten Auftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten ohne B-Symptome zu Baseline, Gesamtpopulation)	376
Tabelle 4-161: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum Wiederauftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten mit B-Symptomen zu Baseline, CIT-Population).....	378

Tabelle 4-162: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum ersten Auftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten ohne B-Symptome zu Baseline, CIT-Population).....	379
Tabelle 4-163: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum Wiederauftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten mit B-Symptomen zu Baseline, Hochrisiko-Population)	381
Tabelle 4-164: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum ersten Auftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten ohne B-Symptome zu Baseline, Hochrisiko-Population)	382
Tabelle 4-165: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	385
Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	386
Tabelle 4-167: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	388
Tabelle 4-168: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	397
Tabelle 4-169: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	406
Tabelle 4-170: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	415
Tabelle 4-171: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	416
Tabelle 4-172: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	418
Tabelle 4-173: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	419
Tabelle 4-174: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	421

Tabelle 4-175: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	422
Tabelle 4-176: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	424
Tabelle 4-177: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	425
Tabelle 4-178: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	427
Tabelle 4-179: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	428
Tabelle 4-180: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	430
Tabelle 4-181: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	431
Tabelle 4-182: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	433
Tabelle 4-183: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	434
Tabelle 4-184: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	436
Tabelle 4-185: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	437
Tabelle 4-186: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	439
Tabelle 4-187: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	440
Tabelle 4-188: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	442
Tabelle 4-189: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	443
Tabelle 4-190: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	445
Tabelle 4-191: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	446
Tabelle 4-192: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	448
Tabelle 4-193: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	449
Tabelle 4-194: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	451
Tabelle 4-195: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	452
Tabelle 4-196: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	454
Tabelle 4-197: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	455
Tabelle 4-198: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	457
Tabelle 4-199: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	458
Tabelle 4-200: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	460
Tabelle 4-201: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	461
Tabelle 4-202: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	463
Tabelle 4-203: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)	464
Tabelle 4-204: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	466
Tabelle 4-205: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	467
Tabelle 4-206: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	469
Tabelle 4-207: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	470
Tabelle 4-208: Ergebnisse für jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation).....	471
Tabelle 4-209: Ergebnisse für jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population).....	476
Tabelle 4-210: Ergebnisse für jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	480
Tabelle 4-211: Häufigste Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation)....	484
Tabelle 4-212: Häufigste Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population)	488
Tabelle 4-213: Häufigste Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety -Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	492

Tabelle 4-214: Häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	496
Tabelle 4-215: Häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population)	500
Tabelle 4-216: Häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	506
Tabelle 4-217: Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation)	510
Tabelle 4-218: Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population).....	512
Tabelle 4-219: Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	514
Tabelle 4-220: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation)....	517
Tabelle 4-221: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population)	521
Tabelle 4-222: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)	525
Tabelle 4-223: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 1).....	534
Tabelle 4-224: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 2).....	535
Tabelle 4-225: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 1)....	537
Tabelle 4-226: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 2)....	538
Tabelle 4-227: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 1)	540
Tabelle 4-228: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 2)	541
Tabelle 4-229: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie).....	543
Tabelle 4-230: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie).....	548

Tabelle 4-231: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie)	553
Tabelle 4-232: p-Werte der Interaktionstests der Verträglichkeit für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie)	558
Tabelle 4-233: p-Werte der Interaktionstests der Verträglichkeit für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie)	559
Tabelle 4-234: p-Werte der Interaktionstests der Verträglichkeit für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie).....	560
Tabelle 4-235: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	561
Tabelle 4-236: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	562
Tabelle 4-237: Subgruppenergebnisse für ORR für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	563
Tabelle 4-238: Subgruppenergebnisse für ORR für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	564
Tabelle 4-239: Subgruppenergebnisse für Ansprechdauer für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	565
Tabelle 4-240: Subgruppenergebnisse für Partielle Remissionsrate für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	566
Tabelle 4-241: Subgruppenergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate im Blut für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	567
Tabelle 4-242: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	568
Tabelle 4-243: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	569
Tabelle 4-244: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	572
Tabelle 4-245: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	575
Tabelle 4-246: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	578
Tabelle 4-247: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	579
Tabelle 4-248: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	580

Tabelle 4-249: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	581
Tabelle 4-250: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	582
Tabelle 4-251: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	583
Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	584
Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	585
Tabelle 4-254: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	586
Tabelle 4-255: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	587
Tabelle 4-256: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	588
Tabelle 4-257: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	589
Tabelle 4-258: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	590
Tabelle 4-259: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	592
Tabelle 4-260: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	593
Tabelle 4-261: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	594
Tabelle 4-262: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	595
Tabelle 4-263: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	596

Tabelle 4-264: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	597
Tabelle 4-265: Subgruppenergebnisse für jegliche UE für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	598
Tabelle 4-266: Subgruppenergebnisse für jegliche UE für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	599
Tabelle 4-267: Ergebniszusammenfassung zu den kategorialen Endpunkten (Gesamtpopulation)	600
Tabelle 4-268: Ergebniszusammenfassung zu den Time-to-Event-Endpunkten (Gesamtpopulation)	601
Tabelle 4-269: Ergebniszusammenfassung zu den stetigen Endpunkten (Gesamtpopulation)	607
Tabelle 4-270: Ergebniszusammenfassung zu den kategorialen Endpunkten (CIT-Population)	616
Tabelle 4-271: Ergebniszusammenfassung zu den Time-to-Event-Endpunkten (CIT-Population)	616
Tabelle 4-272: Ergebniszusammenfassung zu den stetigen Endpunkten (CIT-Population)	622
Tabelle 4-273: Ergebniszusammenfassung zu den kategorialen Endpunkten (Hochrisiko-Population)	631
Tabelle 4-274: Ergebniszusammenfassung zu den Time-to-Event-Endpunkten (Hochrisiko-Population)	631
Tabelle 4-275: Ergebniszusammenfassung zu den stetigen Endpunkten (Hochrisiko-Population)	637
Tabelle 4-276: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	646
Tabelle 4-277: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	646
Tabelle 4-278: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	647
Tabelle 4-279: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	647
Tabelle 4-280: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	648
Tabelle 4-281: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	650
Tabelle 4-282: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	650
Tabelle 4-283: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	651
Tabelle 4-284: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	653
Tabelle 4-285: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	658

Tabelle 4-286: Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab	660
Tabelle 4-287: Ergebnisse zur Wirksamkeit klinischer Studien mit Ibrutinib als Monotherapie in Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CLL/SLL	682
Tabelle 4-288: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	688
Tabelle 4-289 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausgeschlossene Volltexte.....	707
Tabelle 4-290 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT).....	710
Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für MURANO-Studie (GO28667). 740	
Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für MURANO-Studie (GO28667)	764

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Dosierungsschema von Venetoclax in Kombination mit Rituximab.....	70
Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben als Ziel einer CLL-Behandlung nach Hallek et al. 2008	95
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Abbildung 5: Studiendesign der MURANO-Studie.....	125
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für OS für die Gesamtpopulation	152
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für OS für die CIT-Population	154
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für OS für die Hochrisiko-Population	156
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für die Gesamtpopulation.....	161
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (IRC-Bewertung) für die Gesamtpopulation .	161
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für die CIT-Population	163
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (IRC-Bewertung) für die CIT-Population.....	164
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für die Hochrisiko-Population.....	167
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (IRC-Bewertung) für die Hochrisiko-Population.....	167
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Ansprechdauer für die Gesamtpopulation	175
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Ansprechdauer für die CIT-Population	176
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Ansprechdauer für die Hochrisiko-Population	178
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT für die Gesamtpopulation	198
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT für die CIT-Population	200
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT für die Hochrisiko-Population	202
Abbildung 21: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	220
Abbildung 22: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation	221
Abbildung 23: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	222
Abbildung 24: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	223
Abbildung 25: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	224

Abbildung 26: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	225
Abbildung 27: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	226
Abbildung 28: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	227
Abbildung 29: Verlauf der Symptomskala Finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation	228
Abbildung 30: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	233
Abbildung 31: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population	234
Abbildung 32: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	235
Abbildung 33: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	236
Abbildung 34: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	237
Abbildung 35: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	238
Abbildung 36: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	239
Abbildung 37: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	240
Abbildung 38: Verlauf der Symptomskala Finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population	241
Abbildung 39: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population	246
Abbildung 40: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population	247
Abbildung 41: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population	248
Abbildung 42: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population	249
Abbildung 43: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population	250
Abbildung 44: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population	251
Abbildung 45: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population	252

Abbildung 46: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population	253
Abbildung 47: Verlauf der Symptomskala Finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population	254
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	256
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	257
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	259
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	260
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	262
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	263
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	265
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	266
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population ..	268
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population..	269
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	271
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	272
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	274
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	275
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	277
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	278
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	280

Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	281
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	283
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	284
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	286
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	287
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	289
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	290
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	292
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	293
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	295
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	296
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	298
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	299
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	301
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	302
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	304
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	305
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population ...	307
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population...	308
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	310

Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	311
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	313
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	314
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	316
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	317
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	319
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation	320
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	322
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	323
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	325
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	326
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation .	328
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation .	329
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	331
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	332
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	334
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	335
Abbildung 102: Verlauf der EQ-5D-VAS für die Gesamtpopulation.....	337
Abbildung 103: Verlauf der EQ-5D-VAS für die CIT-Population.....	339
Abbildung 104: Verlauf der EQ-5D-VAS für die Hochrisiko-Population	341
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die Gesamtpopulation	343

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	344
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die CIT-Population.....	346
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die CIT-Population	347
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die Hochrisiko-Population	349
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	350
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die Gesamtpopulation	352
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	353
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die CIT-Population.....	355
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die CIT-Population	356
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die Hochrisiko-Population	358
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	359
Abbildung 117: Auftreten von B-Symptomen (Gesamtrate) für die Gesamtpopulation	364
Abbildung 118: Auftreten von B-Symptomen (Gesamtrate) für die CIT-Population	369
Abbildung 119: Auftreten von B-Symptomen (Gesamtrate) für die Hochrisiko-Population	374
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Wiederauftreten der B-Symptome für die Gesamtpopulation	376
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis ersten Auftreten der B-Symptome für die Gesamtpopulation.....	377
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Wiederauftreten der B-Symptome für die CIT-Population	379
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten der B-Symptome für die CIT-Population	380
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Wiederauftreten der B-Symptome für die Hochrisiko-Population.....	382
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten der B-Symptome für die Hochrisiko-Population.....	383
Abbildung 126: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	391
Abbildung 127: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation	392

Abbildung 128: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	393
Abbildung 129: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	394
Abbildung 130: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	395
Abbildung 131: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation.....	396
Abbildung 132: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	400
Abbildung 133: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	401
Abbildung 134: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	402
Abbildung 135: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	403
Abbildung 136: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	404
Abbildung 137: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population.....	405
Abbildung 138: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population.....	409
Abbildung 139: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population.....	410
Abbildung 140: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population.....	411
Abbildung 141: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population.....	412
Abbildung 142: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population.....	413
Abbildung 143: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population.....	414
Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	416
Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	417
Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	419

Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	420
Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	422
Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	423
Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	425
Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation..	426
Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	428
Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	429
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	431
Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	432
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	434
Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	435
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	437
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	438
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	440
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	441
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	443

Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	444
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	446
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	447
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	449
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	450
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	452
Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation ..	453
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	455
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	456
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	458
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population.....	459
Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	461
Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation.....	462
Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population.....	464
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population	465
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population	467

Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population..	468
Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die Gesamtpopulation	473
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für SUE für die Gesamtpopulation.....	474
Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für die Gesamtpopulation.....	474
Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, für die Gesamtpopulation	475
Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die CIT-Population	478
Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für SUE für die CIT-Population	478
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für die CIT-Population.....	479
Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, für die CIT-Population.....	479
Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die Hochrisiko-Population.....	481
Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für SUE für die Hochrisiko-Population.....	482
Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für die Hochrisiko-Population.....	482
Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, für die Hochrisiko-Population	483
Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für Erhöhte ALT/AST für die Gesamtpopulation	518
Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation für die Gesamtpopulation	519
Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Gesamtpopulation.....	519
Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Gesamtpopulation	520
Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für Erhöhte ALT/AST für die CIT-Population	522
Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation für die CIT-Population	523
Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) für die CIT-Population.....	523
Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) für die CIT-Population	524
Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für Erhöhte ALT/AST für die Hochrisiko-Population.....	526
Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation für die Hochrisiko-Population.....	527
Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Hochrisiko-Population	527

Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)
für die Hochrisiko-Population 528

Abbildung 204: Flow-Chart für den Patientenfluss der MURANO-Studie (GO28667) 762

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
11q	langer Arm von Chromosom 11
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
adj.	adjustiert
AHR	Anhebungsregel
ALC	Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	best supportive care
bzw.	beziehungsweise
CbR	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
CCOD	klinischer Stichtag (clinical cutoff date)
CIT	Chemo-Immuntherapie
CLL	chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
CR	komplette Remission (complete remission)
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CRF	case report form
CRi	komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow regeneration)
CR-Rate	Komplette Remissionsrate (complete remission rate)
CSR	Studienbericht (clinical study report)

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
CYP	Cytochrom P450
d. h.	das heißt
DCO	Datenschnitt (data cut-off)
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DOR	Ansprechdauer (duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	electronic case report form
EFS	ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EoCT	Ende der Kombinationstherapie (end of combination treatment)
EOCTR-Visite	Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie (End of Combination Treatment Response Visit)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-3L	dreistufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions 3 Level)
EQ-5D-VAS	visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale)
ERIC	European Initiative on CLL
EU	Europäische Union
EU-CTR	Studienregister clinicaltrialsregister.eu (EU-Clinical Trials Register)

Abkürzung	Bedeutung
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (good clinical practice)
ggf.	gegebenenfalls
HbcAb	Hepatitis B core antibody
HbsAg	Hepatitis B surface antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard-Ratio
IBM	ideal body mass
IdeR	Idelalisib in Kombination mit Rituximab
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgHV	variable Genregion der schweren Immunglobulinkette (immunoglobulin heavy-chain variable-region gene)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium (independent reviewing committee)
ITT	Intention-to-Treat
IU	Internationale Einheit (international unit)
iwCLL	internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie (international workshop on chronic lymphocytic leukemia)
IXRS	interaktives stimm-/web-basiertes System
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LTR	weniger als meldepflichtig (less than reportable)
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MDASI	Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MD Anderson Symptom Inventory)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	kleinster relevanter Unterschied (minimum important difference)
MMRM	Mixed Model Repeat Measurement
Mo	Monat(e)
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MTC	mixed treatment comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	wurde nicht berechnet
NB	nicht berechenbar
NCI-WG	Arbeitsgruppe des National Cancer Institute (National Cancer Institute-Working Group)
n. e.	nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NHS	National Health Service
nPR	noduläre partielle Remission
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PALG	Polish Adult Leukaemia Group
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PD	Progression/fortschreitende Erkrankung (progressive disease)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)

Abkürzung	Bedeutung
PH	proportional hazard
PO	oral
PR	partielle Remission
PR-L	partielle Remission mit Lymphozytose
PRO	patientenberichteter Endpunkt (patient-reported outcome)
PR-Rate	Partielle Remissionsrate
PT	Preferred Term
QD	einmal täglich
QLQ	Lebensqualitätsfragebogen (quality of life questionnaire)
R/R-CLL	rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz (risk difference)
RR	Relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (small lymphocytic lymphoma)
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage (standardised MedDRA query)
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins 53

Abkürzung	Bedeutung
TP53mut	Mutation im TP53-Gen
TREND	transparent reporting of evaluations with non-randomized design
TTNT	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment)
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
VenR	Venetoclax in Kombination mit Rituximab
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Rituximab bewertet werden. Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird zwischen verschiedenen therapielevanten Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer 17p (kurzer Arm von Chromosom 17)-Deletion und/oder TP53 (Gen des Tumorsuppressorproteins 53)-Mutation, und/oder Eignung für eine Chemo-Immuntherapie (CIT) unterscheiden. Für diese therapielevanten Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 4-1 zusammengefassten Fragestellungen.

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

Fragestellung	Population	Intervention	Komparator/ZVT
Gesamtpopulation			
1	Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben	Venetoclax+Rituximab	Siehe Fragestellung 2 und 3
Teilpopulation I (CIT-Population)			
2	Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Venetoclax+Rituximab	Eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^a
Teilpopulation II (Hochrisiko-Population)			
3	Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Venetoclax+Rituximab	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
<p>a: Vom G-BA wurden die folgenden CIT als etablierte und zugelassene Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Chemo-Immuntherapie festgelegt: Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (CbR). Gemäß G-BA ist für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und ohne del(17p) zusätzlich auch Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab von der ZVT umfasst.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BSC: best supportive care; CbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; R/R-CLL: rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	<p>Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit R/R-CLL^a, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben</p> <p>Fragestellung 2 (CIT-Population): Erwachsene Patienten mit R/R-CLL^a, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist</p> <p>Fragestellung 3 (Hochrisiko-Population): Erwachsene Patienten mit R/R-CLL^a, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p>	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	Fragestellung 1, 2 und 3: Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	<p>Fragestellung 1: siehe Fragestellung 2 und 3</p> <p>Fragestellung 2: - <i>Bendamustin+ Rituximab</i> Bendamustin (70 mg/m² KOF, 6 Zyklen à 28 Tage an Tag 1+2) Rituximab (6 Zyklen à 28 Tage; 375 mg/m² an Tag 0)</p>	E3	Andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	<p>Zyklus 1, 500 mg/m² KOF an Tag 1 Zyklus 2-6)</p> <p>- Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab</p> <p>Fludarabin (25 mg/m² KOF, 6 Zyklen à 28 Tage an Tag 1-3)</p> <p>Cyclophosphamid (250 mg/m² KOF, 6 Zyklen à 28 Tage an Tag 1-3)</p> <p>Rituximab (6 Zyklen à 28 Tage; 375 mg/m² an Tag 0 Zyklus 1, 500 mg/m² KOF an Tag 1 Zyklus 2-6)</p> <p>- Chlorambucil+ Rituximab</p> <p>Chlorambucil (0,5 mg/kg, 6 Zyklen à 28 Tage an Tag 1+15)</p> <p>Rituximab (6 Zyklen à 28 Tage; 375 mg/m² an Tag 1 Zyklus 1, 500 mg/m² KOF an Tag 1 Zyklus 2-6)</p> <p>- Ibrutinib+ Bendamustin+ Rituximab</p> <p>Ibrutinib (420 mg 1 × täglich, kontinuierlich)</p> <p>Bendamustin (70 mg/m² KOF, 6 Zyklen à 28 Tage; Tag 2+3 Zyklus 1, Tag 1+2 Zyklus 2-6)</p> <p>Rituximab (6 Zyklen à 28 Tage; 375 mg/m² an Tag 1 Zyklus 1, 500 mg/m² KOF an</p>				

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	Tag 1 Zyklus 2-6) Fragestellung 3: - Ibrutinib Ibrutinib (420 mg 1 × täglich, kontinuierlich) - Idelalisib+Rituximab Idelalisib (150 mg 2 × täglich, kontinuierlich) Rituximab (8 Zyklen: Zyklus 1 à 2 Wochen, Zyklus 2-5 à 2 Wochen, Zyklus 6-8 à 4 Wochen); 375 mg/m ² in Zyklus 1 Tag 0, 500 mg/m ² KOF in Zyklus 2-8 Tag 1) - BSC^b Patientenindividuell				
Endpunkte	Fragestellung 1, 2 und 3: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	Fragestellung 1, 2 und 3: RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit.
Studiendauer	Fragestellung 1, 2 und 3: Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudien-dauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Fragestellung 1, 2 und 3: Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, die/der den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^c	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	A7	Ausreichende Daten-Verfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Die Zulassung für Venetoclax in Kombination mit Rituximab lautet „Venclxyto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.“. Dieser Wortlaut ist so zu verstehen, dass es sich hierbei um Patienten mit R/R-CLL handelt.</p> <p>b: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sogenannte „no go“-Patienten dar, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keiner anderen Therapiemöglichkeit mehr zuführbar sind. BSC stellt daher für Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab in Frage kommen, keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet dar (vgl. Modul 3 A).</p> <p>c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>BSC: best supportive care; CIT: Chemo-Immuntherapie; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KOF: Körperoberfläche; R/R-CLL: rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: strengthening the reporting of observational studies in epidemiology; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; TREND: transparent reporting of evaluations with non-randomized design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Beurteilung der methodischen Qualität auf Studienebene sind Aspekte der Studienmethodik (zeitliche Parallelität der Gruppen, Vergleichbarkeit der Gruppen bzw.

Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren, Ergebnissteuerte Berichterstattung) und das Vorhandensein sonstiger verzerrender Aspekte eingeflossen.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden folgende Aspekte verwendet:

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

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

Synthese von Ergebnissen

Die Beschreibung von Design und Methodik erfolgte für die RCT MURANO unter Berücksichtigung des CONSORT (consolidated standards of reporting trials)-Statements. In Anhang 4-E wurden die Items 2b bis 14 nach CONSORT ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt.

Grundlage der Nutzenbewertung bilden die aktuellsten Ergebnisse der MURANO-Studie. Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt (data cut-off, DCO) vom 08. Mai 2018. Die Erhebung der Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrates (ORR), komplette Remission (CR) und partielle Remission (PR) durch das unabhängige Bewertungsgremium (independent reviewing committee, IRC) erfolgten lediglich zum vorherigen Datenschnitt vom 08. Mai 2017. Die Endpunkte gemäß IRC-Bewertung wurden im Abschnitt 4.3.1.3.1 als sekundäre Analysen präsentiert.

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

- Gesamtüberleben (overall survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)
- Ansprechen
 - Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR)
 - Ansprechdauer (duration of response, DOR)

- Komplette Remissionsrate (complete remission rate, CR-Rate)
- Partielle Remissionsrate (partial response rate, PR-Rate)
- Minimale Resterkrankungsrate im Blut
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung
- Symptomatik
 - Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) der dreistufigen Skala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions 3 Level, EQ-5D-3L)
 - Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit anhand unerwünschter Ereignisse (UE)

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte wurden mit absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen beschrieben. Für Endpunkte, für die ein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer Vergleichstherapie vorliegt, wurde zusätzlich das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Die Analysen stetiger Endpunkte basieren auf der (absoluten oder relativen) Veränderung bezogen auf den Ausgangswert. Für die präsentierten Effektmaße (OR, RR, RD, und Mittelwertdifferenz (MWD)) wurden neben den p-Werten stets auch Intervallschätzer in Form von 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Für die Endpunkte Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EQ-5D-VAS) sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wurde die Veränderung von Baseline bis zum Zeitpunkt der Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie (EOCTR-Visite)¹ anhand von Mixed-Model-Repeat-Measurement (MMRM)-Analysen ausgewertet.

Um dem Umstand unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen Rechnung zu tragen, wurden Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des Hazard-Ratio (HR) durchgeführt. Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, war das HR nicht berechenbar und stattdessen wurde das RR interpretiert. Ereigniszeitanalysen wurden für OS,

¹ Die EOCTR-Visite sollte gemäß Studienprotokoll 12 Wochen (frühestens 8 Wochen) nach Tag 1 des letzten Zyklus der Kombinationstherapie durchgeführt werden.

PFS, DOR, Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung, Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und Verträglichkeit (UE) durchgeführt.

Im Rahmen der Ereigniszeitanalysen wurden für alle Endpunkte bis auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse stratifizierte Schätzer verwendet. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletion (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig)² und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien).

Für die EQ-5D-VAS wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung um mindestens 12 Punkte). Für die Endpunkte PFS, ORR, komplette Remission (CR) und partielle Remission (PR) fand eine Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) statt. Die Endpunkte gemäß IRC-Bewertung wurden im Abschnitt 4.3.1.3.1 als sekundäre Analysen präsentiert.

Da es sich bei der für die Nutzenbewertung relevanten MURANO-Studie um eine RCT handelt, wurden potenzielle Effektmodifikatoren auf Basis von Interaktionstests untersucht. Für den Fall, dass nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $\leq 0,05$ aufzeigte, wurden die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten für die jeweilige Population präsentiert, um beurteilen zu können, ob eine relevante Effektmodifikation vorlag.

Da nur eine RCT vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

² Hoher Risikostatus: Vorliegen einer 17p-Deletion, kein Ansprechen auf ein Therapieregime mit Chemotherapie in der Erstlinie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer Chemotherapie oder Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach einer Chemo-Immuntherapie; niedriger Risikostatus: Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer Chemo-Immuntherapie.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Nutzendimension Endpunkt <i>Population</i>	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,50 [0,30; 0,85]; 0,0093	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI] p-Wert ^b (Log-Rank-Test) <i>Analyse zur AHR₁₅^d</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Modell)	0,32 [0,10; 1,02] 0,0426 [0,14; 0,75] 0,0544	Beträchtlich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,53 [0,29; 0,98]; 0,0409	Nicht quantifizierbar ^e
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,16 [0,12; 0,23]; < 0,0001	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,13 [0,07; 0,23]; < 0,0001	Erheblich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,18 [0,12; 0,28]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e
Gesamtansprechrage, Ansprechdauer, Komplette Remissionsrate, Partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
<i>Gesamtpopulation</i>		
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,38 [1,24; 1,53]; < 0,0001	- ^c
DOR^f HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,15 [0,10; 0,23]; < 0,0001	
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,19 [1,92; 5,30]; < 0,0001	
PR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	1,11 [0,95; 1,30]; 0,1880	

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>CIT-Population</i>		
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051	Erheblich
DOR^f HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,14 [0,07; 0,26]; < 0,0001	
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139	
PR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	0,93 [0,74; 1,16]; 0,5238	
<i>Hochrisiko-Population</i>		
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,57 [1,33; 1,85]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e
DOR^f HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,15 [0,08; 0,26]; < 0,0001	
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	4,96 [2,14; 11,50]; 0,0002	
PR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	1,24 [1,00; 1,54]; 0,0529	
Minimale Resterkrankungsrate im Blut		
<i>Gesamtpopulation</i>		
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,57 [2,74; 4,66]; < 0,0001	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001	Erheblich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,98 [2,75; 5,75]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,19 [0,13; 0,28]; < 0,0001	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,13 [0,07; 0,26]; < 0,0001	Erheblich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,22 [0,14; 0,35]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)		
Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^g		
EQ-5D-VAS		
Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^g		
Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen^h		
<i>Gesamtpopulation</i>		
Zeit bis zum Wiederauftretenⁱ HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,52 [0,30; 0,91]; 0,0180	- ^c
Zeit bis zum ersten Auftreten^j HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,87 [0,50; 1,52]; 0,6334	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
Zeit bis zum Wiederauftretenⁱ HR [95 %-KI] p-Wert ^b (Log-Rank-Test)	0,42 [0,16; 1,11] 0,0652	Beträchtlich
<i>Analyse zur AHR₁₅^d</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Modell)	[0,21; 0,86] 0,0795	
Zeit bis zum ersten Auftreten^j HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,06 [0,41; 2,75]; 0,9005	Nicht belegt
<i>Hochrisiko-Population</i>		
Zeit bis zum Wiederauftretenⁱ HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,59 [0,29; 1,21]; 0,1455	Nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten^j HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,70 [0,35; 1,43]; 0,3295	Nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)		
Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^g		
Verträglichkeit		
Jegliche SUE		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,65 [0,46; 0,91]; 0,0105	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046	Beträchtlich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,80 [0,53; 1,20]; 0,2729	Kein zusätzlicher Schaden

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Jegliche UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,09 [0,86; 1,38]; 0,4553	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,04 [0,69; 1,57]; 0,8474	Kein zusätzlicher Schaden
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,14 [0,85; 1,54]; 0,3673	Kein zusätzlicher Schaden
Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,84 [0,43; 1,64]; 0,6130	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,36 [0,09; 1,40]; 0,1252	Kein zusätzlicher Schaden
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,12 [0,51; 2,50]; 0,7733	Kein zusätzlicher Schaden
UE von speziellem Interesse		
<i>Gesamtpopulation</i>		
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k	- ^c
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k	
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	2,94 [0,59; 14,57]; 0,1651	
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	0,31 [0,12; 0,78]; 0,0080	

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>CIT-Population</i>		
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht HR [95 %-KI]; p-Wert Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k NB [NB; NB]; NB ^k NB [NB; NB]; NB ^k 4,47 [0,22; 91,38]; 0,3311 0,43 [0,08; 2,36]; 0,3178	Kein zusätzlicher Schaden
<i>Hochrisiko-Population</i>		
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k 0,19 [0,01; 3,98]; 0,2868 NB [NB; NB]; NB ^k 1,96 [0,36; 10,71]; 0,4270 0,28 [0,09; 0,87]; 0,0172	Kein zusätzlicher Schaden

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Basierend auf dem Datenschnitt vom 8. Mai 2018</p> <p>b: Stratifizierte Analyse</p> <p>c: Die Gesamtpopulation wird unterstützend dargestellt.</p> <p>d: Zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $\alpha=0,15$</p> <p>e: Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht, da zwar ein aktiver Vergleich vorliegt, die Therapie im Vergleichsarm jedoch nicht die ZVT abbildet.</p> <p>f: Nur Patienten mit Ansprechen gingen in die Analyse ein.</p> <p>g: Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten zu Baseline im VenR-Arm und der damit einhergehenden Verzerrung der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS fließen deren Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.</p> <p>h: Vorhandensein von B-Symptomen wird definiert durch die Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärliches Fieber > 38°C, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust > 10 %.</p> <p>i: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde.</p> <p>j: Die Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline B-Symptomfreiheit dokumentiert wurde.</p> <p>k: Nicht berechenbar, da in einem oder beiden Behandlungsarmen 0 Ereignisse vorlagen.</p> <p>AHR: Anhebungsregel; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; DOR: Ansprechdauer; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; NB: nicht berechenbar; ORR: Gesamtansprechrate; PH: proportional hazard; PR: partielle Remission; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

CIT-Population

Mortalität

Gesamtüberleben

In der CIT-Population wurde das mediane Gesamtüberleben weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Im VenR-Arm waren 4 Patienten (5,4 %) und im BR-Arm 10 Patienten (15,2 %) verstorben. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests war statistisch signifikant zugunsten von VenR (0,0426). Das 95 %-KI und der p-Wert des Cox-PH (proportional hazard)-Modells verfehlen jedoch gemessen an einer Signifikanzgrenze von 0,05 knapp den Nachweis eines statistisch signifikanten Effektes (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,10; 1,02]; 0,0544). Mit der im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen vorgeschlagenen Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % ergibt sich für die CIT-Population ein 85 %-KI von [0,14; 0,75] und mit einem p-Wert von 0,0544 ein zum Niveau 15 % statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von VenR. Die Anwendung dieser

Anhebungsregel (AHR₁₅) bestätigt somit die bereits mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests gezeigte Überlegenheit von VenR gegenüber BR in der CIT-Population. Das Risiko zu versterben ist bei einer Therapie mit VenR um 68 % reduziert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der CIT-Population lag das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung im VenR-Arm bei 44,3 Monaten und im BR-Arm bei 24,2 Monaten. Im VenR-Arm hatten 16 Patienten (21,6 %) ein Ereignis (Progression, Rezidiv oder Tod), im BR-Arm 47 Patienten (71,2 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,13 ([95 %-KI]: [0,07; 0,23]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine Progression, Rezidiv oder Tod war im VenR-Arm um 87 % vermindert.

Ansprechen

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 73 Patienten (98,6 %) ein Ansprechen gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 56 Patienten (84,8 %). Das RR für die Gesamtansprechrate lag bei 1,16 ([95 %-KI]: [1,05; 1,29]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert=0,0051).

In der CIT-Population lag die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, einer kompletten Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (CRi), einer nodulären partiellen Remission (nPR) oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund im VenR-Arm bei 40,0 Monaten und im BR-Arm bei 24,1 Monaten. Im VenR-Arm hatten 15 Patienten (20,5 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 42 Patienten (75,0 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,14 ([95 %-KI]: [0,07; 0,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko des Verlusts eines Ansprechens war im VenR-Arm um 86 % vermindert.

Komplette Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 24 Patienten (32,4 %) eine komplette Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm waren es 9 Patienten (13,6 %). Das RR für die komplette Remission lag bei 2,38 ([95 %-KI]: [1,19; 4,74]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert= 0,0139).

Partielle Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 49 Patienten (66,2 %) eine partielle Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm waren es 47 Patienten (71,2 %). Das RR für die partielle Remission lag bei 0,93 ([95 %-KI]: [0,74; 1,16]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,5238).

Minimale Resterkrankungsrate im Blut

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 64 Patienten (86,5 %) eine MRD-Negativität im Blut, im BR-Arm 19 Patienten (28,8 %). Das RR für die MRD-Negativität lag bei 3,00

([95 %-KI]: [2,03; 4,44]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001).

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

In der CIT-Population wurde die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lediglich im BR-Arm erreicht, sie betrug 28,9 Monate. Im VenR-Arm hatten 12 Patienten (16,2 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 42 Patienten (63,6 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,13 ([95 %-KI]: [0,07; 0,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine nächste Anti-CLL-Behandlung war im VenR-Arm um 87 % vermindert.

Symptomatik anhand von B-Symptomen

Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 24 Patienten (32,4 %) im VenR-Arm und bei 22 Patienten (34,4 %) im BR-Arm B-Symptome berichtet. Zur EOCTR-Visite wies im VenR-Arm kein Patient B-Symptome auf, im BR-Arm lagen bei 4 Patienten (7,1 %) B-Symptome vor. Insgesamt gingen die B-Symptome über die Zeit in beiden Armen zurück.

In der CIT-Population mit B-Symptomen zu Baseline wurde die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen lediglich im BR-Arm erreicht, sie lag bei 13,0 Monaten. Im VenR-Arm traten 9 Patienten (37,5 %) und im BR-Arm bei 12 Patienten (54,5 %) wieder B-Symptome auf. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests (p-Wert: 0,0652), sowie des Cox-PH-Modells (p-Wert: 0,0795) war jeweils nicht statistisch signifikant. Bei der im IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen vorgeschlagenen Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % ergibt sich für die CIT-Population ein 85 %-KI von [0,21; 0,86] und mit einem p-Wert von 0,0795 ein zum Niveau 15 % statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von VenR. Das Risiko des Wiederauftretens von B-Symptomen ist bei einer Therapie mit VenR um 58 % reduziert.

In der CIT-Population ohne B-Symptome zu Baseline wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten in keinem der beiden Arme erreicht. Im VenR-Arm traten bei 10 Patienten (20,0 %) im Laufe der Studie das erste Mal B-Symptome auf, im BR-Arm bei 8 Patienten (19,0 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,06 [0,41; 2,75]; 0,9005) war nicht statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 28 Patienten (37,8 %) traten im VenR-Arm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Im BR-Arm traten SUE bei 25 Patienten (37,9 %) auf. Das HR für SUE lag bei 0,39 ([95 %-KI]: [0,20; 0,76]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0046).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Im VenR-Arm trat in der CIT-Population bei 59 Patienten (79,7 %) ein UE mit CTCAE (gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse)-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 43 Patienten (65,2 %). Das HR für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 1,04 ([95 %-KI]: [0,69; 1,57]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,8474).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Bei 12 Patienten (16,2 %) traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Im BR-Arm traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei 7 Patienten (10,6 %) auf. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag bei 0,36 ([95 %-KI]: [0,09; 1,40]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1252).

Die Häufigsten UE (Preferred Term, PT) im VenR-Arm, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren Neutropenie (4,1 %), Thrombozytopenie (2,7 %) und Dünndarmobstruktion (1,4 %). Im BR-Arm traten Pneumonie (3,0 %), Thrombozytopenie (1,5 %) und Sepsis (1,5 %) als häufigste UE (PT), die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht***

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der CIT-Population erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht auf.

Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der CIT-Population eine Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation auf.

Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 2 Patienten (2,7 %) trat in der CIT-Population im VenR-Arm ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm trat es bei keinem Patienten auf. Das HR war nicht berechenbar. Das RR lag bei 4,47 (95 %-KI: [0,22; 91,38]); die Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert: 0,3311).

Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 2 Patienten (2,7 %) trat in der CIT-Population im VenR-Arm eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 4 Patienten (6,1 %). Das HR für eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 0,43 ([95 %-KI]: [0,08; 2,36]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,3178).

Subgruppen

In der CIT-Population wurden in den durchgeführten Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Interaktionen gefunden (siehe 4.3.1.3.1.10.1).

Hochrisiko-Population

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Hochrisiko-Population wurde das mediane Gesamtüberleben weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Im VenR-Arm waren 17 Patienten (14,7 %) und im BR-Arm 28 Patienten (23,5 %) verstorben. Das Hazard-Ratio lag bei 0,53 ([95 %-KI]: [0,29; 0,98]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0409). Das Risiko zu versterben ist bei einer Therapie mit VenR um 47 % reduziert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Hochrisiko-Population wurde das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung lediglich im BR-Arm erreicht; es betrug 15,5 Monate. Im VenR-Arm hatten 38 Patienten (32,8 %) ein Ereignis (Progression, Rezidiv oder Tod), im BR-Arm waren es 90 Patienten (75,6 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,18 ([95 %-KI]: [0,12; 0,28]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine Progression, Rezidiv oder Tod war im VenR-Arm um 82 % vermindert.

Ansprechen

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 104 Patienten (89,7 %) ein Ansprechen gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 68 Patienten (57,1 %). Das RR für die Gesamtansprechrage lag bei 1,57 ([95 %-KI]: [1,33; 1,85]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001).

In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund lediglich im BR-Arm erreicht; sie betrug 16,6 Monate. Im VenR-Arm hatten 27 Patienten (26,0 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 52 Patienten (76,5 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,15 ([95 %-KI]: [0,08; 0,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko des Verlusts eines Ansprechens war im VenR-Arm um 85 % vermindert.

Komplette Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 29 Patienten (25,0 %) eine komplette Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 6 Patienten (5,0 %). Das RR für die

komplette Remission lag bei 4,96 ([95 %-KI]: [2,14; 11,50]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert=0,0002).

Partielle Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 75 Patienten (64,7 %) eine partielle Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 62 Patienten (52,1 %). Das RR für die partielle Remission lag bei 1,24 ([95 %-KI]: [1,00; 1,54]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,0529).

Minimale Resterkrankungsrate im Blut

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 93 Patienten (80,2 %) eine MRD-Negativität, im BR-Arm 24 Patienten (20,2 %). Das RR für die MRD-Negativität lag bei 3,98 ([95 %-KI]: [2,75; 5,75]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001).

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lediglich im BR-Arm erreicht, sie betrug 22,3 Monate. Im VenR-Arm hatten 34 Patienten (29,3 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 75 Patienten (63,0 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,22 ([95 %-KI]: [0,14; 0,35]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine nächste Anti-CLL-Behandlung war im VenR-Arm um 78 % vermindert.

Symptomatik anhand von B-Symptomen

Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 41 Patienten (35,7 %) im VenR-Arm und bei 41 Patienten (35,0 %) im BR-Arm B-Symptome berichtet. Zur EOCTR-Visite wiesen im VenR-Arm 2 Patienten (2,0 %) und im BR-Arm 6 Patienten (6,8 %) B-Symptome auf. Insgesamt gingen die B-Symptome über die Zeit in beiden Armen zurück.

In der Hochrisiko-Population wurde in Patienten mit B-Symptomen zu Baseline die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen nur im BR-Arm erreicht, diese lag bei 15,6 Monaten. Im VenR-Arm traten bei 16 Patienten (39,0 %) wieder B-Symptome auf und im BR-Arm bei 19 Patienten (46,3 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,29; 1,21]; 0,1455) war nicht statistisch signifikant.

In der Hochrisiko-Population wurde in Patienten ohne B-Symptome zu Baseline die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Im VenR-Arm traten bei 15 Patienten (20,3 %) im Laufe der Studie das erste Mal B-Symptome auf, im BR-Arm bei 19 Patienten (25,0 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,35; 1,43]; 0,3295) war nicht statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 62 Patienten (53,4 %) traten im VenR-Arm SUE auf. Im BR-Arm traten SUE bei 51 Patienten (45,5 %) auf. Das HR für SUE lag bei 0,80 ([95 %-KI]: [0,53; 1,20]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2729).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Im VenR-Arm trat in der Hochrisiko-Population bei 100 Patienten (86,2 %) ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 85 Patienten (75,9 %). Das HR für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 1,14 ([95 %-KI]: [0,85; 1,54]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3673).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Bei 24 Patienten (20,7 %) traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Im BR-Arm traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei 11 Patienten (9,8 %) auf. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag bei 1,12 ([95 %-KI]: [0,51; 2,50]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7733).

Die häufigsten UE (PT) im VenR-Arm, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren Neutropenie (3,4 %), Thrombozytopenie (2,6 %) und Autoimmunhämolytische Anämie (1,7 %). Im BR-Arm traten Neutropenie (2,7 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (2,7 %) und Febrile Neutropenie (1,8 %) als häufigste UE (PT), die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht

Im VenR-Arm trat in der Hochrisiko-Population bei keinem Patienten erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,8 %). Das HR war nicht berechenbar. Das RR für erhöhte ALT/AST lag bei 0,19 ([95 %-KI]: [0,01; 3,98]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,2868).

Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der Hochrisiko-Population eine Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation auf.

Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 4 Patienten (3,4 %) trat in der Hochrisiko-Population im VenR-Arm ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,8 %). Das HR für ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 1,96 ([95 %-KI]: [0,36; 10,71]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,4270).

Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 4 Patienten (3,4 %) trat in der Hochrisiko-Population im VenR-Arm eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 13 Patienten (11,6 %). Das HR für eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 0,28 ([95 %-KI: [0,09; 0,87]]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0172).

Subgruppen

In der Hochrisiko-Population wurden in den durchgeführten Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Interaktionen gefunden (siehe 4.3.1.3.1.10.1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Abschließende Bewertung für die CIT-Population

Für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen für die CIT-Population Daten aus einer Subpopulation der MURANO-Studie vor. Die MURANO-Studie ist eine RCT der Evidenzstufe Ib, die sich direkt gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Bendamustin in Kombination mit Rituximab vergleicht. Für die Ergebnisse dieser Teilpopulation werden Aussagen abgeleitet, die jeweils als Hinweis gewertet werden.

Für die Mortalität ist ein Vorteil für die Behandlung mit VenR belegt. Dieser Vorteil resultiert aus dem statistisch signifikanten Vorteil des p-Werts aus dem stratifizierten Log-Rank-Test für VenR im Vergleich zu BR im Endpunkt Gesamtüberleben. Laut Studien-SAP (statistischer Analyseplan) handelt es sich beim Log-Rank-Test um den primären statistischen Test zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Therapieeffektes. Dieser Vorteil im Gesamtüberleben stellt eine deutliche Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar. Für das Gesamtüberleben ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Behandlung mit VenR belegt.

Weitere Vorteile für eine Behandlung mit VenR ergeben sich aus den Ergebnissen zur Morbidität. Hier bestehen für die Endpunkte PFS, ORR, DOR, CR-Rate, MRD-Rate im Blut und Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR. Die Vorteile von VenR bei diesen Endpunkten stellen eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar, weshalb der Zusatznutzen für diese Endpunkte jeweils als erheblich einzustufen ist.

Von besonderer Bedeutung bei der Anti-CLL-Behandlung ist ein tiefes Ansprechen, welches bei einer kompletten Remission und insbesondere bei Erzielen von MRD-Negativität vorliegt.

Bei Erreichen einer kompletten Remission kann dieses tiefe Ansprechen für den Patienten zu einer Symptomlinderung und damit zu einem gesteigerten Wohlbefinden führen. Zu einem spürbar gesteigerten Wohlbefinden tragen beim Ansprechen auf eine Therapie die

verminderte Tumorlast und das damit verbundene Anschwellen von Lymphknoten bei. Weiter beeinflusst ein tiefes Ansprechen den klinischen Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung positiv, indem die Gefahr von Resistenzbildung verringert und der durch Neutropenien bedingten Infektionsanfälligkeit sowie der durch Anämien bedingten Fatigue entgegengewirkt wird.

In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass das Erreichen einer CR zu einer längeren Ansprechzeit und einem längeren Gesamtüberleben führt. Neue Evidenz lässt jedoch darauf schließen, dass Patienten mit einer PR und einer negativen MRD ein besseres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit einer CR und positiver MRD. Zudem deuten jüngste Veröffentlichungen darauf hin, dass die Krankheitskontrolle bei Patienten mit R/R-CLL, die eine MRD-Negativität mit einer CIT erreichen, andauert. Die MRD-Raten, die in der CIT-Population erreicht wurden, liegen weit höher als bisher bei R/R-CLL erreicht.

Ein vergleichbar tiefes Ansprechen mit einer kompletten Remission sowie MRD-Negativität konnte bisher nur durch sehr intensive Therapien mit Chemo-Immunkombinationen erreicht werden. Bei vorbehandelten Patienten mit CLL konnte mit der Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron mit oder ohne Rituximab hingegen nur bei 19 % bzw. 12 % der Patienten MRD-Negativität erzielt werden. Je nach Arzneistoffkombination sind Chemo-Immuntherapien aber für Patienten mit Komorbiditäten oft nicht geeignet. Mit den seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit Ibrutinib in der Monotherapie oder der Kombination aus Idelalisib und Rituximab werden in der Regel auch nur partielle Remissionen erreicht – komplette Remissionen sind sehr selten. In der Studie RESONATE-17 (NCT01744691) erzielten 64 % der Patienten eine partielle Remission nach Ibrutinib-Monotherapie, aber keine komplette Remission. Unter Ibrutinib in Kombination mit BR erreichten gemäß IRC-Erhebung 13 % der Patienten eine MRD-Negativität. Bislang besteht die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung der CLL nur durch eine allogene Stammzelltransplantation.

Die erwähnten weiteren positiven Auswirkungen eines tiefen Ansprechens sind für den Patienten schon zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung in Form einer Symptomlinderung spürbar. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen zur Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen wider. Bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen wurde, wie im IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen vorgeschlagen, nach der Prüfung der relevanten Bedingungen eine Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % durchgeführt. Dadurch ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen für die CIT-Population mit B-Symptomatik zu Baseline.

Das Sicherheitsprofil von VenR ist insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Es traten im Verlauf der Studie keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu BR auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung mit VenR in der CIT-Population schließen lassen. Die unter der Therapie mit VenR beobachteten Neutropenien waren durch die im Studienprotokoll empfohlenen therapeutischen Maßnahmen gut behandelbar und führten nicht zu einer höheren Anzahl von Infektionen im VenR-Arm. Bezüglich der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag die Rate der Neutropenien im VenR-Arm höher

als im BR-Arm, aber die Rate an febrilen Neutropenien war unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR. Der bei den SUE gezeigte Vorteil zugunsten von VenR bedeutet für den Patienten eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird für die CIT-Population ein beträchtlicher Zusatznutzen für Venetoclax in Kombination mit Rituximab gesehen.

Die Daten für die CIT-Population zeigen, dass VenR gegenüber der ZVT

- eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und
- ein tiefes und andauerndes Ansprechen bewirkt,
- zu einer Verbesserung der Symptomatik sowie
- zu einer deutlichen Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie führt
- und verträglich ist.

Vor der Verfügbarkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gab es keine Therapie, die sehr gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer eine tiefe und lang anhaltende Wirksamkeit gezeigt hat. Die Möglichkeit, ein zielgerichtetes, chemotherapiefreies Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Zusammenfassend ist für Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei vorbehandelten Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist, (CIT-Population) **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Abschließende Bewertung für die Hochrisiko-Population

Für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen für die Hochrisiko-Population Daten aus einer Subpopulation der MURANO-Studie vor. Die MURANO-Studie ist eine RCT der Evidenzstufe Ib, die sich gegen Bendamustin in Kombination mit Rituximab vergleicht. Dies entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch liegt für die Hochrisiko-Population ein aktiver Vergleich vor, der zur Beurteilung des Zusatznutzens als beste verfügbare Evidenz herangezogen wird. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorliegt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Endpunkte mit einem Vorteil für die Therapie mit VenR als nicht quantifizierbar eingestuft und die Aussagesicherheit für jeden Endpunkt als Anhaltspunkt eingeschätzt. Zusätzlich wurden für die Hochrisiko-Population die Ergebnisse von VenR aus der MURANO-Studie den Daten aus Studien mit der ZVT Ibrutinib gegenübergestellt.

Für die Mortalität ist ein Vorteil für die Behandlung mit VenR belegt. Dieser Vorteil resultiert aus dem statistisch signifikanten Vorteil für VenR im Vergleich zu BR im Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Vorteil im Gesamtüberleben stellt eine deutliche Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar.

Weitere Vorteile für eine Behandlung mit VenR ergeben sich aus den Ergebnissen zur Morbidität. Hier bestehen für die Endpunkte PFS, ORR, DOR, CR-Rate, MRD-Rate im Blut und Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR. Die Vorteile von VenR bei diesen Endpunkten stellen eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar.

Von besonderer Bedeutung bei der Anti-CLL-Behandlung ist ein tiefes Ansprechen, welches bei einer kompletten Remission und insbesondere bei Erzielen von MRD-Negativität vorliegt.

Bei Erreichen einer kompletten Remission kann dieses tiefe Ansprechen für den Patienten zu einer Symptomlinderung und damit zu einem gesteigerten Wohlbefinden führen. Zu einem spürbar gesteigerten Wohlbefinden tragen beim Ansprechen auf eine Therapie die verminderte Tumormasse und das damit verbundene Abschwollen von Lymphknoten bei. Weiter beeinflusst ein tiefes Ansprechen den klinischen Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung positiv, indem die Gefahr von Resistenzbildung verringert und der durch Neutropenien bedingten Infektionsanfälligkeit sowie der durch Anämien bedingten Fatigue entgegengewirkt wird.

In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass das Erreichen einer CR zu einer längeren Ansprechzeit und einem längeren Gesamtüberleben führt. Neue Evidenz lässt jedoch darauf schließen, dass Patienten mit einer PR und einer negativen MRD ein besseres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit einer CR und positiver MRD. Zudem deuten jüngste Veröffentlichungen darauf hin, dass die Krankheitskontrolle bei Patienten mit R/R-CLL, die eine MRD-Negativität mit einer CIT erreichen, andauert. Die MRD-Raten, die in der Hochrisiko-Population erreicht wurden, liegen weit höher als bisher bei R/R-CLL erreicht.

Ein vergleichbar tiefes Ansprechen mit einer kompletten Remission sowie MRD-Negativität konnte bisher nur durch sehr intensive Therapien mit Chemo-Immunkombinationen erreicht werden. Bei vorbehandelten Patienten mit CLL konnte mit der Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron mit oder ohne Rituximab hingegen nur bei 19 % bzw. 12 % der Patienten MRD-Negativität erzielt werden. Je nach Arzneistoffkombination sind Chemo-Immuntherapien aber für Patienten mit Komorbiditäten oft nicht geeignet. Mit den seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit Ibrutinib in der Monotherapie oder der Kombination aus Idelalisib und Rituximab werden in der Regel auch nur partielle Remissionen erreicht – komplette Remissionen sind sehr selten. In der Studie RESONATE-17 (NCT01744691) erzielten 64 % der Patienten eine partielle Remission nach Ibrutinib-Monotherapie, aber keine komplette Remission. Unter Ibrutinib in Kombination mit BR erreichten gemäß IRC-Erhebung 13 % der Patienten eine MRD-Negativität. Bislang besteht die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung der CLL nur durch eine allogene Stammzelltransplantation.

Das Sicherheitsprofil von VenR ist insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Es traten im Verlauf der Studie keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu BR auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung mit VenR in der CIT-Population schließen lassen. Die unter der Therapie mit VenR beobachteten

Neutropenien waren durch die im Studienprotokoll empfohlenen therapeutischen Maßnahmen gut behandelbar und führten nicht zu einer höheren Anzahl von Infektionen im VenR-Arm. Bezüglich der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag die Rate der Neutropenien im VenR-Arm höher als im BR-Arm, aber die Rate an febrilen Neutropenien war unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR.

Bei der Gegenüberstellung der Daten von VenR und Ibrutinib scheinen die Ergebnisse zu den Überlebensraten und Gesamtansprechraten darauf hinzudeuten, dass eine Therapie mit VenR tendenziell höhere Überlebens- und Gesamtansprechraten liefert als eine Therapie mit Ibrutinib. Auch bei der Betrachtung des PFS zeigen die Ergebnisse einen leichten Vorteil für VenR gegenüber Ibrutinib. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in der MURANO-Studie und den Studien mit Ibrutinib konnten Ergebnisse für UE nicht adäquat miteinander verglichen werden. Insgesamt scheint die Häufigkeit des Auftretens von UE unter VenR und Ibrutinib vergleichbar, wobei die häufig vorkommenden UE unter Therapie mit VenR in der Regel hämatologischer Natur sind.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird für die Hochrisiko-Population ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Venetoclax in Kombination mit Rituximab gesehen.

Die Daten für die Hochrisiko-Population zeigen, dass VenR gegenüber BR eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht, ein tiefes und andauerndes Ansprechen bewirkt, zu einer Verbesserung der Symptomatik sowie zu einer deutlichen Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie führt und verträglich ist.

Die Wirkung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist unabhängig vom TP53-Status. Das bedeutet, dass Hochrisiko-Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab behandelt werden, die gleichen Ansprechraten aufweisen wie solche ohne diese Risikokonstellation. Entsprechend zeigen die dargestellten Studienergebnisse der MURANO-Studie den therapeutischen Erfolg von Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit R/R-CLL konsistent über alle Patientengruppen – auch für Hochrisiko-Patienten.

Vor der Verfügbarkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gab es keine Therapie, die gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer eine tiefe und lang anhaltende Wirksamkeit gezeigt hat. Die Möglichkeit, ein zielgerichtetes, chemotherapiefreies Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Zusammenfassend ist für Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei vorbehandelten Patienten mit CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Hochrisiko-Population), **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abzuleiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Im vorliegenden Dossier werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax (Venclyxto[®]) in Kombination mit Rituximab bewertet werden. Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Patientenpopulation

Venetoclax (Venclyxto[®]) in Kombination mit Rituximab (VenR) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Unter diesem Anwendungsgebiet sind Patienten mit einer rezidierten/refraktären chronischen lymphatischen Leukämie (R/R-CLL) zu verstehen.

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird zwischen verschiedenen therapie relevanten Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, und/oder Eignung für eine Chemo-Immuntherapie (CIT) unterscheiden. Für diese therapie relevanten Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 4-4 zusammengefassten Fragestellungen.

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

Fragestellung	Population	Intervention	Komparator/ZVT
Gesamtpopulation			
1	Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben	Venetoclax+Rituximab	Siehe Fragestellung 2 und 3
Teilpopulation I (CIT-Population)			
2	Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Venetoclax+Rituximab	Eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^a
Teilpopulation II (Hochrisiko-Population)			
3	Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Venetoclax+Rituximab	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
<p>a: Vom G-BA wurden die folgenden CIT als etablierte und zugelassene Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Chemo-Immuntherapie festgelegt: Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (CbR). Gemäß G-BA ist für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und ohne del(17p) zusätzlich auch Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab von der ZVT umfasst (1).</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BSC: best supportive care; CbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; R/R-CLL: rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist VenR. Venetoclax wird dabei zunächst alleine über einen Zeitraum von fünf Wochen auftitriert. Die Anfangsdosis von Venetoclax beträgt 20 mg einmal täglich für sieben Tage. In den darauffolgenden vier Wochen muss gemäß des Aufdosierungsschemas (Tabelle 4-5) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg erfolgen (2).

Tabelle 4-5: Aufdosierungsschema für die Behandlung mit Venetoclax

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

Nach sieben Tagen mit einer Dosis von 400 mg Venetoclax wird die Kombinationstherapie mit Rituximab begonnen (zu Woche 6). Rituximab wird über sechs Zyklen à 28 Tage als Infusion gegeben. Zu Zyklus 1 wird an Tag 1 mit einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) begonnen. Für Zyklus 2 bis 6 wird an Tag 1 eine Dosis von 500 mg/m² KOF Rituximab gegeben (Tabelle 4-6). Die Therapie mit Venetoclax erfolgt zunächst als Kombinationstherapie mit Rituximab und danach als Monotherapie kontinuierlich zwei Jahre lang oder bis zu einem Progress (2). Eine grafische Darstellung der Gabe von Venetoclax und Rituximab findet sich in Abbildung 1.

Tabelle 4-6: Dosierungsschema für Rituximab (in Kombination mit Venetoclax)

Zyklus/Tag	Dosis Rituximab
Zyklus 1/Tag 1	375 mg/m ² KOF
Zyklus 2/Tag 1	500 mg/m ² KOF
Zyklus 3/Tag 1	500 mg/m ² KOF
Zyklus 4/Tag 1	500 mg/m ² KOF
Zyklus 5/Tag 1	500 mg/m ² KOF
Zyklus 6/Tag 1	500 mg/m ² KOF
KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm	
Quelle: Fachinformation zu Rituximab (3)	

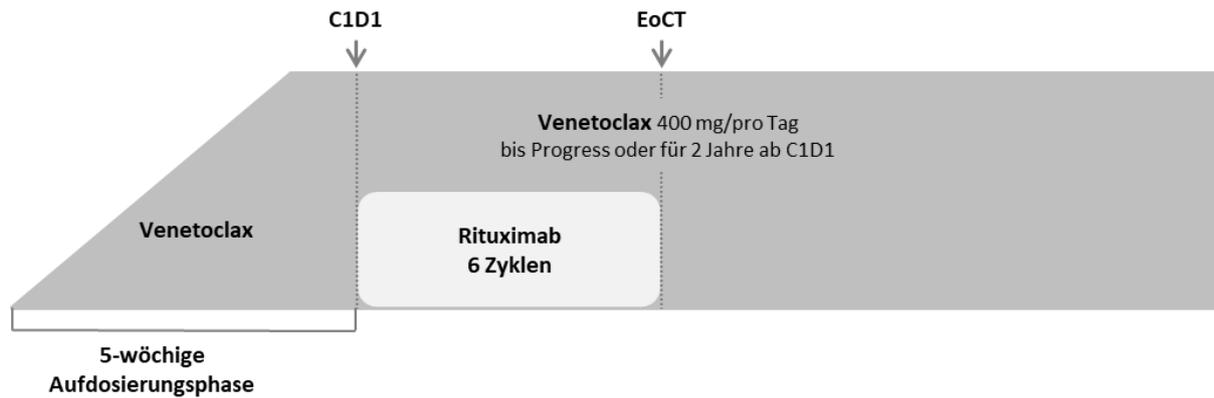


Abbildung 1: Dosierungsschema von Venetoclax in Kombination mit Rituximab

C1D1: Zyklus 1 Tag 1; EoCT: Ende der Kombinationstherapie; mg: Milligramm

Quelle: eigene Abbildung

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

Studien, bei denen weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten diese beiden Kriterien gleichzeitig erfüllten, wurden eingeschlossen, falls – auf Basis von patientenindividuellen Daten – Patienten (Kriterien für Population und Intervention erfüllt) den zwei Teilpopulationen zugeordnet werden konnten. Bei der vorliegenden Studie wurden entsprechend die Ergebnisse der relevanten Patienten für die CIT-Population bzw. die Hochrisiko-Population berechnet und die Ergebnisse der jeweiligen Subpopulationen dargestellt.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) für VenR wurden in einem Beratungsgespräch am 25. Oktober 2017 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt (1) und sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Patientenpopulation	ZVT
Teilpopulation I (CIT-Population):	
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.
Teilpopulation II (Hochrisiko-Population):	
Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
BSC: best supportive care; CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	
Quelle: Finale Niederschrift Beratungsanforderung 2017-B-170 (1)	

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird vom G-BA zwischen zwei Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del(17p)) und/oder Mutation im TP53-Gen (TP53mut) sowie der Indikation für eine CIT unterscheiden. Teilpopulation I bzw. II werden im Folgenden als CIT-Population bzw. Hochrisiko-Population bezeichnet.

Für die CIT-Population hat der G-BA eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie vergeben.

Vom G-BA wurden die folgenden CIT als etablierte und zugelassene Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen CIT festgelegt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR),
- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR),
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (CbR).

Gemäß G-BA ist für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und ohne del(17p) zusätzlich auch Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (IbrBR) von der ZVT umfasst (1).

Für die Hochrisiko-Population wurde vom G-BA Idelalisib in Kombination mit Rituximab (IdeR) und best supportive care (BSC) als ZVT vergeben.

Nach Leitlinien und Expertenmeinungen stellt BSC jedoch ausschließlich eine Option für sogenannte „no go“-Patienten dar, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keiner anderen Therapiemöglichkeit mehr zuführbar sind (4). BSC stellt daher für Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab in Frage kommen, keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.

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

Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität/Symptomatik
 - Progressionsfreies Überleben
 - Ansprechen
 - Gesamtansprechrage
 - Ansprechdauer
 - Komplette Remissionsrate
 - Partielle Remissionsrate
 - Minimale Resterkrankungsrate im Blut
 - Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung
 - Symptomatik³
 - Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
 - Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-3L
 - Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit
 - UE
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
 - Häufigste UE ($\geq 10\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm) nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Term (PT)

³ In der MURANO-Studie (GO28667) wurde noch der Fragebogen MDASI erhoben. Der Fragebogen wird nicht herangezogen, da dieser nur bis Zyklus 3 erhoben wurde. Ergebnisse aus dem Fragebogen MDASI sind dem Dossier beigelegt.

- Häufigste SUE (≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT
- Häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Differenz ≥ 2 % zwischen den Behandlungsarmen) nach SOC und PT
- UE von speziellem Interesse

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCT durchgeführt. Da eine direkt vergleichende RCT identifiziert wurde (Abschnitt 4.3.1.1.4), wurden keine Suchen für indirekte Vergleiche oder weitere Untersuchungen durchgeführt. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-8.

Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	<p>Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit R/R-CLL^a, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben</p> <p>Fragestellung 2 (CIT-Population): Erwachsene Patienten mit R/R-CLL^a, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist</p> <p>Fragestellung 3 (Hochrisiko-Population): Erwachsene Patienten mit R/R-CLL^a, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist</p>	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	Fragestellung 1, 2 und 3: Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	<p>Fragestellung 1: siehe Fragestellung 2 und 3</p> <p>Fragestellung 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Bendamustin+ Rituximab</i> Bendamustin (70 mg/m² KOF, 6 Zyklen à 28 Tage an Tag 1+2) Rituximab (6 Zyklen à 28 Tage; 375 mg/m² an Tag 0 Zyklus 1, 500 mg/m² KOF an 	E3	Andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung (1)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	<p>Tag 1 Zyklus 2-6)</p> <p>- Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab</p> <p>Fludarabin (25 mg/m² KOF, 6 Zyklen à 28 Tage an Tag 1-3)</p> <p>Cyclophosphamid (250 mg/m² KOF, 6 Zyklen à 28 Tage an Tag 1-3)</p> <p>Rituximab (6 Zyklen à 28 Tage; 375 mg/m² an Tag 0 Zyklus 1, 500 mg/m² KOF an Tag 1 Zyklus 2-6)</p> <p>- Chlorambucil+ Rituximab</p> <p>Chlorambucil (0,5 mg/kg, 6 Zyklen à 28 Tage an Tag 1+15)</p> <p>Rituximab (6 Zyklen à 28 Tage; 375 mg/m² an Tag 1 Zyklus 1, 500 mg/m² KOF an Tag 1 Zyklus 2-6)</p> <p>- Ibrutinib+ Bendamustin+ Rituximab</p> <p>Ibrutinib (420 mg 1 × täglich, kontinuierlich)</p> <p>Bendamustin (70 mg/m² KOF, 6 Zyklen à 28 Tage; Tag 2+3 Zyklus 1, Tag 1+2 Zyklus 2-6)</p> <p>Rituximab (6 Zyklen à 28 Tage; 375 mg/m² an Tag 1 Zyklus 1, 500 mg/m² KOF an Tag 1 Zyklus 2-6)</p>				

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	Fragestellung 3: - Ibrutinib Ibrutinib (420 mg 1 × täglich, kontinuierlich) - Idelalisib+Rituximab Idelalisib (150 mg 2 × täglich, kontinuierlich) Rituximab (8 Zyklen: Zyklus 1 à 2 Wochen, Zyklus 2-5 à 2 Wochen, Zyklus 6-8 à 4 Wochen); 375 mg/m ² in Zyklus 1 Tag 0, 500 mg/m ² KOF in Zyklus 2-8 Tag 1) - BSC^b Patientenindividuell				
Endpunkte	Fragestellung 1, 2 und 3: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	Fragestellung 1, 2 und 3: RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit.
Studiendauer	Fragestellung 1, 2 und 3: Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudien- dauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Fragestellung 1, 2 und 3: Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, die/der den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^c	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	A7	Ausreichende Daten-Verfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Die Zulassung für Venetoclax in Kombination mit Rituximab lautet „Venclxyto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.“ (2). Dieser Wortlaut ist so zu verstehen, dass es sich hierbei um Patienten mit R/R-CLL handelt.</p> <p>b: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sogenannte „no go“-Patienten dar, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keiner anderen Therapiemöglichkeit mehr zuführbar sind. BSC stellt daher für Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab in Frage kommen, keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet dar (vgl. Modul 3 A).</p> <p>c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>BSC: best supportive care; CIT: Chemo-Immuntherapie; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KOF: Körperoberfläche; R/R-CLL: rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: strengthening the reporting of observational studies in epidemiology; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; TREND: transparent reporting of evaluations with non-randomized design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die für die Fragestellung relevante Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgte eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossiorvorlage. Die Basis hierfür bildeten die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studie.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁵ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Interventionsstudien ist das TREND-Statement zur Beschreibung von Design und Methodik geeigneter.

Entsprechend wurden gemäß Dossievorlage für randomisierte Studien die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

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

- Geschlecht
- Ethnie
- Alter (stetig und kategorial)
- Gewicht
- Geografische Region

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

- B-Symptome
- ECOG-Performance Status (PS)
- Binet-Staging bei Diagnose
- Gesamtlymphozytenanzahl (ALC)
- Zahl der vorangegangenen Krebstherapien
- Ansprechdauer auf die letzte Therapie
- Ansprechen auf die letzte Therapie (refraktär oder rezidivierend)
- Lymphknotengröße
- 17p-Deletionsstatus (lokales Labor)
- 11q (langer Arm von Chromosom 11)-Deletionsstatus
- Risikostatus (abgeleitet und IXRS)
- IgHV (variable Genregion der schweren Immunglobulinkette)-Mutationsstatus
- TP53-Mutationsstatus
- TP53-Mutationsstatus und/oder 17p-Deletionsstatus (lokales Labor)
- β -2-Mikroglobulin
- Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (basierend auf Cockcroft-Gault-Formel))
- Leberfunktionsstörung

Da Charakteristika zum 17p-Deletionsstatus, TP53-Mutationsstatus und zum Risikostatus in die Definition der Teilpopulationen eingeflossen sind, wird auf eine Darstellung dieser Charakteristika für die CIT-Population und die Hochrisikopopulation verzichtet (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben
Morbidität/ Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtansprechrage ○ Ansprechdauer • Komplette Remissionsrate • Partielle Remissionsrate • Minimale Resterkrankungsrate im Blut • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung • Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ○ Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS ○ Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ○ Häufigste UE (bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarme), häufigste SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) und häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Differenz von mindestens 2 % zwischen den Behandlungsarmen), jeweils nach SOC und PT ○ UE von speziellem Interesse
<p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte wurden mit absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen beschrieben. Für Endpunkte, für die ein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer Vergleichstherapie bzw. Placebo durchgeführt wurde, wurde zusätzlich das

Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Im Text werden lediglich die Ergebnisse basierend auf dem Relativem Risiko beschrieben.

Die Analysen stetiger Endpunkte basieren auf der (absoluten oder relativen) Veränderung bezogen auf den Ausgangswert. Für die Endpunkte Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS sowie für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wurde die Veränderung von Baseline bis zum Zeitpunkt der EOCTR-Visite⁷ anhand von Mixed-Model-Repeat-Measurement (MMRM)-Analysen durchgeführt.

Für die präsentierten Effektmaße (OR, RR, RD, MWD) wurden neben den p-Werten stets auch Intervallschätzer in Form von 95 %-KI angegeben. Falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet worden ist, wird für die Berechnung des RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) durchgeführt (gemäß der Methodik beschrieben im Cochrane-Handbuch (5)).

Für die folgenden Endpunkte wurden Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des HR durchgeführt:

- Gesamtüberleben: Zeit bis Tod oder Zensierung
- Progressionsfreies Überleben: Zeit bis Krankheitsprogression, Tod oder Zensierung
- Ansprechen:
 - Ansprechdauer: Zeit ab Ansprechen bis Krankheitsprogression, Tod oder Zensierung
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung, Tod oder Zensierung
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS: Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung (auf Basis der definierten minimum important difference [MID]) oder Zensierung^{8,9}
- Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen
 - Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen oder Zensierung
 - Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen oder Zensierung

⁷ Die EOCTR-Visite soll gemäß Studienprotokoll 12 Wochen (frühestens 8 Wochen) nach Tag 1 des letzten Zyklus der Kombinationstherapie durchgeführt werden.

⁸ In der MURANO-Studie (GO28667) wurde noch der Fragebogen MDASI erhoben. Der Fragebogen wird nicht herangezogen, da dieser nur bis Zyklus 3 erhoben wurde. Ergebnisse aus dem Fragebogen MDASI sind dem Dossier beigelegt.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung (auf Basis der definierten MID) oder Zensurierung⁹
- Unerwünschte Ereignisse: Zeit bis zu einem UE oder Zensurierung

Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, war das HR nicht berechenbar und stattdessen wurde – falls dargestellt – das RR interpretiert.

Im Rahmen der Ereigniszeitanalysen wurden für alle Endpunkte bis auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse stratifizierte Schätzer verwendet. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletion (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig)¹⁰ und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien). Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde im SAP eine Stratifizierung nicht vorgesehen, daher wurden unstratifizierte Schätzer verwendet. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten werden die Ereigniszeitanalysen als relevanter erachtet als die rohen Raten RR, OR und RD.

⁹ In der MURANO-Studie (GO28667) wurde noch der Fragebogen EORTC QLQ-CLL16 erhoben. Die Ergebnisse aus dem Fragebogen EORTC QLQ-CLL16 wurden nicht im Rahmen des Dossiers betrachtet, da der Fragebogen von G-BA und IQWiG als nicht ausreichend validiert eingeschätzt wird (6, 7).

¹⁰ Hoher Risikostatus: Vorliegen einer 17p-Deletion, kein Ansprechen auf ein Therapieregime mit Chemotherapie in der Erstlinie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer Chemotherapie oder Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach einer Chemo-Immuntherapie; niedriger Risikostatus: Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer Chemo-Immuntherapie.

Mortalität

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

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der MURANO-Studie als sekundärer Endpunkt in Form einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die Gesamtüberlebenszeit gilt – entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) – als harter und patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität/Symptomatik

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

- Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)
- Ansprechen
 - Gesamtansprechrage (ORR)
 - Ansprechdauer (duration of response, DOR)
- Komplette Remissionsrate (complete remission rate, CR-Rate)
- Partielle Remissionsrate (partial remission rate, PR-Rate)
- Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment, TTNT)
- Symptomatik
 - Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-3L
 - Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Progressionsfreies Überleben und ereignisfreies Überleben

Das PFS ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst langen krankheitsfreien Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit. In der MURANO-Studie war das vom Prüfarzt erhobene PFS der primäre Wirksamkeitsendpunkt.

Operationalisierung

Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Progression oder eines Rezidivs (Tabelle 4-10) oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. In der MURANO-Studie fand eine Beurteilung des PFS sowohl anhand des Prüfarztes (PFS gemäß Prüfarzt) als auch durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) (PFS gemäß IRC) statt. Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse keines dieser Ereignisse eintrat, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Falls nach Baseline keine Bestimmung des Krankheitsstatus stattfand, wurde das PFS zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Tabelle 4-10: Modifizierte Response-Kriterien gemäß der iwCLL-Richtlinien

Response-Kriterium	Definition
Komplette Remission (complete remission, CR)	Folgende Kriterien müssen erfüllt sein (mindestens 2 Monate nach Ende der Therapie): <ul style="list-style-type: none"> • keine Lymphadenopathie (≤ 15 mm im größten Durchmesser und keine extra-nodalen Manifestationen) • keine Hepatomegalie oder Splenomegalie • keine Krankheitssymptome oder konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $> 1,5 \times 10^9/L$ (ohne Gabe von Wachstumsfaktoren) • Thrombozyten $> 100 \times 10^9/L$ (ohne Transfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren) • Hämoglobin-Wert > 110 g/L (ohne Transfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren) • periphere Lymphocyten $< 4 \times 10^9/L$ • normal-zelluläres Knochenmark, Lymphozytengehalt < 30 %, keine nodulären Strukturen aus Zellen des CLL-Phänotyps
Komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow recovery, CRi)	Kriterien analog zur CR; zusätzlich muss eine persistierende Zytopenie vorliegen
Noduläre partielle Remission (nPR)	Kriterien wie CR, ergänzend sind im Knochenmark noch noduläre Strukturen aus Zellen des CLL-Phänotyps nachweisbar.

Response-Kriterium	Definition
Partielle Remission (PR)	<p>Mindestens zwei der folgenden Kriterien müssen über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ Reduktion der peripheren Lymphocyten bezogen auf den Ausgangswert • $\geq 50\%$ Rückgang der Lymphadenopathie (bezogen auf Summe des Durchmessers der 6 größten Läsionen und Summenprodukt des Durchmessers der größten Läsionen (Computertomografie); zusätzlich keine Vergrößerung von Läsionen und keine neuen vergrößerten Lymphknoten) • $\geq 50\%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz bezogen auf den Ausgangswert (nur falls Leber oder Milz zu Beginn der Behandlung vergrößert waren) <p>zusätzlich muss mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ neutrophile Granulozytenanzahl $> 1,5 \times 10^9/L$ (ohne Wachstumsfaktoren) oder $\geq 50\%$ Verbesserung zum Ausgangswert, ○ Thrombozytenanzahl $> 100 \times 10^9/L$ (ohne Transfusion oder Wachstumsfaktoren) oder $\geq 50\%$ Verbesserung zum Ausgangswert ○ Hämoglobin-Wert $> 110\text{ g/L}$ (ohne Transfusionen oder Wachstumsfaktoren) oder $\geq 50\%$ Verbesserung zum Ausgangswert
Fortschreitende Erkrankung (progressive disease, PD)	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten neuer vergrößerter Lymphknoten ($> 15\text{ mm}$) oder anderer extra-nodaler Läsionen • $\geq 50\%$ Vergrößerung einer bisher vorhandenen Lymphadenopathie (längster Durchmesser) • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Leber oder der Milz bezogen auf den Ausgangswert oder Auftreten einer vor Therapie nicht bestehenden Hepatomegalie oder Splenomegalie • $\geq 50\%$ Erhöhung der peripheren Lymphocyten auf mindestens $5 \times 10^9/L$ <ul style="list-style-type: none"> ○ während der Behandlung wird gegen die periphere Lymphocytenzahl von Zyklus 1 Tag 1 verglichen, nach der Behandlung gegen den niedrigsten gemessenen Wert • Transformation zu aggressiverer Krankheitsform (z. B. Richter-Transformation) • mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung: Auftreten von Zytopenien, die auf CLL zurückzuführen sind (CLL-Zellen im Knochenmark nachweisbar)
Stabile Erkrankung	Keine CR oder PR oder keine PD
<p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; CSR: Studienbericht; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; nPR: noduläre partielle Remission; PD: Progression/fortschreitende Erkrankung; PR: partielle Remission</p> <p>Quellen: Bericht aus dem internationalen Workshop zu CLL (8) und CSR der MURANO-Studie (9).</p>	

Validität

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

Patientenrelevanz

Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen dem PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt OS, was die Patientenrelevanz des PFS unterstreicht (10). Gemäß der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ist das PFS Indikator für die Tumorstadiumsrate und dadurch ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt (11).

Im Rahmen einer palliativen und seriellen CLL-Behandlung ist das OS aufgrund von mehreren Therapieabfolgen nicht immer zu einer spezifischen Therapie eindeutig zuordenbar, so dass klinische Endpunkte wie das PFS zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden (11-15).

Gesamtansprechrates und Endpunkte zum Ansprechen gemäß iwCLL-Kriterien

Die ORR und die weiteren Endpunkte zum Ansprechen (DOR, CR-Rate, PR-Rate) gemäß international anerkannten iwCLL-Kriterien der NCI-WG-Arbeitsgruppe (Tabelle 4-10) ermöglichen Aussagen über das Erreichen einer möglichst guten und andauernden Remission und zur Dauer einer krankheitsfreien Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit. ORR, DOR, CR-Rate, und PR-Rate waren als sekundäre Endpunkte in der MURANO-Studie präspezifiziert.

Operationalisierung

In die Bewertung des Ansprechens gemäß iwCLL-Kriterien im Rahmen der Endpunkte ORR, DOR, CR-Rate und PR-Rate fließen Daten zur CR, CRi, nPR und PR sowie fortschreitenden Erkrankung (PD) ein (Tabelle 4-10).

Die ORR war definiert als Anteil der Patienten mit dem besten Ansprechen aus entweder CR, CRi, nPR oder PR zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie. Die ORR wurde durch den Prüfarzt (ORR gemäß Prüfarzt) sowie ein unabhängiges Bewertungsgremium (ORR gemäß IRC) beurteilt. Wurden nach Baseline keine Untersuchungen zum Ansprechen durchgeführt, dann wurden die Patienten als Nichtansprecher eingestuft.

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

Die CR-Rate bzw. PR-Rate waren als prozentualer Anteil der Patienten mit einem besten Ansprechen aus CR oder CRi bzw. nPR oder PR zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie. Die Beurteilung der Remission erfolgte durch den Prüfarzt und durch ein IRC. Patienten, für die keine Untersuchungen des Ansprechens nach der Baseline-Untersuchung verfügbar waren, wurden als Nicht-Ansprecher gewertet.

Validität

Die Endpunkterhebungen zur ORR, DOR, CR-Rate und PR-Rate beruhen auf klinischen und radiologischen Daten, welche mithilfe standardisierter und international anerkannter iwCLL-Kriterien objektiv ausgewertet werden (Tabelle 4-10) (8). Dadurch ist zentrenübergreifend eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten gegeben.

Patientenrelevanz

Das in der ORR zusammengefasste Auftreten von CR, CRi, nPR und PR dient als Maß für die Tumorlast und ist in der Regel auf die Wirksamkeit der Therapie zurückzuführen (16). Da eine Heilung der CLL durch eine konventionelle Therapie derzeit als ausgeschlossen angesehen werden kann (4), ist eine an der ORR gemessene effektive Behandlung des Lymphoms als Ziel einer Anti-CLL-Behandlung zu erachten. Das durch die ORR zusammengefasste Erreichen einer möglichst guten Remission ist unmittelbar patientenrelevant, da eine Remission von möglichst hoher Qualität eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht (14, 17, 18).

Eine Verlängerung der DOR, in der ein Tumor effektiv kontrolliert ist und die Erkrankung nicht fortschreitet, ist von Bedeutung für Patienten, da in dieser Zeit nur geringe oder keine Krankheitssymptome zu erwarten sind. Außerdem verringert eine längere DOR die Notwendigkeit neuer Therapien. Die DOR ist zu denjenigen Endpunkten zu zählen, welche anstelle des OS zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Patientenrelevanz antineoplastischer Wirkstoffe herangezogen werden kann (12-14, 19).

Das in der CR-Rate zusammengefasste Auftreten von CR oder CRi, bzw. das in der PR-Rate abgebildete Auftreten von PR oder nPR, beschreibt – wie zur ORR oben ausgeführt – den direkten Behandlungseffekt auf den Tumor (16). Eine Verlängerung des Ansprechens durch Stabilisierung der Erkrankung kann den emotionalen Stress durch Angst vor einer Krankheitsprogression lindern. Über unterschiedliche Krebserkrankungen hinweg wurde berichtet, dass eine Verbesserung von patientenberichteten Endpunkten (patient-reported outcome, PRO) zumeist mit einer PR oder CR einherging (20). Die Patientenrelevanz der CR-Rate wurde in zurückliegenden Nutzenbewertungen im Anwendungsbereich Leukämie vom G-BA bestätigt (21).

Minimale Resterkrankungsrate im Blut

Die MRD-Rate war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der MURANO-Studie und ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer sehr tiefen molekularen Remission. Die Tiefe der molekularen Remission korreliert dabei sowohl mit einem verlängerten PFS als auch mit einem längeren OS (22).

Operationalisierung

Im Rahmen der Diagnostik zur Minimalen Resterkrankungs (MRD)-Rate können MRD-positive und MRD-negative Patienten unterschieden werden. Ein Patient ist gemäß der European Initiative on CLL (ERIC)-Kriterien MRD-negativ, wenn weniger als eine CLL-Zelle unter 10.000 normalen Leukozyten nachgewiesen werden kann ($< 1/10.000$) (23, 24).

Die MRD-Rate wurde in der MURANO-Studie definiert als der Anteil der Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt MRD-negativ waren, gemessen im peripheren Blut.

Die MRD-Rate im Blut wurde definiert als Anteil der Patienten, die während der Studie irgendwann MRD-negativ waren, gemessen im peripheren Blut. Patienten, für die nach Baseline keine MRD-Untersuchung dokumentiert war, wurden in der Analyse als MRD-positiv gewertet. Eine Ausnahme bildeten Patienten, die nicht lange genug nachverfolgt wurden, um zu diesem Zeitpunkt eine MRD-Untersuchung dokumentiert zu haben.

Validität

Die Feststellung des MRD-Status beruht auf einer sehr sensitiven Diagnostik, welche standardisiert und nach international anerkannten Kriterien des ERIC in zentralen Laboratorien durchgeführt wurde (24, 25). Die Unterscheidung in MRD-positive oder MRD-negative Patienten unterliegt dabei keiner subjektiven Interpretation und ist Grundlage für studienübergreifend vergleichbare Messungen von Behandlungseffekten. Daten zur MRD können – im Gegensatz zum PFS oder OS – schon kurz nach der Behandlung erhoben werden (26). Aus diesem Grund wurde die Rate MRD-negativer Patienten als Endpunkt zur Darstellung des klinischen Nutzens einer Anti-Krebsbehandlung von der EMA in die Richtlinie zur Evaluierung von Krebstherapien aufgenommen (27). Weiter wurde die Validität des Endpunktes MRD-Rate (Bestimmung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR, polymerase chain reaction)) vom G-BA bestätigt (28).

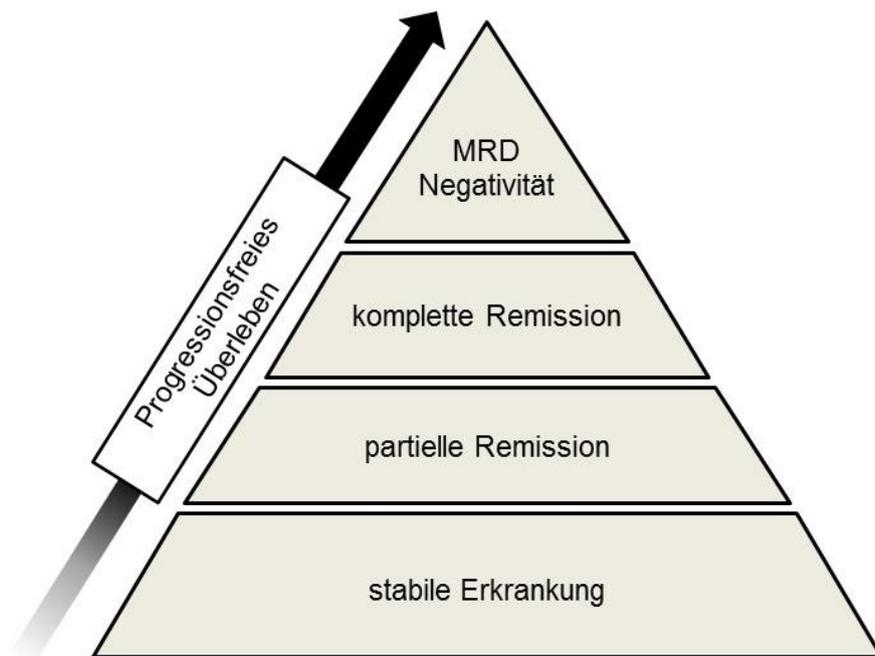


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben als Ziel einer CLL-Behandlung nach Hallek et al. 2008

MRD: minimale Restkrankung

Quelle: Abbildung nach Hallek et al. (2008) (26, 29)

Patientenrelevanz

Die MRD-Negativität konnte in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker, der mit einem längeren PFS und OS korrelierte, identifiziert werden (30-39). Daher gilt das Erreichen einer MRD-negativen CR als ideales Ziel einer Anti-CLL-Behandlung (29). Der durch die MRD-Analyse mögliche Nachweis eines tiefen Therapieansprechens auf zellulärer Ebene ist damit eine Weiterentwicklung in der Evaluierung einer Anti-CLL-Behandlung (Abbildung 2) (8). Das Erreichen einer MRD-Negativität wird auch vom G-BA als wichtiger Prognosefaktor bei lymphatischen Krebserkrankungen gesehen (28).

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment, TTNT) ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst langen krankheitsfreien Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit und war ein präspezifizierter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der MURANO-Studie.

Operationalisierung

Die TTNT war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Start einer neuen, nicht im Studienprotokoll spezifizierten Anti-CLL-Behandlung oder bis zum Tod. Patienten, bei denen keines der genannten Ereignisse eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.

Validität

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

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung beschreibt den Zeitraum, in dem die Erkrankung effektiv mit Venetoclax behandelt wird und stellt eine messbare Verzögerung zur nächsten Therapielinie dar. Dies ist von Bedeutung für den Patienten, da er in dieser Zeit weitgehend ohne Beschwerden ist und die Notwendigkeit neuer Therapien sowie die damit einhergehenden Nebenwirkungen verringert wird. Mit jeder weiteren Therapielinie sind vorangegangene Therapien, bekannte Nebenwirkungen von Vortherapien sowie der aktuelle Allgemeinzustand des Patienten (Alter, Komorbiditäten) bei der Therapiewahl zu berücksichtigen, wodurch in höheren Therapielinien eingeschränkte Optionen zur Verfügung stehen (4).

Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Die Symptomskalen und Einzelsymptome des Fragebogens zur Lebensqualität (quality of life questionnaire, QLQ) des EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) erfassen PRO und waren präspezifizierte Endpunkte in der MURANO-Studie.

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

EQ-5D-VAS

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

Operationalisierung

Der Gesundheitszustand eines Patienten wurde anhand einer visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-3L Fragebogens beurteilt (0 entspricht dem schlechtesten Gesundheitszustand, 100 entspricht dem besten Gesundheitszustand). Die EQ-5D-VAS wurde zu mehreren im Studienprotokoll definierten Zeitpunkten erhoben und als Verlaufsbeobachtung ausgewertet. Für die EQ-5D-VAS ist eine Verbesserung durch eine positive Veränderung zum Ausgangswert gekennzeichnet. Der G-BA gibt an, dass die MID für die EQ-5D-VAS, basierend auf einer Validierungsstudie für Krebserkrankungen, bei 7 bis 12 Punkten zu verorten ist. Weiterhin empfiehlt der G-BA, im Falle der Darstellung einer MID von 7 zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 10 oder 12 Punkten durchzuführen (1). Im vorliegenden Dossier werden daher Analysen mit der Untergrenze von 7 Punkten dargestellt und zusätzlich eine konservative Auswertung mit einer MID von 12 Punkten.

Validität

Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes aus Patientensicht dar (40, 41). Die EQ-5D-VAS wurde und wird in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit CLL eingesetzt (42-44).

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes – gemessen anhand der EQ-5D-VAS – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (45).

Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Die CLL wird durch eine massive Zunahme von reifen B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und der Milz charakterisiert (46). Im späteren Verlauf der Krankheit treten unspezifische, als B-Symptome bezeichnete Symptome wie Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß oder Fatigue auf (47).

Der G-BA nennt die B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) als patientenrelevanten Endpunkt für Patienten mit R/R-CLL und ordnet diese bei der Morbidität ein (1).

Operationalisierung

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

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

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

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

B-Symptomatik keine B-Symptome beobachtet wurden, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten, die keine Behandlung bekommen haben, wurden zu Baseline zensiert.

Die Operationalisierung erfolgte anhand der beschriebenen Ereigniszeitanalysen, um dem Umstand unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen Rechnung zu tragen. Unterstützend wurde die Anzahl an Patienten mit B-Symptomen pro Visite tabellarisch und grafisch dargestellt. Zusätzlich zu den zusammengefasst dargestellten B-Symptomen wurden auch deren Einzelkomponenten (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) tabellarisch präsentiert.

Validität

Die Erhebung der B-Symptome fand in der MURANO-Studie entsprechend Protokoll für alle Patienten standardmäßig zum Screening und anschließend an Tag 1 in jedem Zyklus sowie an weiteren entsprechenden Erhebungszeitpunkten statt (48). Die gewählten Auswertungen zur B-Symptomatik gewährleisten, dass sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne B-Symptome zu Baseline berücksichtigt werden. Die Auswertungen zur Zeit bis zum Wiederauftreten und zur Zeit bis zum ersten Auftreten sowie den Verläufen über die Zeit erlauben insgesamt eine repräsentative Einschätzung des Effekts der Therapien auf die B-Symptomatik.

Patientenrelevanz

Bei Patienten mit CLL können sich klinische Beschwerden im Sinne von B-Symptomen äußern; B-Symptome spielen bei der Diagnostik, der Entscheidung zur Initiierung einer Therapie und der Verlaufskontrolle eine wesentliche Rolle (4). Die Definition der B-Symptome in der Studie entsprach im Wesentlichen den Angaben der S3-Leitlinie zu B-Symptomen und reflektiert damit die Relevanz aus dem Behandlungsalltag (47). Für den Patienten stellen diese spürbaren Symptome eine Belastung dar, die auch die Lebensqualität stark einschränken können. So kann Nachtschweiß (unphysiologisches starkes Schwitzen, das während des Schlafs auftritt) zu gestörtem Schlaf führen und einen Wäschewechsel nötig machen, unbeabsichtigter Gewichtsverlust kann zu Abgeschlagenheit führen sowie mit dem Verlust von Muskelmasse einhergehen und Fieber kann ein allgemeines Unwohlsein und Schwäche hervorrufen. Zusätzlich können B-Symptome auch ein Anzeichen für einen Progress sein oder für die Transformation zu einer aggressiveren Erkrankung (4, 49). Dieser Endpunkt ist daher insgesamt für den Patienten besonders relevant.

Lebensqualität

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

EORTC QLQ-C30

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

Operationalisierung

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

Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstaus/Lebensqualität. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert. Im Allgemeinen werden Veränderungen um 5 bis 10 Punkte als für den Patienten relevant betrachtet (50, 51). Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) wurde entsprechend der Anmerkung des G-BA die konservative Auswertung mit einer MID von 10 Punkten verwendet (52).

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist für onkologische Studien validiert (53, 54). Der EORTC QLQ-C30 ist der am häufigsten verwendete Lebensqualitätsfragebogen in onkologischen Studien und wurde zur Erfassung der Lebensqualität in weiteren großen CLL-Studien verwendet (55). Der Fragebogen wurde und wird in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit CLL eingesetzt (42-44).

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung der Symptomatik, Morbidität und Lebensqualität – gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-C30 – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (45).

Verträglichkeit

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

Unerwünschte Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und Verträglichkeit einer Anti-CLL-Behandlung. Sie wurden standardmäßig in der MURANO-Studie gemäß Guter Klinischer Praxis (GCP) erhoben.

Operationalisierung

In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab Studienbeginn auftraten und bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studientherapie oder 90 Tage nach der letzten Dosis von Rituximab, je nachdem welcher Zeitraum länger war. Nach dieser Periode wurden vom Prüfarzt SUE, Tod oder andere UE, die im Verdacht standen mit der Studienbehandlung in Verbindung zu stehen, berichtet. Zur Darstellung der Verträglichkeit wurde die Gesamtzahl der UE dokumentiert. Außerdem wurde aufgeschlüsselt nach:

- UE
- SUE
- UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Häufigste UE (bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarme) nach SOC und PT
- Häufigste SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) nach SOC und PT
- Häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Differenz von mindestens 2 % zwischen den Behandlungsarmen) nach SOC und PT
- UE von speziellem Interesse
 - Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht
 - Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation
 - Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Validität

Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E6) erstellt und berichtet (56). In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und

international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) codiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Patientenrelevanz

Das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse ist per Definition patientenrelevant (57).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹¹ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹² werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹³ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt

¹¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹² Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da eine Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimitteln in einer Teilpopulation des Anwendungsgebietes vorlag. Aus diesem Grund wurde auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen. Sofern relevante Sensitivitätsanalysen in den Studienberichten verfügbar waren, wurden diese auch im Dossier dargestellt.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wird für den Endpunkt PFS gemäß Prüfarzt die unstratifizierte Analyse im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im Dossier dargestellt.

Für die Endpunkte der PRO-Daten wurden die folgenden primären Analysen durchgeführt: Veränderung der Skalen von Baseline bis zum Bewertungszeitpunkt mittels MMRM-Analyse, Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Zeit bis zur Verbesserung (für EORTC QLQ-C30: Veränderung der Scores um mindestens 10 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt; für EQ-5D-VAS: Veränderung des Scores um mindestens 7 Punkte von Baseline zum

Bewertungszeitpunkt). Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden für EQ-5D-VAS folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

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

Zu der Erhebung der Endpunkte PFS, ORR, CR und PR jeweils gemäß Prüfarzt wurden folgende sekundäre Analysen zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 durchgeführt:

- PFS gemäß IRC
- ORR gemäß IRC
- CR gemäß IRC
- PR gemäß IRC

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppenkategorien unterscheidet.

Gemäß IQWiG liegt eine Effektmodifikation vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $\leq 0,05$ aufzeigt (57).

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

Es wurden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten je Subpopulation präsentiert, bei denen der p-Wert des Interaktionstests $\leq 0,05$ ist.

Für den Fall, dass nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und auf die Darstellung verzichtet. Dieses Vorgehen entspricht den aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG (57). Da die Berücksichtigung von regionalen Effekten ausdrücklich vom G-BA gefordert ist, werden Subgruppenanalysen für die Variable geografische Region für alle Endpunkte durchgeführt, obwohl eine der Subgruppenkategorien weniger als 10 Patienten umfasst.

Die in Tabelle 4-11 dargestellten Faktoren wurden für die Subgruppenanalysen herangezogen.

Tabelle 4-11: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe^a	Subgruppen-Kategorien im Dossier
Geschlecht	dichotom	präspezifiziert	männlich; weiblich
Alter	dichotom	präspezifiziert	< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre
Ethnie	3 Ausprägungen	präspezifiziert	asiatisch; schwarz oder afroamerikanisch; weiß
IgHV-Mutationsstatus	dichotom	präspezifiziert	ja; nein
Ansprechen auf die letzte Behandlung	dichotom	präspezifiziert	refraktär; rezidivierend
Ansprechdauer	dichotom	präspezifiziert	< 12 Monate; ≥ 12 Monate
17p-Deletionsstatus (zentrales Labor)	dichotom	präspezifiziert	ja; nein
11q-Deletionsstatus	dichotom	präspezifiziert	ja; nein
TP53-Mutationsstatus	dichotom	präspezifiziert	ja; nein
TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion (zentrales Labor)	dichotom	präspezifiziert	ja; nein
Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	3 Ausprägungen	präspezifiziert	1, 2, ≥ 3
Fludarabin refraktär	dichotom	präspezifiziert	ja; nein
Lymphknotengröße zu Baseline	dichotom	präspezifiziert	< 5 cm; ≥ 5 cm
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	dichotom	präspezifiziert	< $25 \times 10^9/L$; ≥ $25 \times 10^9/L$
Nierenfunktionsstörung	3 Ausprägungen	präspezifiziert	normal; mild; moderat ^b
Leberfunktionsstörung	4 Ausprägungen	präspezifiziert	normal; mild; moderat, schwer ^c
Risikostatus (IXRS)	dichotom	präspezifiziert	hoch; niedrig
Geografische Region	5 Ausprägungen	präspezifiziert	USA/Kanada; Australien/Neuseeland; Westeuropa; Zentral- und Osteuropa; Asien
17p-Deletion (lokal, IXRS)	dichotom	präspezifiziert	ja; nein

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe ^a	Subgruppen-Kategorien im Dossier
<p>a: Eine Präspezifizierung erfolgte in den Studiendokumenten lediglich für die Endpunkte PFS und ORR.</p> <p>b: normal: CrCl \geq 90 mL/min, mild: CrCl \geq 60 und $<$ 90 mL/min, moderat: CrCl \geq 30 und $<$ 60 mL/min; in die Studie wurden keine Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen</p> <p>c: mild war definiert als normales totales Bilirubin und AST $>$ ULN oder totales Bilirubin $>$ 1,0 bis 1,5 mal ULN, moderat definiert als totales Bilirubin $>$ 1,5 bis 3,0 mal ULN, schwer definiert als totales Bilirubin $>$ 3,0 ULN (kein Patient mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde in die Studie eingeschlossen)</p> <p>11q: langer Arm von Chromosom 11; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; AST: Aspartat-Aminotransferase; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CrCl: Kreatinin-Clearance; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ULN: oberes Limit von Normal</p>			

Die Wahl der Trennpunkte basierte dabei auf der Präspezifizierung der Trennpunkte im statistischen Analyseplan.

In sind Tabelle 4-12 weitere weitere Subgruppenvariablen inklusive des Grundes für die Nichtberücksichtigung beschrieben.

Tabelle 4-12: Im Dossier nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Merkmal	Darstellung	Subgruppen-Kategorien	Begründung für Nicht-Darstellung
Alter zu Studienbeginn	dichotom	$<$ 75; \geq 75 Jahre	Durch andere Kategorisierung (Alter zu Studienbeginn: $<$ 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) abgedeckt und geringe Fallzahl in einer Subgruppenkategorie. Daten liegen im Studienbericht vor.
Länder	-	-	Subgruppendarstellung durch geografische Region abgedeckt. Geringe Fallzahlen in den einzelnen Subgruppenkategorien, da Studie in 20 Ländern durchgeführt wird.
Zentren	-	-	Subgruppendarstellung durch geografische Region abgedeckt. Geringe Fallzahlen in den einzelnen Subgruppenkategorien, da Studie in 109 Zentren durchgeführt wird.

Für die Endpunkte PFS und ORR wurde im SAP die Darstellung der oben genannten Subgruppenanalysen präspezifiziert (Tabelle 4-11) und diese wurden für PFS (gemäß Prüfarzt) und ORR (gemäß Prüfarzt) im Dossier dargestellt. Für die entsprechenden IRC-Bewertungen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Daten lediglich zum

Datenschnitt vom 8. Mai 2017 vorlagen und deshalb nur als sekundäre Analysen dargestellt werden. Aufgrund der besonderen Relevanz von OS wurde für OS die gleiche Vorgehensweise bezüglich Subgruppenanalysen wie für PFS (gemäß Prüfarzt) und ORR (gemäß Prüfarzt) gewählt.

Für die weiteren Endpunkte im Dossier wurden die gemäß Dossievorlage erforderlichen Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht, Größe der Lymphknoten zu Baseline, Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline und geografische Region) durchgeführt. Für die Gesamtpopulation wurden zusätzlich Subgruppenanalysen nach Stratifizierungsfaktoren (17p-Deletion, Risikostatus (hoch/niedrig)) dargestellt.

Für die Teilpopulationen CIT-Population und Hochrisiko-Population wurden die Subgruppenvariablen 17p-Deletionsstatus (zentrales Labor), 17p-Deletion (lokal, IXRS), TP53-Mutationsstatus, TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion (zentrales Labor) und Risikostatus (IXRS) nicht dargestellt, da diese Kriterien in die Definition der Populationen eingeflossen sind und daher Subgruppenanalysen bezüglich dieser Variablen nicht sinnvoll sind.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁴. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁵, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁶ oder auch

¹⁴ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁷, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁸.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁹.

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

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

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

¹⁸ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
MURANO (GO28667, NCT02005471)	ja	ja	laufend ^b	4 Jahre	Venetoclax+ Rituximab Bendamustin+ Rituximab
CLL13 (NCT02950051)	nein	nein ^c	laufend ^d	8 Jahre	Standard Chemo- Immuntherapie (FCR/BR) Rituximab+ Venetoclax Obinutuzumab+ Venetoclax Obinutuzumab+ Ibrutinib+Venetoclax

Da es sich bei der ebenfalls zur Zulassung eingereichten Studie M13-365 nicht um eine RCT handelt, wird diese nicht aufgeführt.

a: Als Studiendauer ist der Zeitraum vom Einschluss des ersten Patienten bis zum (geschätzten) letzten Studienbesuch des letzten Patienten angegeben.
b: Rekrutierung abgeschlossen
c: Förderer
d: Rekrutierung hat begonnen

BR: Bendamustin+Rituximab; FCR: Fluderabin+Chlorambucil+Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14. September 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CLL13 (NCT02950051)	Die Patientenpopulation in der CLL13 umfasst nur therapie-naive Patienten und entspricht damit nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Venetoclax in Kombination mit Rituximab.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

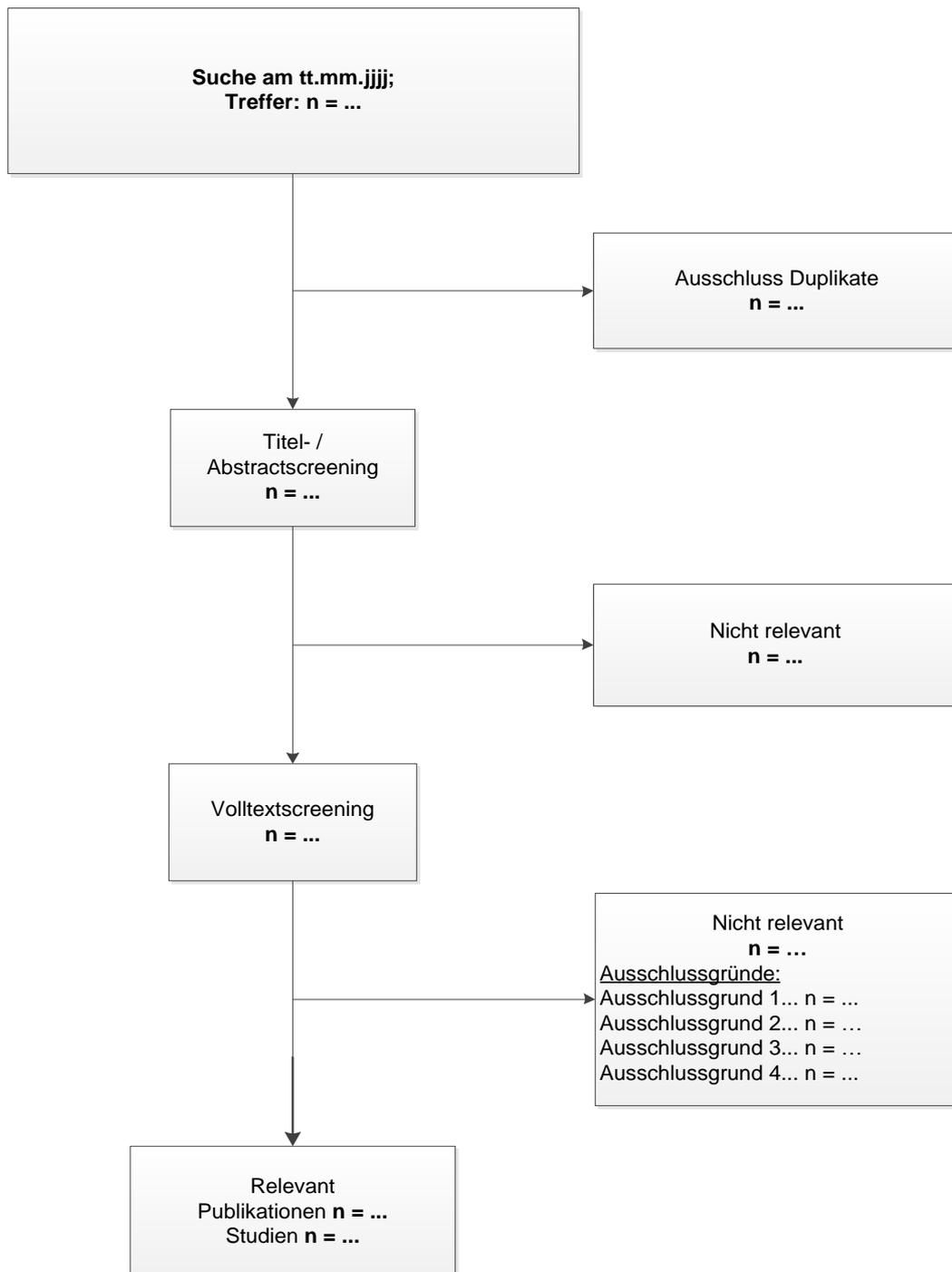


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

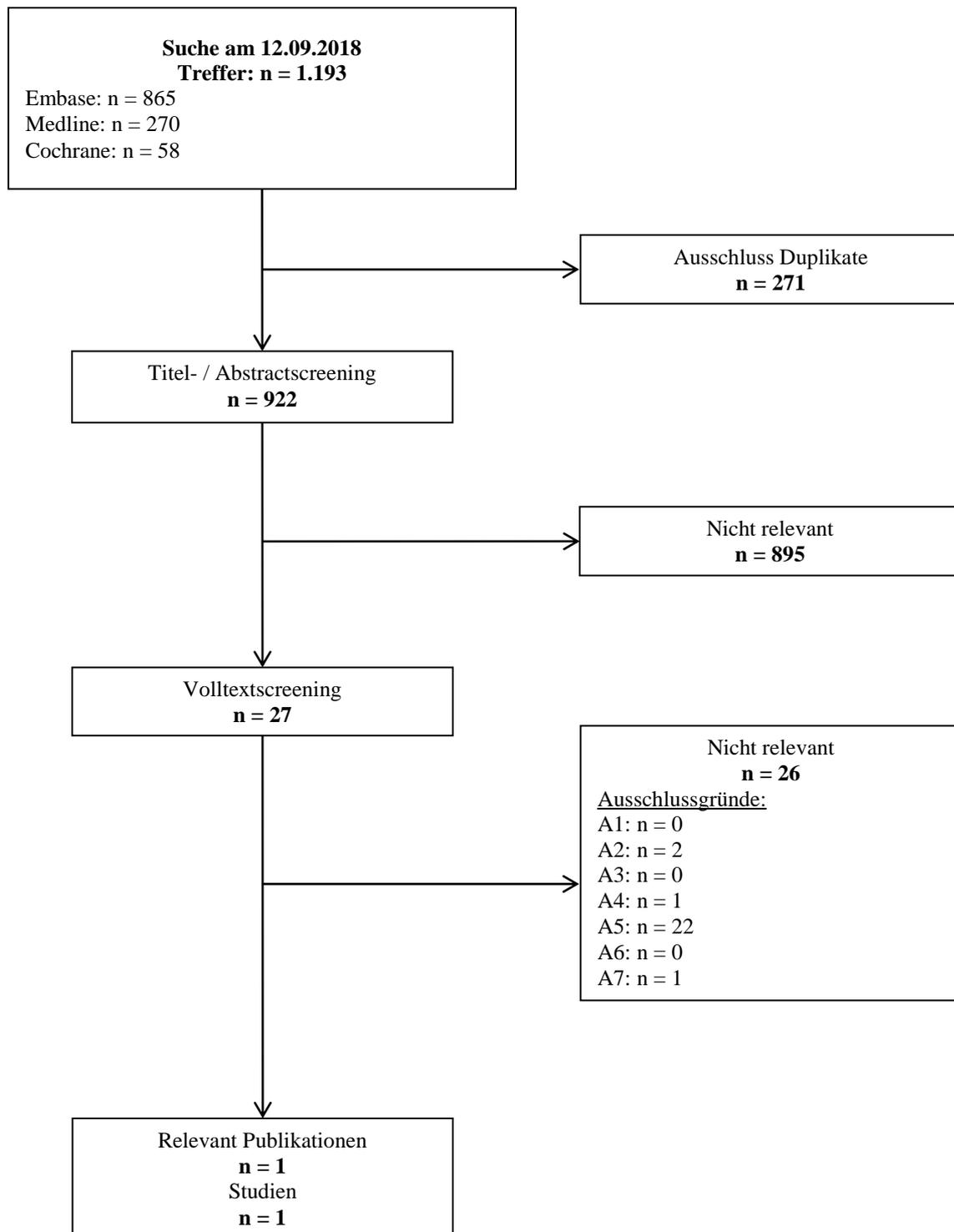


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

(Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 895 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für 27 Publikationen war eine Sichtung des Volltextes notwendig. Dabei wurden 26 der Publikationen begründet auf Volltextebene ausgeschlossen (Anhang 4-C).

Es wurde im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche eine Publikation zu einer relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die für die Gesamtpopulation einen direkten Vergleich mit einem der gewählten Komparatoren erlaubt: die MURANO-Studie (GO28667) (58).

Für die CIT-Population erlaubt die identifizierte MURANO-Studie ebenfalls einen direkten Vergleich mit der ZVT (58).

Für die Hochrisiko-Population konnte in der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT identifiziert werden, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MURANO (GO28667)	ClinicalTrials.gov (NCT02005471, (59)) EU-CTR (2013-002110-12, (60)) ICTRP (DRKS00006063, (61); EUCTR2013-002110-12-CZ, (62); NCT02005471, (63))	ja	ja	laufend ^b
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Rekrutierung abgeschlossen EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Die Studienregistersuche ergab einen Treffer zu einer relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, welche für die Gesamtpopulation einen direkten Vergleich mit einem der gewählten Komparatoren erlaubt: die MURANO-Studie (GO28667)

Die Studienregistersuche ergab einen Treffer zu einer relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die für die CIT-Population einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt: die MURANO-Studie (GO28667).

Für die Hochrisiko-Population konnte keine RCT identifiziert werden, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14. September 2018.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MURANO (GO28667)	ja	ja ^b	nein	ja (9) ^d	ClinicalTrials.gov (59) EU-CTR (60) ICTRP (61-63)	ja (58)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die F. Hoffmann-La Roche Ltd und AbbVie Inc. als Co-Sponsor auftreten.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Interimsbericht liegt vor.</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool enthält eine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, welche für die Gesamtpopulation einen direkten Vergleich mit einem der gewählten Komparatoren erlaubt: die MURANO-Studie (GO28667).

Die MURANO-Studie enthält Patienten, die der CIT-Population zuzuordnen sind. Für diese Population erlaubt die MURANO-Studie einen direkten Vergleich mit der ZVT.

Die MURANO-Studie enthält auch Patienten, die der Hochrisiko-Population zuzuordnen sind. Der in der Studie vorliegende Komparator BR entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch existiert damit für die Hochrisiko-Population ein aktiver Vergleich, der als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MURANO (GO28667)	Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie	Rezidierte/refraktäre erwachsene (≥ 18 Jahre) CLL-Patienten	Arm A (n=194) Arm B (n=195)	Arm A (Venetoclax+ Rituximab): 5 Wochen Ramp-up- Phase für Venetoclax. Anschließend Kombinationstherapie mit Rituximab für 6 Zyklen à 28 Tage. Danach Weiterbehandlung mit Venetoclax bis zu 2 Jahre oder bis Progression. Arm B (Bendamustin+ Rituximab): Kombinationstherapie für 6 Zyklen à 28 Tage.	109 Zentren in 20 Ländern (Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich) Studienbeginn: 26.02.2014 (Screening erster Patient) Erster Datenschnitt: 08.05.2017 Zweiter Datenschnitt: 08.05.2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS (gemäß Prüfarzt) <u>Sekundäre Endpunkte und weitere Endpunkte:</u> PFS (gemäß IRC) PFS (gemäß Prüfarzt und IRC) in der Subpopulation der Patienten mit del(17p), Beste Gesamt- ansprechrates, Gesamtansprechrates, CR, CRi, nPR, PR, OS, EFS, DOR, TTNT, MRD, UE, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L, EQ-5D-VAS

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; del(17p): 17p-Deletion; DOR: Ansprechdauer; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-3L: dreistufige Skala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; MRD: minimale Resterkrankung; nPR: noduläre partielle Remission; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Venetoclax+ Rituximab	Bendamustin+ Rituximab	Weitere Behandlungscharakteristika für Venetoclax+ Rituximab
MURANO (GO28667)	<u>Venetoclax</u> 400 mg PO QD (5-wöchige Ramp-up- Phase ^a vor Zyklus 1 mit Rituximab) + <u>Rituximab</u> 6 Zyklen 375 mg/m ² KOF (Tag 1, Zyklus 1), 500 mg/m ² KOF (Tag 1, Zyklus 2-6)	<u>Bendamustin</u> 6 Zyklen 70 mg/m ² KOF (Tag 1+2, Zyklus 1-6) + <u>Rituximab</u> 6 Zyklen 375 mg/m ² KOF (Tag 1, Zyklus 1), 500 mg/m ² KOF (Tag 1, Zyklus 2-6)	<u>Ramp-up-Phase:</u> Patienten im Venetoclax+Rituximab-Arm starteten die Studie mit 20 mg QD Venetoclax für mindestens 7 Tage. Traten innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis mit 20 mg Abnormalitäten im Elektrolythaushalt auf, die auf ein TLS deuteten, wurden die Patienten angemessen behandelt bevor die nächste Dosis Venetoclax verabreicht wurde. Die Venetoclax-Dosis wurde dann wöchentlich erhöht (50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg). Die Gesamtdauer der Ramp-up-Phase betrug 5 Wochen. Patienten im Venetoclax+Rituximab-Arm, die während der 6 Zyklen der Kombinationstherapie keine Progression hatten, wurden bis zu einem Maximum von 2 Jahren oder bis zur Progression der Krankheit mit Venetoclax (400 mg PO QD) weiterbehandelt. <u>Follow-up:</u> Anschließend an die 6 Zyklen der Kombinationstherapie werden die Patienten aus beiden Armen über insgesamt 3 Jahre (ab Zyklus 1, Tag 1) alle 3 Monate klinisch nachverfolgt. Danach werden die Patienten alle 6 Monate bis zum Austritt aus der Studie, dem Ende der Studie oder maximal 2 Jahre nachverfolgt.
a: Bis Version 4 des Studienprotokolls war eine Ramp-up-Phase von 4 oder 5 Wochen möglich (9). KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; PO: oral; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLS: Tumorlysesyndrom			

Zur Beantwortung der Fragestellungen (Abschnitt 4.2.1) für VenR liegt eine RCT vor: Studie GO28667 (MURANO) (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.4). Die MURANO-Studie vergleicht VenR mit BR bei erwachsenen Patienten mit R/R-CLL.

Populationen

Gesamtpopulation

Die Gesamtpopulation der MURANO-Studie wird unterstützend dargestellt, da hierauf die Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet basiert und damit die beste verfügbare Evidenz für die Patienten des Anwendungsgebietes darstellt.

Es wurde überprüft, ob die Anwendung der Intervention Venetoclax (Auftitration und Dosierung) der Fachinformation entspricht. Mit Ausnahme von 14 Patienten (7,2 %) erfolgte in der Gesamtpopulation bei allen Patienten im VenR-Arm eine 5-wöchige Aufdosierungsphase von Venetoclax mit anschließender Rituximab-Gabe (58). Damit entsprach bei mehr als 80 % der Patienten die Dauer der Aufdosierungsphase der Fachinformation.

CIT-Population

BR wurde vom G-BA für die CIT-Population (erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist) als Option der ZVT patientenindividuellen Chemo-Immuntherapie genannt (1). Die Versorgungsrelevanz von BR als etablierte Therapie für die CIT-Population wurde in Modul 3 A ausführlich diskutiert. Zusammenfassend kann darauf geschlossen werden, dass BR die am breitesten empfohlene Chemo-Immuntherapie in den Leitlinien (4, 47) darstellt und entsprechend über alle Therapielinien hinweg am häufigsten Einsatz findet (64-66). Da in der MURANO-Studie Patienten enthalten sind, die der CIT-Population angehören und die Studie das zu bewertende Arzneimittel mit BR vergleicht, kann für die CIT-Population direkt vergleichende Evidenz aus einer Subpopulation der MURANO-Studie präsentiert werden. Für die CIT-Population wurde die Subpopulation definiert als Patienten:

- ohne 17p-Deletion (lokales Labor)
- und
- ohne TP53-Mutation
- und
- mit niedrigem Risikostatus gemäß Stratifizierung²⁰ (definiert als Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer Chemo-Immuntherapie).

²⁰ Hoher Risikostatus: Vorliegen einer 17p-Deletion, kein Ansprechen auf ein Therapieregime mit Chemotherapie in der Erstlinie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer Chemotherapie oder Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach einer Chemo-Immuntherapie; niedriger Risikostatus: Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer Chemo-Immuntherapie.

Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien der MURANO-Studie war sichergestellt, dass Patienten der CIT-Population grundsätzlich für eine Therapie mit BR geeignet waren. So mussten Patienten, die bereits zuvor mit Bendamustin behandelt worden waren, für den Einschluss in die Studie mindestens 24 Monate darauf angesprochen haben. Zusätzlich wurde sichergestellt, dass Patienten keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Bendamustin aufwiesen. Des Weiteren durften Patienten in der Vergangenheit keine Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Rituximab gezeigt haben.

Es wurde überprüft, ob die Anwendung der Intervention Venetoclax (Auftitration und Dosierung) der Fachinformation entspricht. Mit Ausnahme von 7 Patienten (9,5 %) erfolgte in der CIT-Population bei allen Patienten im VenR-Arm eine 5-wöchige Aufdosierungsphase von Venetoclax mit anschließender Rituximab-Gabe (67). Damit entsprach bei mehr als 80 % der Patienten dieser Subpopulation die Dauer der Aufdosierungsphase der Fachinformation. Die Subpopulation für die CIT-Population aus der MURANO-Studie wurde daher bezüglich der Intervention nicht weiter eingeschränkt.

Auf Basis dieser Subpopulation wurden die im Folgenden dargestellten Analysen für die CIT-Population durchgeführt. Mit den Ergebnissen dieser Subpopulation der MURANO-Studie liegt für die CIT-Population ein direkter Vergleich von VenR gegenüber der ZVT BR aus einer RCT vor.

Hochrisiko-Population

Für die Hochrisiko-Population (erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist) liegt ebenfalls Evidenz aus einer Subpopulation der MURANO-Studie vor. Für die Hochrisiko-Population wurden die folgenden Patienten berücksichtigt:

- Patienten mit 17p-Deletion (lokales Labor) und/oder TP53-Mutation
- und
- Patienten ohne 17p-Deletion (lokales Labor) und ohne TP53-Mutation mit hohem Risikostatus nach IXRS-Stratifikation²¹ (definiert als Vorliegen einer 17p-Deletion, kein Ansprechen auf ein Therapieregime mit Chemotherapie in der Erstlinie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer Chemotherapie oder Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach einer Chemo-Immuntherapie).

²¹ Hoher Risikostatus: Vorliegen einer 17p-Deletion, kein Ansprechen auf ein Therapieregime mit Chemotherapie in der Erstlinie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer Chemotherapie oder Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach einer Chemo-Immuntherapie; niedriger Risikostatus: Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer Chemo-Immuntherapie.

Weiterhin wurde überprüft, ob die Anwendung der Intervention Venetoclax (Auftitration und Dosierung) der Fachinformation entspricht. Mit Ausnahme von 7 Patienten (6,0 %) erfolgte in der Hochrisiko-Population bei allen Patienten im VenR-Arm eine 5-wöchige Aufdosierungsphase von Venetoclax mit anschließender Rituximab-Gabe (68). Damit entsprach bei mehr als 80 % der Patienten dieser Subpopulation die Dauer der Aufdosierungsphase der Fachinformation. Die Subpopulation für die Hochrisiko-Population aus der MURANO-Studie wurde daher bezüglich der Intervention nicht weiter eingeschränkt.

Auf Basis dieser Subpopulation wurden entsprechend die Analysen für die Hochrisiko-Population durchgeführt. BR stellt für diese Population zwar keine vom G-BA vergebene ZVT dar, dennoch liegt für die Hochrisiko-Population ein aktiver Vergleich von VenR gegenüber BR aus einer RCT vor. Dies stellt damit die beste verfügbare Evidenz für diese Teilpopulation des Anwendungsgebietes dar.

Studiendesign

Bei der MURANO-Studie (GO28667) handelte es sich um eine randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von VenR im Vergleich zu BR bei rezidivierten oder refraktären CLL-Patienten (R/R-CLL). Insgesamt wurden 389 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (VenR: N=194; BR: N=195).

Patienten, die in den VenR-Arm eingeschlossen wurden, nahmen an einer 5-wöchigen Ramp-up-Phase für Venetoclax teil. Dafür wurde zu Beginn für mindestens 7 Tage 20 mg oral (PO) einmal täglich (QD) Venetoclax verabreicht. Traten innerhalb von 24 Stunden nach der ersten 20 mg-Dosis Abnormalitäten im Elektrolythaushalt auf, die auf ein Tumorlysesyndrom (TLS) deuteten, wurden die Patienten angemessen behandelt bevor die nächste Dosis Venetoclax verabreicht wurde. Die Venetoclax-Dosis wurde dann wöchentlich erhöht (50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg). Die Gesamtdauer der Ramp-up-Phase betrug entsprechend 5 Wochen. Da bis Version 4 des Studienprotokolls eine Ramp-up-Phase von 4 Wochen möglich war (9), dies jedoch nicht der heute empfohlenen Titrationsphase in der Fachinformation von Venetoclax entspricht (2), wurde überprüft, wie viele Patienten in der Studie mit einer 4-wöchigen Ramp-up-Phase behandelt wurden: bei weniger als 20 % der Patienten betrug die Ramp-Up-Phase nur 4 Wochen (67). Nach der Ramp-up-Phase mit Venetoclax wurde die Kombinationstherapie mit Rituximab für sechs Zyklen begonnen. Während der sechs Zyklen Kombinationstherapie erfolgte eine tägliche Gabe von 400 mg Venetoclax. Rituximab wurde im ersten Zyklus am ersten Tag mit einer Dosierung von 375 mg/m² KOF intravenös verabreicht, in den Zyklen 2-6 (Tag 1 des jeweiligen Zyklus) wurde die Dosierung auf 500 mg/m² KOF erhöht. Patienten die während der sechs Zyklen der Kombinationstherapie keine Progression hatten, wurden bis zu einem Maximum von 2 Jahren (ab Tag 1 von Zyklus 1 der Rituximab-Gabe) oder bis zur Progression der Krankheit mit 400 mg PO QD Venetoclax weiterbehandelt.

Im Vergleichsarm BR wurden die Patienten für sechs Zyklen mit Bendamustin (70 mg/m² KOF an Tag 1 und 2, Zyklen 1-6) und Rituximab (375 mg/m² KOF an Tag 1, Zyklus 1; 500 mg/m² KOF an Tag 1, Zyklen 2-6) behandelt.

Eine grafische Abbildung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 5.

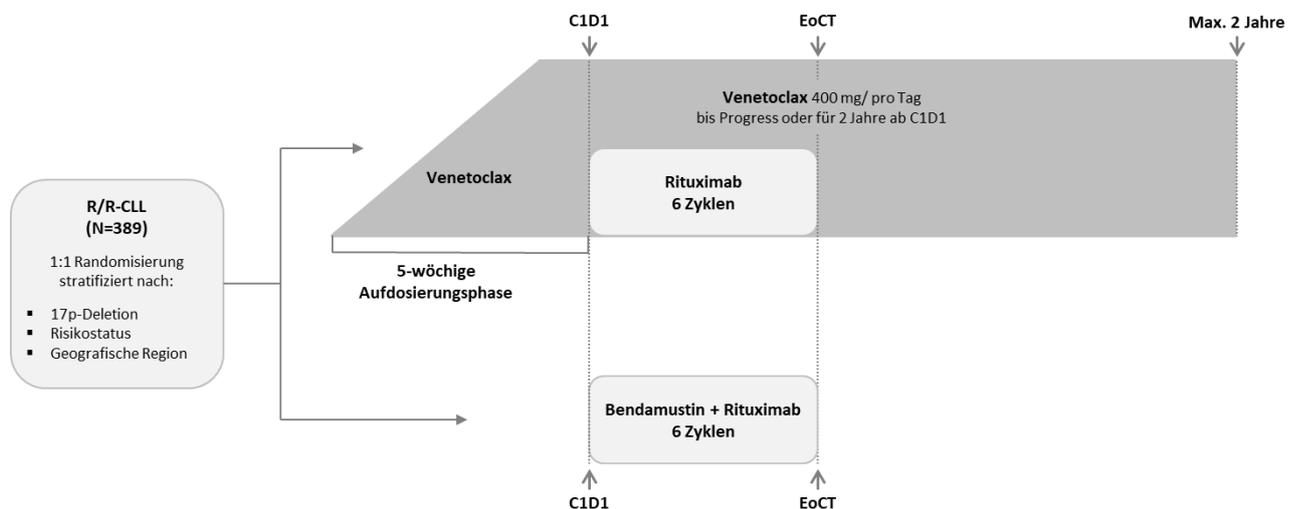


Abbildung 5: Studiendesign der MURANO-Studie

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; C1D1: Zyklus 1 Tag 1; EoCT: Ende der Kombinationstherapie; R/R-CLL: rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; mg: Milligramm

Quelle: eigene Abbildung

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
Geschlecht n (%)		
weiblich	58 (29,9)	44 (22,6)
männlich	136 (70,1)	151 (77,4)
Ethnie n (%)		
asiatisch	6 (3,2)	4 (2,2)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	2 (1,1)
weiß	181 (96,8)	178 (96,7)
missing	7	11
Alter in Jahren		
MW (SD)	63,9 (10,5)	64,4 (9,6)
Median	64,5	66,0

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
Alter n (%)		
< 65 Jahre	97 (50,0)	89 (45,6)
≥ 65 Jahre	97 (50,0)	106 (54,4)
Gewicht in kg		
N ^a	193	195
MW (SD)	78,8 (14,1)	79,9 (15,4)
Geografische Region n (%)		
USA/Kanada	16 (8,2)	18 (9,2)
Australien/Neuseeland	44 (22,7)	42 (21,5)
Westeuropa	66 (34,0)	65 (33,3)
Zentral-/Osteuropa	64 (33,0)	66 (33,8)
Asien	4 (2,1)	4 (2,1)
a: aufgrund fehlender Werte weichen die Patientenzahlen von der ITT-Population ab		
ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
Geschlecht n (%)		
weiblich	19 (25,7)	15 (22,7)
männlich	55 (74,3)	51 (77,3)
Ethnie n (%)		
asiatisch	1 (1,4)	0 (0,0)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	1 (1,6)
weiß	68 (98,6)	62 (98,4)
missing	5	3
Alter in Jahren		
MW (SD)	62,6 (10,7)	65,3 (8,0)
Median	63,5	67,0
Alter n (%)		
< 65 Jahre	40 (54,1)	29 (43,9)
≥ 65 Jahre	34 (45,9)	37 (56,1)
Gewicht in kg		
N ^a	73	66
MW (SD)	80,4 (14,7)	79,0 (15,9)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
Geografische Region n (%)		
USA/Kanada	8 (10,8)	6 (9,1)
Australien/Neuseeland	12 (16,2)	15 (22,7)
Westeuropa	34 (45,9)	27 (40,9)
Zentral-/Osteuropa	19 (25,7)	18 (27,3)
Asien	1 (1,4)	0 (0,0)
a: aufgrund fehlender Werte weichen die Patientenzahlen von der ITT-Population ab		
CIT: Chemo-Immuntherapie; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Hochrisiko-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
Geschlecht n (%)		
weiblich	37 (31,9)	29 (24,4)
männlich	79 (68,1)	90 (75,6)
Ethnie n (%)		
asiatisch	5 (4,4)	4 (3,6)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	1 (0,9)
weiß	109 (95,6)	107 (95,5)
missing	2	7
Alter in Jahren		
MW (SD)	65,0 (10,0)	64,1 (10,5)
Median	65,0	66,0
Alter n (%)		
< 65 Jahre	55 (47,4)	54 (45,4)
≥ 65 Jahre	61 (52,6)	65 (54,6)
Gewicht in kg		
MW (SD)	77,8 (13,8)	79,8 (15,2)
Geografische Region n (%)		
USA/Kanada	8 (6,9)	12 (10,1)
Australien/Neuseeland	32 (27,6)	27 (22,7)
Westeuropa	28 (24,1)	28 (23,5)
Zentral-/Osteuropa	45 (38,8)	48 (40,3)
Asien	3 (2,6)	4 (3,4)
ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
B-Symptome n (%)		
Gesamtrate B-Symptome	67 (34,7)	67 (35,1)
Gewichtsverlust	11 (5,7)	13 (6,8)
Nachtschweiß	63 (32,6)	60 (31,4)
Fieber	4 (2,1)	4 (2,1)
ECOG-PS n (%)		
0	111 (57,2)	108 (55,7)
1	82 (42,3)	84 (43,3)
2	1 (0,5)	2 (1,0)
missing	0	1
Binet-Staging bei Diagnose n (%)		
Stage A	29 (50,0)	25 (49,0)
Stage B	20 (34,5)	16 (31,4)
Stage C	7 (12,1)	7 (13,7)
unbekannt	2 (3,4)	3 (5,9)
missing	136	144
Gesamtlymphozytenanzahl (ALC) n (%)		
< 25 × 10 ⁹ /L	65 (33,5)	61 (31,3)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	129 (66,5)	134 (68,7)
Zahl der vorangegangenen Krebstherapien n (%)		
1	111 (57,2)	117 (60,0)
2	58 (29,9)	43 (22,1)
≥ 3	25 (12,9)	35 (17,9)
Ansprechdauer auf die letzte Therapie n (%)		
< 12 Monate	49 (29,9)	43 (25,9)
≥ 12 Monate	115 (70,1)	123 (74,1)
missing	30	29
Ansprechen auf die letzte Therapie n (%)		
refraktär	30 (15,5)	29 (14,9)
rezidivierend	164 (84,5)	166 (85,1)
Lymphknotengröße n (%)		
< 5 cm	100 (54,3)	97 (52,4)
≥ 5 cm	84 (45,7)	88 (47,6)
missing	10	10

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
17p-Deletionsstatus (lokales Labor) n (%)		
nicht deletiert	157 (81,3)	154 (79,0)
deletiert	34 (17,6)	40 (20,5)
unbestimmt	2 (1,0)	1 (0,5)
missing	1	0
11q-Deletionsstatus n (%)		
nein	112 (64,7)	105 (62,1)
ja	61 (35,3)	64 (37,9)
missing	21	26
Risikostatus (IXRS) n (%)		
hoch	104 (53,6)	107 (54,9)
niedrig	90 (46,4)	88 (45,1)
IgHV-Mutationsstatus n (%)		
mutiert	53 (30,1)	51 (29,3)
nicht mutiert	123 (69,9)	123 (70,7)
missing	18	21
TP53-Mutationsstatus n (%)		
mutiert	48 (25,0)	51 (27,9)
nicht mutiert	144 (75,0)	132 (72,1)
missing	2	12
TP53-Mutations- und/oder 17p-Deletionsstatus (lokales Labor) n (%)		
ja	63 (33,2)	67 (36,2)
nein	127 (66,8)	118 (63,8)
missing	4	10
β-2-Mikroglobulin n (%)		
≤ 3,5 mg/L	64 (33,9)	59 (31,7)
> 3,5 mg/L	125 (66,1)	127 (68,3)
missing	5	9
Nierenfunktionsstörung^a (Kreatinin-Clearance (basierend auf Cockcroft-Gault-Formel)) n (%)		
normal	79 (40,7)	78 (40,0)
mild	94 (48,5)	90 (46,2)
moderat	21 (10,8)	27 (13,8)
Leberfunktionsstörung^b n (%)		
normal	146 (75,3)	150 (76,9)
mild	36 (18,6)	37 (19,0)
moderate	12 (6,2)	7 (3,6)
schwer	0	1 (0,5)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
a: normal: CrCl \geq 90 mL/min, mild: CrCl \geq 60 und $<$ 90 mL/min, moderat: CrCl \geq 30 und $<$ 60 mL/min; in die Studie wurden keine Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen		
b: mild: Gesamtbilirubin \leq ULN (1 mg/dL) und AST $>$ ULN (40 IU/L) oder Gesamtbilirubin $>$ 1,0 bis 1,5 mal ULN unabhängig vom AST-Wert, moderat: Gesamtbilirubin $>$ 1,5 bis 3,0 mal ULN unabhängig vom AST-Wert, schwer: Gesamtbilirubin $>$ 3,0 ULN unabhängig vom AST-Wert		
11q: langer Arm von Chromosom 11; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; ALC: Gesamtlymphozytenanzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; cm: Zentimeter; CrCl: Kreatinin-Clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; ITT: Intention-to-Treat; IU: Internationale Einheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ULN: obere Grenze des Normalbereichs		

Tabelle 4-23: Charakterisierung der CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
B-Symptome n (%)		
Gesamtrate B-Symptome	24 (32,4)	22 (34,4)
Gewichtsverlust	2 (2,7)	4 (6,3)
Nachtschweiß	23 (31,1)	19 (29,7)
Fieber	0	2 (3,1)
ECOG-PS n (%)		
0	48 (64,9)	38 (57,6)
1	26 (35,1)	28 (42,4)
Binet-Staging bei Diagnose n (%)		
Stage A	13 (50,0)	7 (38,9)
Stage B	7 (26,9)	5 (27,8)
Stage C	5 (19,2)	3 (16,7)
unbekannt	1 (3,8)	3 (16,7)
missing	48	48
Gesamtlymphozytenanzahl (ALC) n (%)		
$< 25 \times 10^9/L$	24 (32,4)	20 (30,3)
$\geq 25 \times 10^9/L$	50 (67,6)	46 (69,7)
Zahl der vorangegangenen Krebstherapien n (%)		
1	51 (68,9)	47 (71,2)
2	18 (24,3)	14 (21,2)
≥ 3	5 (6,8)	5 (7,6)
Ansprechdauer auf die letzte Therapie n (%)		
< 12 Monate	10 (13,9)	7 (10,9)
≥ 12 Monate	62 (86,1)	57 (89,1)
missing	2	2

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
Ansprechen auf die letzte Therapie n (%)		
refraktär	2 (2,7)	2 (3,0)
rezidivierend	72 (97,3)	64 (97,0)
Lymphknotengröße n (%)		
< 5 cm	46 (66,7)	33 (52,4)
≥ 5 cm	23 (33,3)	30 (47,6)
missing	5	3
11q-Deletionsstatus n (%)		
nein	42 (65,6)	36 (61,0)
ja	22 (34,4)	23 (39,0)
missing	10	7
IgHV-Mutationsstatus n (%)		
mutiert	26 (37,7)	17 (30,4)
nicht mutiert	43 (62,3)	39 (69,6)
missing	5	10
β-2-Mikroglobulin n (%)		
≤ 3,5 mg/L	33 (46,5)	17 (27,4)
> 3,5 mg/L	38 (53,5)	45 (72,6)
missing	3	4
Nierenfunktionsstörung^a (Kreatinin-Clearance (basierend auf Cockcroft-Gault-Formel)) n (%)		
normal	36 (48,6)	26 (39,4)
mild	33 (44,6)	31 (47,0)
moderat	5 (6,8)	9 (13,6)
Leberfunktionsstörung^b n (%)		
normal	58 (78,4)	52 (78,8)
mild	11 (14,9)	12 (18,2)
moderate	5 (6,8)	1 (1,5)
schwer	0 (0,0)	1 (1,5)
<p>a: normal: CrCl ≥ 90 mL/min, mild: CrCl ≥ 60 und < 90 mL/min, moderat: CrCl ≥ 30 und < 60 mL/min; in die Studie wurden keine Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen</p> <p>b: mild: Gesamtbilirubin ≤ ULN (1 mg/dL) und AST > ULN (40 IU/L) oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 mal ULN unabhängig vom AST-Wert, moderat: Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3,0 mal ULN unabhängig vom AST-Wert, schwer: Gesamtbilirubin > 3,0 ULN unabhängig vom AST-Wert</p> <p>11q: langer Arm von Chromosom 11; ALC: Gesamtlymphozytenanzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; CIT: Chemo-Immuntherapie; CrCl: Kreatinin-Clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; ITT: Intention-to-Treat; IU: Internationale Einheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ULN: obere Grenze des Normalbereichs</p>		

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Hochrisiko Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
B-Symptome n (%)		
Gesamtrate B-Symptome	41 (35,7)	41 (35,0)
Gewichtsverlust	8 (7,0)	9 (7,7)
Nachtschweiß	38 (33,0)	37 (31,6)
Fieber	4 (3,5)	2 (1,7)
ECOG-PS n (%)		
0	62 (53,4)	62 (52,5)
1	53 (45,7)	54 (45,8)
2	1 (0,9)	2 (1,7)
missing	0	1
Binet-Staging bei Diagnose n (%)		
Stage A	15 (51,7)	17 (60,7)
Stage B	11 (37,9)	7 (25,0)
Stage C	2 (6,9)	4 (14,3)
unbekannt	1 (3,4)	0
missing	87	91
Gesamtlymphozytenanzahl (ALC) n (%)		
< 25 × 10 ⁹ /L	40 (34,5)	40 (33,6)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	76 (65,5)	79 (66,4)
Zahl der vorangegangenen Krebstherapien n (%)		
1	59 (50,9)	63 (52,9)
2	37 (31,9)	26 (21,8)
≥ 3	20 (17,2)	30 (25,2)
Ansprechdauer auf die letzte Therapie n (%)		
< 12 Monate	36 (40,9)	33 (35,9)
≥ 12 Monate	52 (59,1)	59 (64,1)
missing	28	27
Ansprechen auf die letzte Therapie n (%)		
refraktär	28 (24,1)	27 (22,7)
rezidivierend	88 (75,9)	92 (77,3)
Lymphknotengröße n (%)		
< 5 cm	51 (45,9)	58 (51,3)
≥ 5 cm	60 (54,1)	55 (48,7)
missing	5	6

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
11q-Deletionsstatus n (%)		
nein	67 (63,8)	64 (63,4)
ja	38 (36,2)	37 (36,6)
missing	11	18
IgHV-Mutationsstatus n (%)		
mutiert	26 (25,2)	31 (28,2)
nicht mutiert	77 (74,8)	79 (71,8)
missing	13	9
β-2-Mikroglobulin n (%)		
≤ 3,5 mg/L	29 (25,4)	38 (32,8)
> 3,5 mg/L	85 (74,6)	78 (67,2)
missing	2	3
Nierenfunktionsstörung^a (Kreatinin-Clearance (basierend auf Cockcroft-Gault-Formel)) n (%)		
normal	41 (35,3)	47 (39,5)
mild	60 (51,7)	54 (45,4)
moderat	15 (12,9)	18 (15,1)
Leberfunktionsstörung^b n (%)		
normal	85 (73,3)	91 (76,5)
mild	25 (21,6)	22 (18,5)
moderate	6 (5,2)	6 (5,0)
<p>a: normal: CrCl ≥ 90 mL/min, mild: CrCl ≥ 60 und < 90 mL/min, moderat: CrCl ≥ 30 und < 60 mL/min; in die Studie wurden keine Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen</p> <p>b: mild: Gesamtbilirubin ≤ ULN (1 mg/dL) und AST > ULN (40 IU/L) oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 mal ULN unabhängig vom AST-Wert, moderat: Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3,0 mal ULN unabhängig vom AST-Wert, schwer: Gesamtbilirubin > 3,0 ULN unabhängig vom AST-Wert</p> <p>11q: langer Arm von Chromosom 11; ALC: Gesamtlymphozytenanzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; CrCl: Kreatinin-Clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; ITT: Intention-to-Treat; IU: Internationale Einheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ULN: obere Grenze des Normalbereichs</p>		

Tabelle 4-25: Patientendisposition - Gesamtpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Population)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
Datenschnitt vom 08. Mai 2018		
Randomisiert n (%)	194 (100,0)	195 (100,0)
Behandlung erhalten n (%)	194 (100,0)	188 (96,4)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	30 (15,5)	63 (32,3)
Tod	22 (11,3)	39 (20,0)
Widerruf der Einwilligung	5 (2,6)	21 (10,8)
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,5)	2 (1,0)
Lost-to-follow-up	1 (0,5)	1 (0,5)
Unerwünschtes Ereignis	1 (0,5)	0
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-26: Patientendisposition – CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Population)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
Datenschnitt vom 08. Mai 2018		
Randomisiert n (%)	74 (100,0)	66 (100,0)
Behandlung erhalten n (%)	74 (100,0)	66 (100,0)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	4 (5,4)	14 (21,2)
Tod	4 (5,4)	10 (15,2)
Widerruf der Einwilligung	0	3 (4,5)
Entscheidung des Prüfarztes	0	1 (1,5)
CIT: Chemo-Immuntherapie; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-27: Patientendisposition - Gesamtpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Population)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
Datenschnitt vom 08. Mai 2018		
Randomisiert n (%)	116 (100,0)	119 (100,0)
Behandlung erhalten n (%)	116 (100,0)	112 (94,1)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	25 (21,6)	48 (40,3)
Tod	17 (14,7)	28 (23,5)
Widerruf der Einwilligung	5 (4,3)	18 (15,1)
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,9)	1 (0,8)
Lost-to-follow-up	1 (0,9)	1 (0,8)
Unerwünschtes Ereignis	1 (0,9)	0

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-28: Behandlungsdauer (Tage) in der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Population)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=188
Venetoclax/Bendamustin+Rituximab		
MW (SD)	664,1 (220,75)	133,1 (41,16)
Median	766,0	143,0
Range	8-854	1-205
Venetoclax		
MW (SD)	664,1 (220,75)	-
Median	766,0	-
Range	8-854	-
Bendamustin		
MW (SD)	-	132,1 (41,01)
Median	-	142,5
Range	-	1-205
Rituximab		
MW (SD)	139,7 (25,58)	130,9 (43,21)
Median	141,0	142,0
Range	1-225	1-204
Behandlungsdauer ist definiert als Tag der letzten Dosis - Tag der ersten Dosis + 1		
MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-29: Behandlungsdauer (Tage) in der CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Population)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
Venetoclax/Bendamustin+Rituximab		
MW (SD)	717,8 (140,39)	140,2 (35,12)
Median	766,0	143,0
Range	63-821	1-195
Venetoclax		
MW (SD)	717,8 (140,39)	-
Median	766,0	-
Range	63-821	-

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
Bendamustin		
MW (SD)	-	139,1 (34,45)
Median	-	143,0
Range	-	1-189
Rituximab		
MW (SD)	138,3 (23,28)	138,1 (37,30)
Median	141,0	142,0
Range	1-162	1-195
Behandlungsdauer ist definiert als Tag der letzten Dosis - Tag der ersten Dosis + 1		
CIT: Chemo-Immuntherapie; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-30: Behandlungsdauer (Tage) in der Hochrisiko-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Population)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=112
Venetoclax/Bendamustin +Rituximab		
MW (SD)	630,0 (254,86)	128,9 (44,57)
Median	767,0	142,0
Range	8-854	2-205
Venetoclax		
MW (SD)	630,0 (254,86)	-
Median	767,0	-
Range	8-854	-
Bendamustin		
MW (SD)	-	127,8 (44,65)
Median	-	142,0
Range	-	2-205
Rituximab		
MW (SD)	140,4 (27,47)	126,4 (46,57)
Median	141,0	141,0
Range	1-225	1-204
Behandlungsdauer ist definiert als Tag der letzten Dosis - Tag der ersten Dosis + 1		
MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-31: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
Anzahl Ereignisse ^a n (%)	172 (88,7)	156 (80,0)
Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95 %-KI]	36,1 [34,5; 36,8]	35,9 [34,8; 36,6]
25 %- und 75 %-Quartil	32,8; 38,8	32,3; 38,8
a: Berechnet anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode (in der OS-Analyse zensierte Patienten wurden als Event gezählt und alle Todesfälle zensiert)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;		

Tabelle 4-32: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der CIT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
Anzahl Ereignisse ^a n (%)	70 (94,6)	56 (84,8)
Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95 %-KI]	36,3 [34,2; 37,2]	36,4 [35,6; 38,2]
25 %- und 75 %-Quartil	33,6; 38,8	33,4; 38,8
a: Berechnet anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode (in der OS-Analyse zensierte Patienten wurden als Event gezählt und alle Todesfälle zensiert)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;		

Tabelle 4-33: Dauer des Follow-up (Monate) - Charakterisierung der Hochrisiko-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set)

Gruppe	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
Anzahl Ereignisse ^a n (%)	99 (85,3)	91 (76,5)
Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median [95 %-KI]	35,9 [34,1; 37,1]	35,7 [34,0; 36,8]
25 %- und 75 %-Quartil	32,3; 38,8	31,7; 39,2
a: Berechnet anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode (in der OS-Analyse zensierte Patienten wurden als Event gezählt und alle Todesfälle zensiert)		
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;		

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

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

Gesamtpopulation

Baseline- und Krankheitscharakteristika

Das Geschlechterverhältnis war in beiden Behandlungsarmen etwa gleich verteilt. Im Behandlungsarm VenR lag der Anteil an Frauen bei 29,9 %, im Behandlungsarm BR bei 22,6 %. Bezüglich des Alters ergaben sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen. Das durchschnittliche Alter im VenR-Arm lag bei 63,9 Jahren, im BR-Arm bei 64,4 Jahren. In dieser Behandlungsgruppe waren 45,6 % der Patienten jünger als 65 Jahre, in der Behandlungsgruppe VenR 50 % der Patienten. Auch bezüglich des Gewichtes waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Gewicht lag im VenR-Arm bei 78,8 kg, im BR-Arm bei 79,9 kg. In beiden Behandlungsarmen hatten fast alle Patienten eine weiße Hautfarbe. Im VenR-Arm waren dies 96,8 % und im BR-Arm 96,7 %. Lediglich 3,2 % bzw. 2,2 % der Patienten waren asiatischer Abstammung und im Behandlungsarm BR waren 1,1 % der Patienten schwarzer oder afroamerikanischer Abstammung. Auch bezüglich der geografischen Region waren die Ergebnisse vergleichbar. Die meisten der Patienten kamen aus Westeuropa oder Zentral- und Osteuropa. Im VenR-Arm waren dies 34,0 % bzw. 33,0 %, im BR-Arm 33,3 % bzw. 33,8 % der Patienten.

In der Gesamtpopulation wiesen im VenR-Arm 34,7 % der Patienten mindestens eines der erfassten B-Symptome (Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber) zu Baseline auf, im BR-Arm waren es 35,1 % der Patienten. Auch in Hinblick auf die Einzelkomponenten der B-Symptome waren die Behandlungsgruppen bezüglich des Auftretens der B-Symptome vergleichbar. Kaum Abweichungen zwischen den Behandlungsarmen gab es in der MURANO-Studie hinsichtlich des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS). Im VenR-Arm hatten 57,2 % der Patienten einen ECOG-PS von 0, außerdem 42,3 % der Patienten einen Status von 1 und 0,5 % der Patienten von 2. Im BR-Arm lag bei 55,7 % der Patienten ein ECOG-PS von 0, bei 43,3 % von 1 und bei 1,0 % der Patienten ein ECOG-PS von 2 vor. Das Binet-Staging bei Diagnose waren in beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich, die Mehrzahl der Patienten hatten Binet-Staging von A oder B, wobei jedoch die Zahl der Patienten mit fehlenden Angaben zum Staging relativ hoch war. Sowohl bei der Ansprechdauer als auch beim Ansprechen auf die letzte Therapie waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. Im VenR-Arm zeigten 84,5 % der Patienten eine rezidivierende Erkrankung nach der letzten Therapie, im BR-Arm 85,1 %. Im VenR-Arm hatten 70,1 % der Patienten eine Ansprechdauer von mindestens 12 Monaten, im BR-Arm waren es 74,1 % der Patienten. Eine starke Ähnlichkeit lag ebenfalls bezüglich der Gesamtlymphozytenanzahl vor. Im Behandlungsarm VenR lag diese bei 33,5 % der Patienten unter $25 \times 10^9/L$, im BR-Arm bei 31,3 % der Patienten. Auch die Zahl der vorangegangenen Krebstherapien war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Mehrzahl der Patienten

hatte eine vorangegangene Krebstherapie (VenR: 57,2 %, BR: 60,0 %), zwei vorangegangene Krebstherapien hatten im VenR-Arm 29,9 % der Patienten, im BR-Arm 22,1 % der Patienten und drei oder mehr Krebstherapien jeweils 12,9 % bzw. 17,9 % der Patienten. Die Ansprechdauer auf die letzte Therapie lag im VenR-Arm bei 70,1 % der Patienten bei mindestens 12 Monaten, im BR-Arm bei 74,1 % der Patienten und war damit ebenfalls vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen. Eine Ähnlichkeit zwischen den Behandlungsgruppen war auch in Hinblick auf die Lymphknotengröße zu Baseline gegeben. In der VenR-Gruppe hatten 54,3 % der Patienten Lymphknoten kleiner als 5 cm, in der BR-Gruppe 52,4 % der Patienten.

Auch hinsichtlich des 17p-Deletionsstatus waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. 81,3 % der Patienten waren gemäß lokalem Laborergebnis in der Behandlungsgruppe VenR nicht deletiert, 79,0 % in der Behandlungsgruppe BR. Etwas weniger Patienten zeigten gemäß zentralem Labor einen nicht deletierten Zustand, dies waren 73,4 % (VenR) bzw. 72,8 % (BR). Der 11q-Deletionsstatus war ebenfalls vergleichbar in beiden Behandlungsarmen, im VenR-Arm war dieser bei 64,7 % der Patienten normal, im BR-Arm bei 62,1 % der Patienten. Ähnliche Werte zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich auch bezüglich des Risikostatus. So wiesen in der Gruppe VenR 56,2 % der Patienten einen hohen Risikostatus auf, in der BR-Gruppe 60,0 % der Patienten. Nach IXRS zeigten etwas weniger Patienten einen hohen Risikostatus. In der Gruppe VenR wiesen 53,6 % der Patienten einen hohen Risikostatus auf, in der BR Gruppe waren es 54,9 % der Patienten. Somit war der Risikostatus nach IXRS ebenfalls zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Hinsichtlich des IgHV-Mutationsstatus ergaben sich fast identische Werte in beiden Behandlungsgruppen. Die Mehrzahl der Patienten zeigte in beiden Behandlungsgruppen einen nicht mutierten Status mit 69,9 % der Patienten in der VenR Gruppe und 70,7 % in der BR Gruppe. Der TP53-Mutationsstatus war in beiden Behandlungsgruppen bei einem Großteil der Patienten negativ (nicht mutiert im VenR-Arm bei 75,0 % der Patienten bzw. im BR-Arm bei 72,1 %). 66,8 % der Patienten zeigten im VenR-Arm einen nicht mutierten TP53-Mutationsstatus und/oder nicht deletierten 17p-Deletionsstatus gemäß lokalem Labor, im BR-Arm 63,8 % der Patienten. In Hinblick auf die Faktoren β -2-Mikroglobulin, Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance) und Leberfunktionsstörung zeigte sich ebenfalls eine hohe Vergleichbarkeit zwischen beiden Behandlungsgruppen in der MURANO-Studie. β -2-Mikroglobulin-Werte lagen bei 33,9 % (VenR) bzw. 31,7 % (BR) der Patienten bei bis zu 3,5 mg/L. 40,7 % der Patienten im VenR-Arm und 40,0 % im BR-Arm zeigten eine normale Nierenfunktion. Auch bei den milden und moderaten Nierenfunktionsstörungen waren beide Behandlungsgruppen vergleichbar: Milde Funktionsstörungen zeigten 48,5 % der Patienten im VenR-Arm sowie 46,2 % der Patienten im BR-Arm, moderate Nierenfunktionsstörungen wurden in der VenR Behandlungsgruppe bei 10,8 % der Patienten und in der BR Behandlungsgruppe bei 13,8 % der Patienten beobachtet. Eine normale Leberfunktion zeigten 75,3 % der Patienten im VenR-Arm und 76,9 % der Patienten im BR-Arm.

Patientendisposition

In der Gesamtpopulation haben von den in die Studie randomisierten Patienten im VenR-Arm alle Patienten eine Behandlung erhalten, im BR-Arm 96,4 % der Patienten. Im VenR-Arm

haben 15,5 % der Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen, im BR-Arm waren es 32,3 % der Patienten. Somit haben in der Behandlungsgruppe mit Bendamustin+Rituximab deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig beendet. Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren in beiden Behandlungsgruppen Tod (11,3 % der Patienten vs. 20,0 % der Patienten) und Widerruf der Einwilligung (2,6 % der Patienten vs. 10,8 % der Patienten).

Behandlungsdauer und Dauer des Follow-up

Die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation im VenR-Arm war deutlich länger als im BR-Arm. Die mediane Behandlungsdauer mit VenR lag bei 766 Tagen, mit Bendamustin+Rituximab bei 143 Tagen. Die mediane Behandlungsdauer mit Rituximab war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die mediane Dauer des Follow-up war zum Datenschnitt 8. Mai 2018 in der Gesamtpopulation in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (36,1 Monate vs. 35,9 Monate).

CIT-Population

Baseline- und Krankheitscharakteristika

Das Geschlechterverhältnis war in beiden Behandlungsarmen der CIT-Population etwa gleich verteilt. Im Behandlungsarm VenR lag der Anteil an Frauen bei 25,7 %, im Behandlungsarm BR bei 22,7 %. Bezüglich des Alters ergaben sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen. Das durchschnittliche Alter im VenR-Arm lag bei 62,6 Jahren, im BR-Arm bei 65,3 Jahren. In dieser Behandlungsgruppe waren 43,9 % der Patienten jünger als 65 Jahre, in der Behandlungsgruppe VenR 54,1 % der Patienten. Auch bezüglich des Gewichtes waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Gewicht lag im VenR-Arm bei 80,4 kg, im BR-Arm bei 79,0 kg. In beiden Behandlungsarmen hatten fast alle Patienten eine weiße Hautfarbe. Im VenR-Arm waren dies 98,6 % und im BR-Arm 98,4 % der Patienten. Im Behandlungsarm VenR war lediglich ein Patient asiatischer Herkunft, im Behandlungsarm BR gab es einen Patienten mit schwarzer oder afroamerikanischer Abstammung. Auch bezüglich der geografischen Region waren die Ergebnisse vergleichbar. Die meisten der Patienten kamen aus Westeuropa oder Zentral- und Osteuropa. Im VenR-Arm waren dies 45,9 % bzw. 25,7 %, im BR-Arm 40,9 % bzw. 27,3 % der Patienten.

In der CIT-Population wiesen im VenR-Arm 32,4 % der Patienten irgendein B-Symptom zu Baseline auf, im BR-Arm waren es 34,4 % der Patienten. Auch in Hinblick auf die Einzelkomponenten der B-Symptome waren die Behandlungsgruppen bezüglich des Auftretens der B-Symptome vergleichbar. Nur geringe Abweichungen zwischen den Behandlungsarmen gab es in der MURANO-Studie auch hinsichtlich des ECOG-PS. Im VenR-Arm hatten 64,9 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 und 35,1 % der Patienten einen Status von 1. Im BR-Arm lag bei 57,6 % der Patienten ein ECOG-PS von 0 vor und bei 42,4 % von 1. Das Binet-Staging bei Diagnose war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich,

die Mehrzahl der Patienten hatte ein Binet-Staging von A oder B, wobei jedoch die Zahl der Patienten mit fehlenden Angaben zum Staging relativ hoch war. Sowohl bei der Ansprechdauer als auch beim Ansprechen auf die letzte Therapie waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. Im VenR-Arm zeigten 97,3 % der Patienten eine rezidivierende Erkrankung nach der letzten Therapie, im BR-Arm 97,0 %. Im VenR-Arm hatten 86,1 % der Patienten eine Ansprechdauer von mindestens 12 Monaten, im BR-Arm waren es 89,1 % der Patienten. Eine Ähnlichkeit zeigte sich auch bezüglich der Gesamtlymphozytenanzahl. Im Behandlungsarm VenR lag diese unter $25 \times 10^9/L$ bei 32,4 % der Patienten, im BR-Arm bei 30,3 % der Patienten. Die Mehrzahl der Patienten hatte in beiden Behandlungsgruppen eine vorangegangene Krebstherapie (VenR: 68,9 %, BR: 71,2 %), zwei vorangegangene Krebstherapien hatten im VenR-Arm 24,3 % der Patienten, im BR-Arm 21,2 % der Patienten und drei oder mehr Krebstherapien jeweils 6,8 % bzw. 7,6 % der Patienten. Die Lymphknotengröße zu Baseline war in der VenR-Gruppe bei 66,7 % der Patienten kleiner als 5 cm, in der BR-Gruppe bei 52,4 % der Patienten.

Auch hinsichtlich des 11q-Deletionsstatus waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. 65,6 % der Patienten waren in der Behandlungsgruppe VenR nicht deletiert, 61,0 % in der Behandlungsgruppe BR. In Bezug auf den IgHV-Mutationsstatus ergaben sich ebenfalls vergleichbare Werte in beiden Behandlungsgruppen. Die Mehrzahl der Patienten zeigte in der VenR-Gruppe einen nicht mutierten Status mit 62,3 % der Patienten, in der BR-Gruppe waren es 69,6 % der Patienten. Bezüglich des Faktors β -2-Mikroglobulin zeigten sich zu Baseline im VenR-Arm etwas niedrigere Werte als im BR-Arm. Im VenR-Arm hatten 46,5 % der Patienten einen β -2-Mikroglobulin-Wert zu Baseline von höchstens 3,5 mg/L, im BR-Arm 27,4 % der Patienten. Bezüglich der Faktoren Nierenfunktionsstörung und Leberfunktionsstörung waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Im VenR-Arm zeigten 48,6 % der Patienten eine normale Nierenfunktion, im BR-Arm waren es 39,4 %. Eine milde Nierenfunktionsstörung lag im VenR-Arm bei 44,6 % der Patienten vor und im BR-Arm bei 47,0 % der Patienten. Eine normale Leberfunktion zeigten 78,4 % der Patienten im VenR-Arm und 78,8 % der Patienten im BR-Arm.

Patientendisposition

In der CIT-Population haben von den in die Studie randomisierten Patienten in beiden Behandlungsarmen alle Patienten eine Behandlung erhalten. Im VenR-Arm haben 5,4 % der Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen, im BR-Arm waren es 21,2 % der Patienten. Somit haben in der Behandlungsgruppe mit Bendamustin+Rituximab deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig beendet. Im VenR-Arm war bei allen Patienten der Tod der Grund für den Studienabbruch (5,4 % aller Patienten), im BR-Arm war ebenfalls Tod der häufigste Grund für den Studienabbruch (15,2 % aller Patienten).

Behandlungsdauer und Dauer des Follow-up

In der CIT-Population war die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation im VenR-Arm deutlich länger als im BR-Arm. Die mediane Behandlungsdauer mit VenR lag bei 766 Tagen, mit Bendamustin+Rituximab bei 143 Tagen. Die mediane Behandlungsdauer mit Rituximab war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die mediane Dauer des Follow-up zum Datenschnitt 8. Mai 2018 war in der CIT-Population in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (36,3 Monate vs. 36,4 Monate).

Hochrisiko-Population

Baseline- und Krankheitscharakteristika

In der Hochrisiko-Population war das Geschlechterverhältnis in beiden Behandlungsarmen etwa gleich verteilt. Der Anteil an Frauen lag im Behandlungsarm VenR bei 31,9 %, im Behandlungsarm BR bei 24,4 %. Bezüglich des Alters war eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen gegeben. Das durchschnittliche Alter im VenR-Arm lag bei 65,0 Jahren, im BR-Arm bei 64,1 Jahren. Diese Vergleichbarkeit zeigte sich auch in den Altersgruppen. In der Behandlungsgruppe VenR waren 47,4 % der Patienten jünger als 65 Jahre, in der Behandlungsgruppe BR 45,4 % der Patienten. Das durchschnittliche Gewicht lag im VenR-Arm bei 77,8 kg, im BR-Arm bei 79,8 kg und war somit ebenfalls in beiden Armen vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen hatten fast alle Patienten eine weiße Hautfarbe. Im VenR-Arm waren dies 95,6 % und im BR-Arm 95,5 %. Lediglich 4,4 % bzw. 3,6 % der Patienten waren asiatischer Herkunft, eine schwarze oder afroamerikanische Abstammung hatte im VenR-Arm keiner der Patienten, im Behandlungsarm BR lediglich ein Patient (0,9 %). Auch bezüglich der geografischen Region waren die Ergebnisse vergleichbar. Die meisten der Patienten kamen aus Australien/Neuseeland, Westeuropa oder Zentral-/ und Osteuropa. Im VenR-Arm waren dies 27,6 %, 24,1 % bzw. 38,8 %, im BR-Arm 22,7 %, 23,5 % bzw. 40,3 % der Patienten.

In der Hochrisiko-Population wiesen im VenR-Arm 35,7 % der Patienten irgendein B-Symptom zu Baseline auf, im BR-Arm waren es 35,0 % der Patienten. Auch in Hinblick auf die Einzelkomponenten der B-Symptome waren die Behandlungsgruppen bezüglich des Auftretens der B-Symptome vergleichbar. Nur minimale Abweichungen zwischen den Behandlungsarmen gab es in der MURANO-Studie auch hinsichtlich des ECOG-PS. Im VenR-Arm hatten 53,4 % der Patienten einen ECOG-PS von 0, außerdem 45,7 % der Patienten einen Status von 1 und ein Patient (0,9 %) von 2. Im BR-Arm lag bei 52,5 % der Patienten ein ECOG-PS von 0 vor, bei 45,8 % von 1 und bei 1,7 % der Patienten von 2. Das Binet-Staging bei Diagnose war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, die Mehrzahl der Patienten hatte ein Binet-Staging von A oder B, wobei jedoch die Zahl der Patienten mit fehlenden Angaben zum Staging relativ hoch war. Vergleichbar waren die Daten auch in Hinblick auf die Gesamtlymphozytenanzahl. Im Behandlungsarm VenR lag diese unter $25 \times 10^9/L$ bei 34,5 % der Patienten, im BR-Arm bei 33,6 % der Patienten. Ebenso waren die beiden Behandlungsgruppen bei der Zahl der vorangegangenen Krebstherapien vergleichbar. Im VenR-Arm hatten 50,9 % der Patienten eine vorangegangene Krebstherapie, im BR-Arm waren es 52,9 % der Patienten. Zwei vorangegangene Krebstherapien hatten im VenR-Arm 31,9 % der Patienten, im BR-Arm 21,8 % der Patienten und drei oder mehr Krebstherapien jeweils 17,2 % bzw. 25,2 % der Patienten. Die Ansprechdauer auf die letzte Therapie lag im VenR-Arm bei 59,1 % der Patienten bei mindestens 12 Monaten, im BR-Arm bei 64,1 %. Im VenR-Arm zeigten 75,9 % der Patienten eine rezidivierende Erkrankung nach der letzten

Therapie, im BR-Arm 77,3 % der Patienten. Dies zeigte auch in diesem Punkt eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Lymphknotengröße zu Baseline zeigten sich in der Hochrisiko-Population in beiden Behandlungsgruppen ähnliche Werte. In der VenR-Gruppe hatten 45,9 % der Patienten Lymphknoten kleiner als 5 cm, in der BR-Gruppe 51,3 % der Patienten.

Vergleichbar waren die Behandlungsgruppen auch in Bezug auf den 11q-Deletionsstatus. 63,8 % der Patienten waren in der Behandlungsgruppe VenR nicht deletiert, 63,4 % in der Behandlungsgruppe BR. Hinsichtlich des IgHV-Mutationsstatus ergaben sich ebenfalls vergleichbare Werte in beiden Behandlungsgruppen. Die Mehrzahl der Patienten zeigte in beiden Behandlungsgruppen einen nicht mutierten Status mit 74,8 % der Patienten in der VenR-Gruppe und 71,8 % in der BR-Gruppe. Auch hinsichtlich des Faktors β -2-Mikroglobulin ergaben sich ähnliche Werte in den beiden Behandlungsarmen. Im VenR-Arm hatten 25,4 % der Patienten β -2-Mikroglobulin-Werte bis zu 3,5 mg/L, im BR-Arm 32,8 % der Patienten. In Hinblick auf die Nierenfunktionsstörung und Leberfunktionsstörung zeigte sich ebenfalls eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen. 35,3 % der Patienten im VenR-Arm und 39,5 % im BR-Arm zeigten eine normale Nierenfunktion. Milde Funktionsstörungen lagen bei 51,7 % der Patienten im VenR-Arm sowie 45,4 % der Patienten im BR-Arm vor, moderate Nierenfunktionsstörungen wurden bei 12,9 % der Patienten in der VenR Behandlungsgruppe und bei 15,1 % der Patienten in der BR Behandlungsgruppe beobachtet. Eine normale Leberfunktion zeigten 73,3 % der Patienten im VenR-Arm und 76,5 % der Patienten im BR-Arm. Bei 21,6 % der Patienten im VenR-Arm zeigte sich eine milde, bei 5,2 % der Patienten eine moderate Leberfunktionsstörung. Im BR-Arm waren es 18,5 % mit einer milden und 5,0 % Patienten mit einer moderaten Leberfunktionsstörung.

Patientendisposition

In der Hochrisiko-Population haben von den in die Studie randomisierten Patienten im VenR-Arm alle Patienten eine Behandlung erhalten, im BR-Arm 94,1 % der Patienten. Im VenR-Arm haben 21,6 % der Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen, im BR-Arm waren es 40,3 % der Patienten. Somit haben in der Behandlungsgruppe mit Bendamustin+Rituximab deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig beendet. Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren in beiden Behandlungsgruppen Tod (14,7 % der Patienten vs. 23,5 % der Patienten) und Widerruf der Einwilligung (4,3 % der Patienten vs. 15,1 % der Patienten).

Behandlungsdauer und Dauer des Follow-up

In der Hochrisiko-Population war die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation im VenR-Arm deutlich länger als im BR-Arm. Die mediane Behandlungsdauer mit VenR lag bei 767 Tagen, mit Bendamustin+Rituximab bei 142 Tagen. Die mediane Behandlungsdauer mit Rituximab war in beiden Behandlungsgruppen gleich.

Die mediane Dauer des Follow-up zum Datenschnitt 8. Mai 2018 war in der Gesamtpopulation in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (35,9 Monate vs. 35,7 Monate).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Gesamtpopulation

Aufgrund des Studiendesigns der MURANO-Studie und der Patientencharakteristika können für die Gesamtpopulation begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden:

- Das mediane Alter bei der Erstdiagnose der CLL liegt je nach Quelle für Männer zwischen 71 – 72 Jahren, für Frauen bei 72 – 75 Jahren (4, 69, 70). Das mediane Alter der Studienteilnehmer ist etwas niedriger (65,0 Jahre).
- Der Anteil an Männern in der Gesamtstudie liegt mit 73,8 % etwas höher als der im Patientenkollektiv aller deutschen CLL-Patienten (etwa 70 %) (4, 69).
- Etwa 97 % der Studienteilnehmer sind weißer Abstammung.
- 33,7 % der Patienten waren aus Westeuropa und 33,4 % aus Zentral-/Osteuropa.
- Die in der Studie berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien stellen eine Behandlungsbedürftigkeit aller Studienteilnehmer sicher.

Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Anti-CLL-Behandlung mit VenR entsprechen der durch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden zu Beginn und im Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung in Deutschland (4).

CIT-Population

Aufgrund des Studiendesigns der MURANO-Studie und der Patientencharakteristika für die CIT-Population können begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden:

- Das mediane Alter bei der Erstdiagnose der CLL liegt je nach Quelle für Männer zwischen 71 – 72 Jahren, für Frauen bei 72 – 75 Jahren (4, 69, 70). Das mediane Alter der Studienteilnehmer ist etwas niedriger (65,0 Jahre).
- Der Anteil an Männern in der CIT-Population liegt mit etwa 76 % etwas höher als der im Patientenkollektiv aller deutschen CLL-Patienten (etwa 70 %) (4, 69).
- 98,5 % der Studienteilnehmer sind weißer Abstammung.
- 43,6 % der Patienten waren aus Westeuropa und 26,4 % aus Zentral-/Osteuropa.
- Die in der Studie berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien stellen eine Behandlungsbedürftigkeit aller Studienteilnehmer sicher.

- Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Anti-CLL-Behandlung mit VenR entsprechen der durch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden zu Beginn und im Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung in Deutschland (4).

Hochrisiko-Population

Aufgrund des Studiendesigns der MURANO-Studie und der Patientencharakteristika für die Hochrisiko-Population können begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden:

- Das mediane Alter bei der Erstdiagnose der CLL liegt je nach Quelle für Männer zwischen 71 – 72 Jahren, für Frauen bei 72 – 75 Jahren (4, 69, 70). Das mediane Alter der Studienteilnehmer ist etwas niedriger (65,0 Jahre).
- Der Anteil an Männern in der Hochrisiko-Population von etwa 72 % ist mit dem Patientenkollektiv aller deutschen CLL-Patienten (etwa 70 %) vergleichbar (4, 69).
- 95,6 % der Studienteilnehmer sind weißer Abstammung.
- 23,8 % der Patienten waren aus Westeuropa und 39,6 % aus Zentral-/Osteuropa.
- Die in der Studie berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien stellen eine Behandlungsbedürftigkeit aller Studienteilnehmer sicher.
- Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Anti-CLL-Behandlung mit VenR entsprechen der durch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden zu Beginn und im Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung in Deutschland (4).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MURANO (GO28667)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der MURANO-Studie handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IXRS), wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Behandlungsarm VenR (Arm A) oder BR (Arm B) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels einer blockstratifizierten Randomisierungsprozedur nach den folgenden Stratifikationsfaktoren: 17p-Deletion (mittels lokalem Test) (ja oder nein), Risikostatus (hoch/niedrig) und geografische Region (Vereinigte Staaten/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien). Durch das offene Studiendesign waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Für die Endpunkte PFS, ORR, CR und PR erfolgte jedoch zusätzlich eine verblindete Bewertung durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC). Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial der MURANO-Studie auf Studienebene wurde somit als niedrig angesehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Ansprechen (Gesamtansprechrate [ORR], Ansprechdauer [DOR]), Komplette Remissionsrate [CR/CRi], Partielle Remissionsrate [PR/nPR])
MURANO (GO28667)	ja	ja	ja
CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; DOR: Ansprechdauer; nPR: noduläre partielle Remission; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 1)

Studie	Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate)	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen)
MURANO (GO28667)	ja	ja	ja
CLL: chronische lymphatische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MRD: minimale Resterkrankung; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 2)

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Unerwünschte Ereignisse
MURANO (GO28667)	ja	ja
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten basieren auf den Analysen zum Datenschnitt vom 8. Mai 2018; die Endpunkte PFS, ORR, CR und PR jeweils gemäß IRC-Bewertung basieren auf den Analysen vom 8. Mai 2017, da die IRC-Bewertung lediglich zum ersten Datenschnitt erfolgte. Soweit nicht anders angegeben sind die dargestellten Ergebnisse vom Datenschnitt 8. Mai 2018.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse an welchem der Patient nachweislich am Leben war.</p> <p>Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>
OS: Gesamtüberleben	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Gesamtüberlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das Hazard-Ratio (HR) der Mortalität und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Eine visuelle Darstellung des Gesamtüberlebens erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven. Das mediane Gesamtüberleben für beide Behandlungsgruppen und das 95 %-Konfidenzintervall wurden basierend auf der Methode von Brookmeyer und

Crowley berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletion (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig) und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien). Zusätzlich wurden die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten einschließlich 95 %-KI dargestellt.

Zusätzlich wird für die CIT-Population eine Analyse mit erhöhtem Signifikanzniveau von 15 % durchgeführt, nachdem die gemäß IQWiG zu erfüllenden Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel (AHR₁₅) geprüft wurden und erfüllt sind (71).

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

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

In der MURANO-Studie war es ab Version 9 (März 2018) des Studienprotokolls erlaubt, dass progrediente Patienten des VenR-Arms eine erneute VenR-Behandlung erhalten können (Re-Treatment). Es war ebenfalls erlaubt, dass progrediente Patienten des BR-Arms, die noch keine Folgetherapie erhalten haben, auf die Therapie mit VenR wechseln können. Aufgrund dieser Protokolländerungen und auch aufgrund von anderen Folgetherapien kann es möglich sein, dass zukünftige Daten der MURANO-Studie zum Gesamtüberleben zusätzlich verzerrt sind (48).

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

Gesamtpopulation

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
Gesamtpopulation		
Gesamtüberleben		
Anzahl Ereignisse n (%)	22 (11,3)	39 (20,0)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank- Test)		0,50 [0,30; 0,85] 0,0093
1-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	95,8 [93,0; 98,7]	91,1 [87,0; 95,3]
2-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	92,1 [88,3; 96,0]	86,5 [81,5; 91,5]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation wurde das mediane Gesamtüberleben weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Im VenR-Arm waren zum Datenschnitt vom 8. Mai 2018 22 Patienten (11,3 %) und im BR-Arm 39 Patienten (20,0 %) verstorben. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,50 ([95 %-KI]: [0,30; 0,85]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p=0,0093). Das Risiko zu versterben ist bei einer Therapie mit VenR um 50 % reduziert.

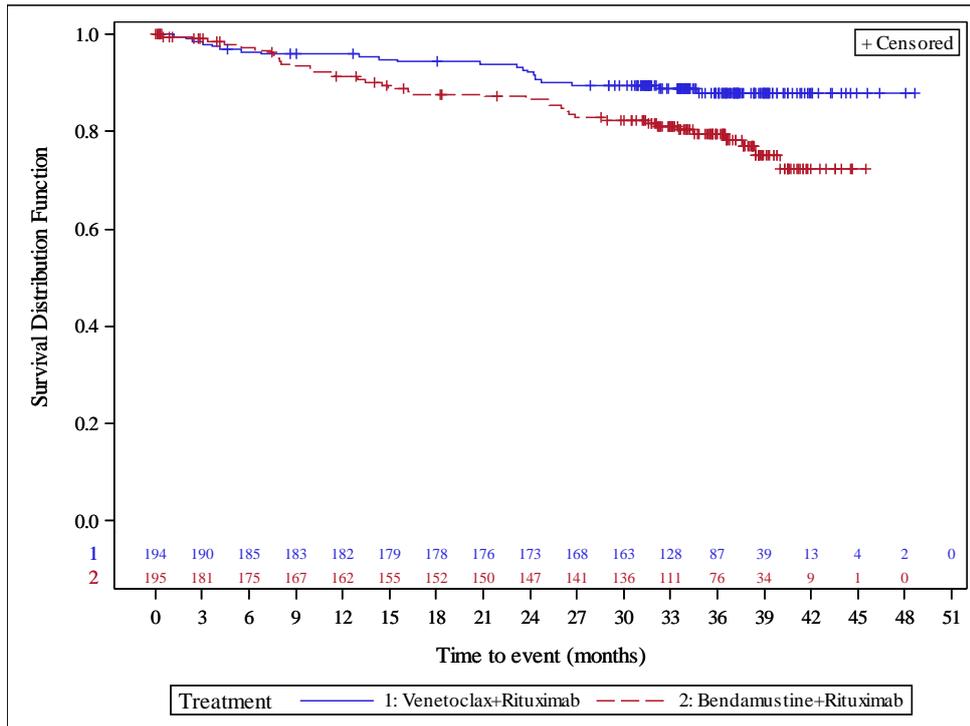


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für OS für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
CIT-Population		
Gesamtüberleben		
Anzahl Ereignisse n (%)	4 (5,4)	10 (15,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,32 [0,10; 1,02] 0,0426
Analyse zur AHR ₁₅ ^a [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Modell)		[0,14; 0,75] 0,0544
1-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	100,0 [100,0; 100,0]	95,3 [90,0; 100,0]
2-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	97,3 [93,6; 100,0]	90,4 [83,2; 97,7]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $\alpha=15\%$ (71)</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; AHR: Anhebungsregel; CIT: Chemo-Immuntherapie; HR: Hazard-Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PH: proportional hazard; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population wurde das mediane Gesamtüberleben weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Im VenR-Arm waren zum Datenschnitt vom 8. Mai 2018 4 Patienten (5,4 %) und im BR-Arm 10 Patienten (15,2 %) verstorben. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests war statistisch signifikant zugunsten von VenR (0,0426). Hierbei handelt es sich um den laut Studien-SAP primären statistischen Test zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Therapieeffektes. Das Risiko zu versterben ist bei einer Therapie mit VenR um 68 % reduziert.

Das 95 %-KI und der p-Wert des Cox-PH-Modells verfehlen jedoch gemessen an einer Signifikanzgrenze von 0,05 knapp den Nachweis eines statistisch signifikanten Effektes (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,10; 1,02]; 0,0544). Das IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit

von Studienergebnissen auf Teilpopulationen (71) zeigt, dass unter bestimmten Voraussetzungen eine bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % (AHR₁₅) angewendet werden kann. Diese Bedingungen sind bezüglich des Cox-PH-Modells durch ein statistisch signifikantes Ergebnis auf Studienebene (p-Wert=0,0107), ein nicht signifikantes Ergebnis in der Zielpopulation (p-Wert=0,0544), ein gleichgerichtetes HR der Nichtzielpopulation (HR=0,57) und einen nicht signifikanten Interaktionstest zwischen der Zielpopulation und der Nichtzielpopulation (p-Wert=0,3852) erfüllt. Bei der vom IQWiG vorgeschlagenen Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % ergibt sich für die CIT-Population ein 85 %-KI von [0,14; 0,75] und mit einem p-Wert von 0,0544 ein zum Niveau 15 % statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von VenR. Die Anwendung der Anhebungsregel (AHR₁₅) bestätigt somit die bereits mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests gezeigte Überlegenheit von VenR gegenüber BR in der CIT-Population.

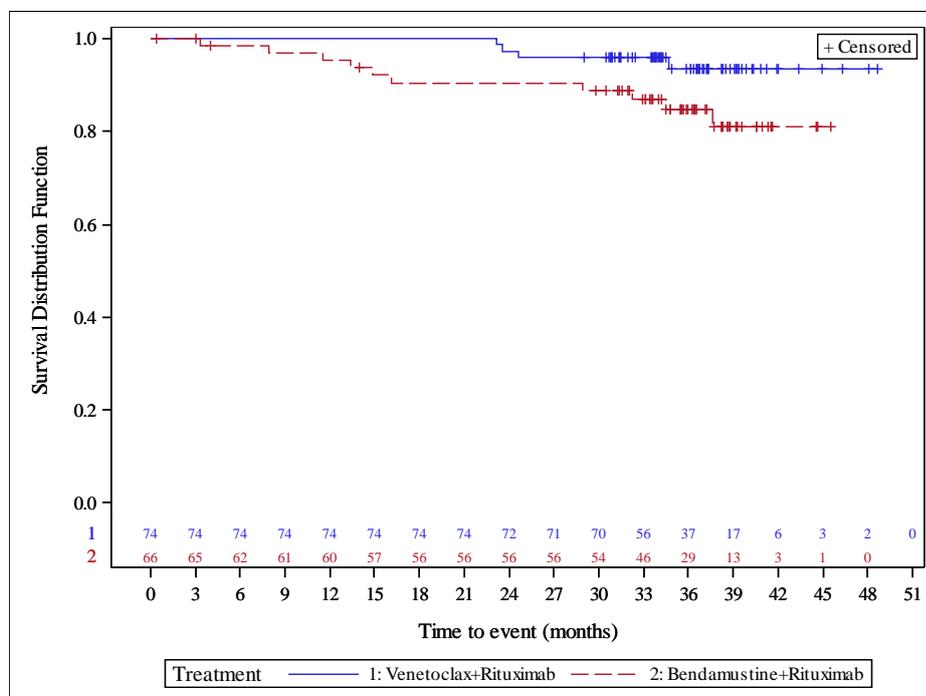


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für OS für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
Hochrisiko-Population		
Gesamtüberleben		
Anzahl Ereignisse n (%)	17 (14,7)	28 (23,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,53 [0,29; 0,98] 0,0409	
1-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	93,0 [88,4; 97,7]	88,8 [82,8; 94,8]
2-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	88,5 [82,6; 94,4]	83,9 [76,8; 90,9]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population wurde das mediane Gesamtüberleben weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Im VenR-Arm waren zum Datenschnitt vom 8. Mai 2018 17 Patienten (14,7 %) und im BR-Arm 28 Patienten (23,5 %) verstorben. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,53 ([95 %-KI]: [0,29; 0,98]; der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0409). Das Risiko zu versterben ist bei einer Therapie mit VenR um 47 % reduziert.

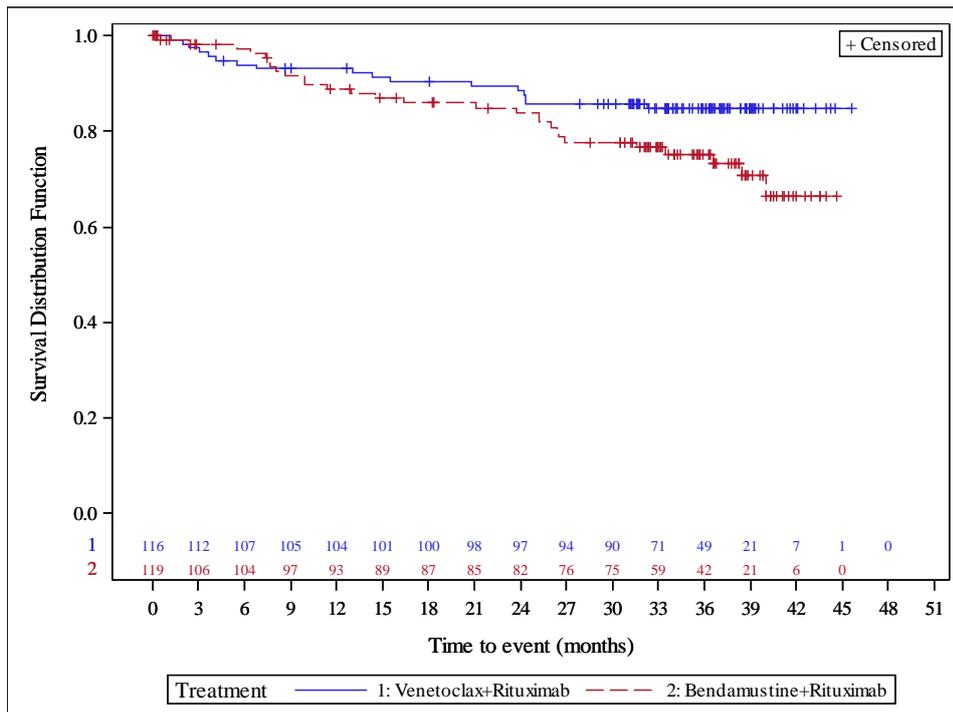


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für OS für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Das vom Prüfarzt erhobene progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Progression bzw. eines Rezidivs (beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien) oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die Daten von Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse keines der genannten Ereignisse eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Falls nach Baseline keine Bestimmung des Krankheitsstatus durchgeführt wurde, wurde das PFS zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten, die vor der dokumentierten Krankheitsprogression eine neue Anti-CLL-Therapie begonnen hatten, wurden nicht zum Datum der neuen Anti-CLL-Therapie zensiert.</p> <p>Ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) wurde eingesetzt, welches verblindet das Vorliegen und den Zeitpunkt der Progression mittels bildgebender Verfahren beurteilte.</p> <p>Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>
<p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; PFS: progressionsfreies Überleben</p>	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667) (PFS gemäß Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MURANO (GO28667) (PFS gemäß IRC)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das vom Prüfarzt erhobene PFS war primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie und wurde mittels eines stratifizierten, zweiseitigen Log-Rank-Tests analysiert. Das HR und das zugehörige 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Eine visuelle Darstellung des PFS erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven. Das mediane PFS für beide Behandlungsgruppen und das 95 %-KI wurden basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletionsstatus (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig) und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien). Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden für das vom Prüfarzt erhobene PFS (PFS gemäß Prüfarzt) unstratifizierte Analysen durchgeführt.

Zusätzlich zum vom Prüfarzt erhobenen PFS wird im Rahmen von sekundären Analysen das von einem unabhängigen Bewertungsgremium (PFS gemäß IRC) erhobene progressionsfreie Überleben dargestellt. Die Daten zu PFS gemäß Prüfarzt basieren auf dem zweiten Datenschnitt (8. Mai 2018), eine Erhebung des PFS gemäß IRC erfolgte lediglich zum ersten Datenschnitt (8. Mai 2017).

Die Endpunkterheber und Patienten waren mit Ausnahme des IRC in der MURANO-Studie nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß Randomisierung ausgewertet wurde. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt PFS nicht identifiziert werden.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS, erhoben durch den Prüfarzt, als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für das durch das IRC erhobene PFS wird aufgrund der Verblindung als niedrig eingestuft.

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

Gesamtpopulation

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
Gesamtpopulation		
PFS (Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 8. Mai 2018)		
Anzahl Ereignisse n (%)	55 (28,4)	144 (73,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,16 [0,12; 0,23] < 0,0001
Unstratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,19 [0,14; 0,27] < 0,0001
1-Jahres Rate [95 %-KI]	92,7 [89,0; 96,4]	72,6 [66,1; 79,2]
2-Jahres Rate [95 %-KI]	84,8 [79,7; 89,9]	37,3 [30,1; 44,4]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	NB [44,3; NB]	17,0 [15,7; 21,7]
PFS (IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 8. Mai 2017)		
Anzahl Ereignisse n (%)	35 (18,0)	106 (54,4)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,19 [0,13; 0,28] < 0,0001
1-Jahres Rate [95 %-KI]	91,2 [87,2; 95,2]	74,1 [67,6; 80,7]
2-Jahres Rate [95 %-KI]	82,8 [76,6; 88,9]	37,4 [29,4; 45,4]

Relevante Population	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab
Endpunkt	N=194	N=195
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	18,1 [15,8; 22,3]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation wurde das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung lediglich im BR-Arm erreicht; es betrug 17,0 Monate. Im VenR-Arm hatten 55 Patienten (28,4 %) eine Progression, im BR-Arm 144 Patienten (73,8 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,16 ([95 %-KI]: [0,12; 0,23]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko einer Progression war im VenR-Arm um 84 % vermindert. Die unstratifizierte Analyse bestätigte die Ergebnisse der stratifizierten Analyse.

Im Rahmen einer sekundären Analyse wurde das PFS gemäß IRC-Bewertung ausgewertet, welches lediglich zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben wurde. Eine Progression gemäß IRC-Bewertung trat im VenR-Arm bei 35 Patienten (18 %) und im BR-Arm bei 106 Patienten (54,4 %) auf. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,19 ([95 %-KI]: [0,13; 0,28]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko einer Progression war im VenR-Arm um 81 % vermindert.

Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich zugunsten einer Therapie mit VenR deutlich voneinander; diese Trennung der Kurven wird über den ganzen Zeitraum hinweg aufrechterhalten (Abbildung 9, Abbildung 10).

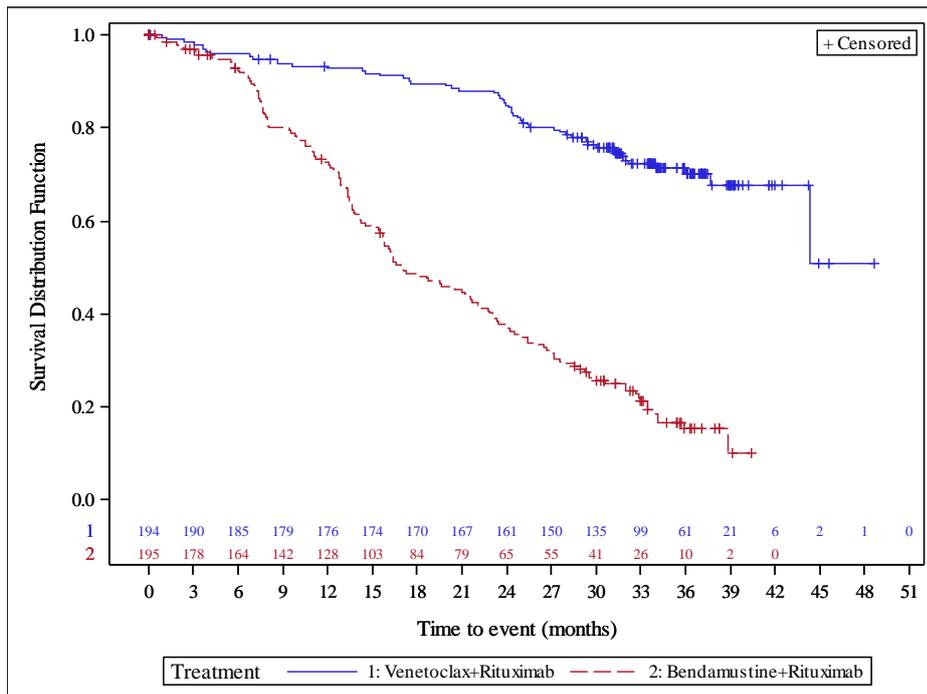


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

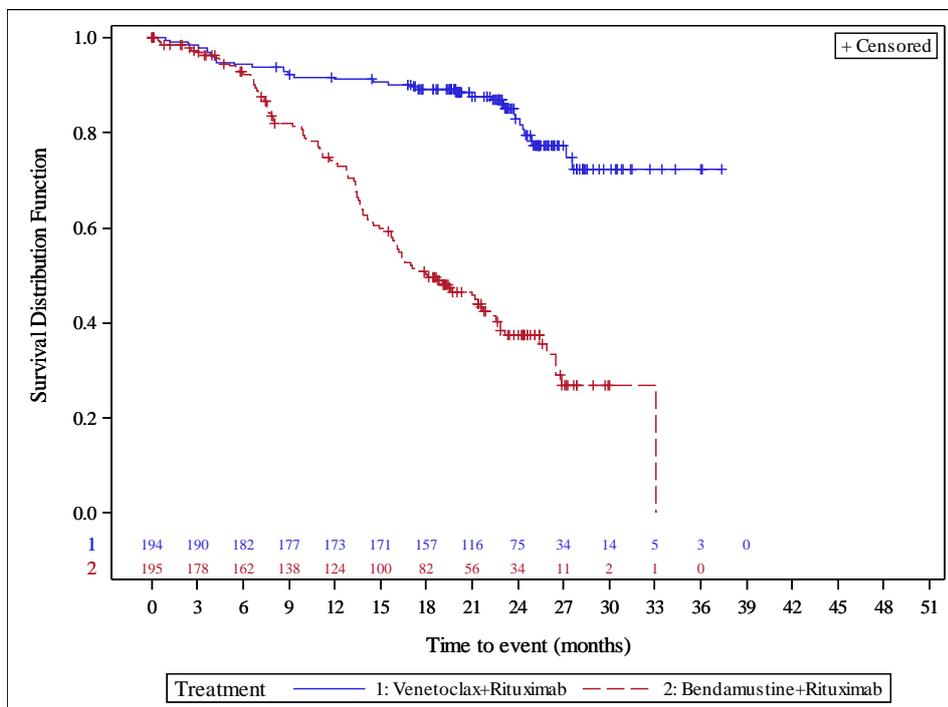


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (IRC-Bewertung) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2017) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
CIT-Population		
PFS (Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 8. Mai 2018)		
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (21,6)	47 (71,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,13 [0,07; 0,23] < 0,0001	
Unstratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,15 [0,08; 0,27] < 0,0001	
1-Jahres Rate [95 %-KI]	98,6 [96,0; 100,0]	83,7 [74,4; 92,9]
2-Jahres Rate [95 %-KI]	94,6 [89,4; 99,7]	50,9 [38,3; 63,4]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	44,3 [44,3; NB]	24,2 [16,4; 29,6]
PFS (IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 8. Mai 2017)		
Anzahl Ereignisse n (%)	7 (9,5)	34 (51,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,11 [0,05; 0,25] < 0,0001	
1-Jahres Rate [95 %-KI]	98,6 [96,0; 100,0]	79,3 [69,3; 89,3]
2-Jahres Rate [95 %-KI]	91,5 [83,0; 100,0]	46,5 [33,5; 59,5]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	22,8 [16,2; 33,0]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; HR: Hazard-Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung im VenR-Arm bei 44,3 Monaten und im BR-Arm bei 24,2 Monaten. Im VenR-Arm hatten 16 Patienten (21,6 %)

eine Progression, im BR-Arm 47 Patienten (71,2 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,13 ([95 %-KI]: [0,07; 0,23]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko einer Progression war im VenR-Arm um 87 % vermindert. Die unstratifizierte Analyse bestätigte die Ergebnisse der stratifizierten Analyse.

Im Rahmen einer sekundären Analyse wurde das PFS gemäß IRC-Bewertung ausgewertet, welches lediglich zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben wurde. Das Mediane PFS gemäß IRC-Bewertung lag im BR-Arm bei 22,8 Monaten und wurde im VenR-Arm nicht erreicht. Eine Progression gemäß IRC-Bewertung trat im VenR-Arm bei 7 Patienten (9,5 %) und im BR-Arm bei 34 Patienten (51,5 %) auf. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,11 ([95 %-KI]: [0,05; 0,25]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko einer Progression war im VenR-Arm um 89 % vermindert.

Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich zugunsten einer Therapie mit VenR deutlich voneinander; diese Trennung der Kurven wird über den ganzen Zeitraum hinweg aufrechterhalten (Abbildung 11, Abbildung 12).

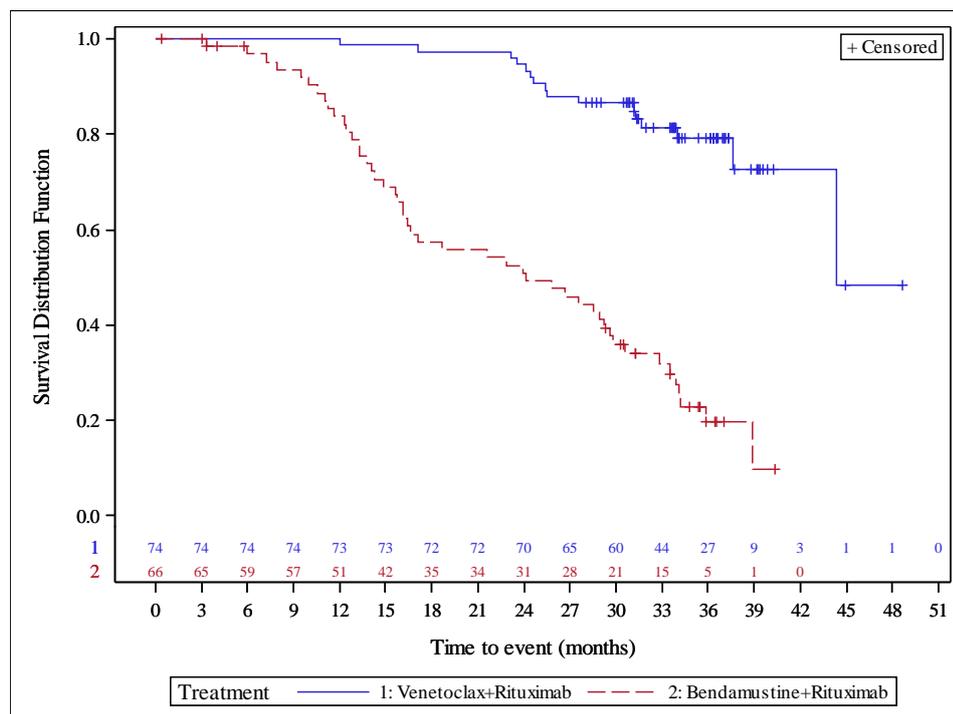


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

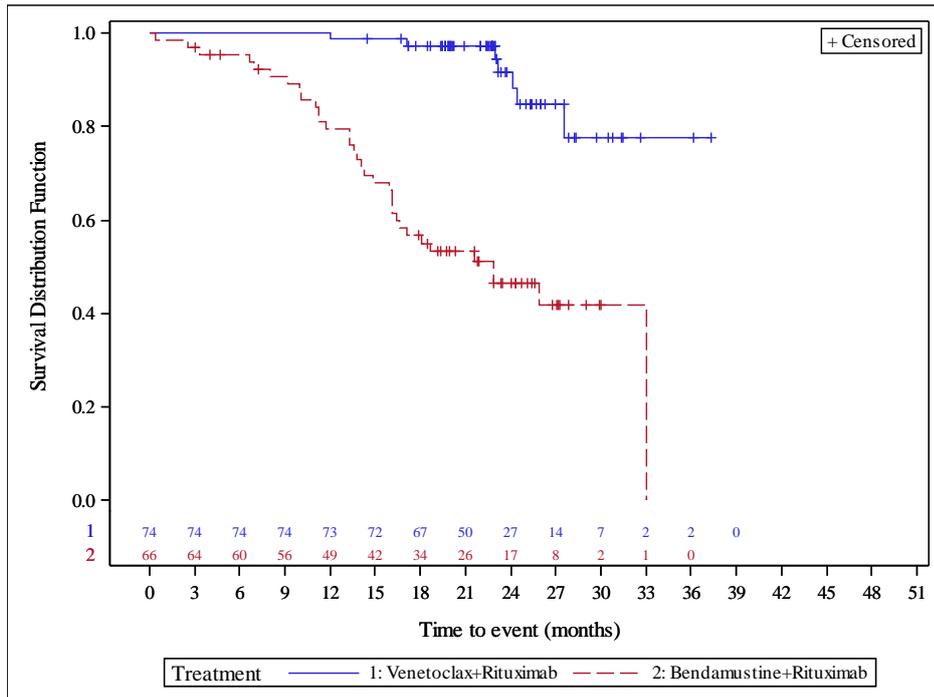


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (IRC-Bewertung) für die CIT-Population
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2017) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
Hochrisiko-Population		
PFS (Prüfarzt-Bewertung, Datenschnitt vom 8. Mai 2018)		
Anzahl Ereignisse n (%)	38 (32,8)	90 (75,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,18 [0,12; 0,28] < 0,0001
Unstratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,22 [0,15; 0,32] < 0,0001
1-Jahres Rate [95 %-KI]	89,5 [83,9; 95,1]	65,6 [56,6; 74,6]
2-Jahres Rate [95 %-KI]	78,8 [71,2; 86,3]	30,1 [21,3; 38,8]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	15,5 [13,2; 19,5]
PFS (IRC-Bewertung, Datenschnitt vom 8. Mai 2017)		
Anzahl Ereignisse n (%)	27 (23,3)	65 (54,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,24 [0,15; 0,39] < 0,0001
1-Jahres Rate [95 %-KI]	86,9 [80,8; 93,1]	70,4 [61,4; 79,3]
2-Jahres Rate [95 %-KI]	77,3 [68,8; 85,8]	33,9 [23,5; 44,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	16,4 [13,5; 21,2]

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population wurde das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung lediglich im BR-Arm erreicht; es betrug 15,5 Monate. Im VenR-Arm hatten 38 Patienten (32,8 %) eine Progression, im BR-Arm waren es 90 Patienten (75,6 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,18 ([95 %-KI]: [0,12; 0,28]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko einer Progression war im VenR-Arm um 82 % vermindert. Die unstratifizierte Analyse bestätigte die Ergebnisse der stratifizierten Analyse.

Im Rahmen einer sekundären Analyse wurde das PFS gemäß IRC-Bewertung ausgewertet, welches lediglich zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben wurde. Das mediane PFS gemäß IRC-Bewertung lag im BR-Arm bei 16,4 Monaten und wurde im VenR-Arm nicht erreicht. Eine Progression gemäß IRC-Bewertung trat im VenR-Arm bei 27 Patienten (23,3 %) und im BR-Arm bei 65 Patienten (54,6 %) auf. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,24 ([95 %-KI]: [0,15; 0,39]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko einer Progression war im VenR-Arm um 76 % vermindert.

Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich zugunsten einer Therapie mit VenR deutlich voneinander; diese Trennung der Kurven wird über den ganzen Zeitraum hinweg aufrechterhalten (Abbildung 13, Abbildung 14).

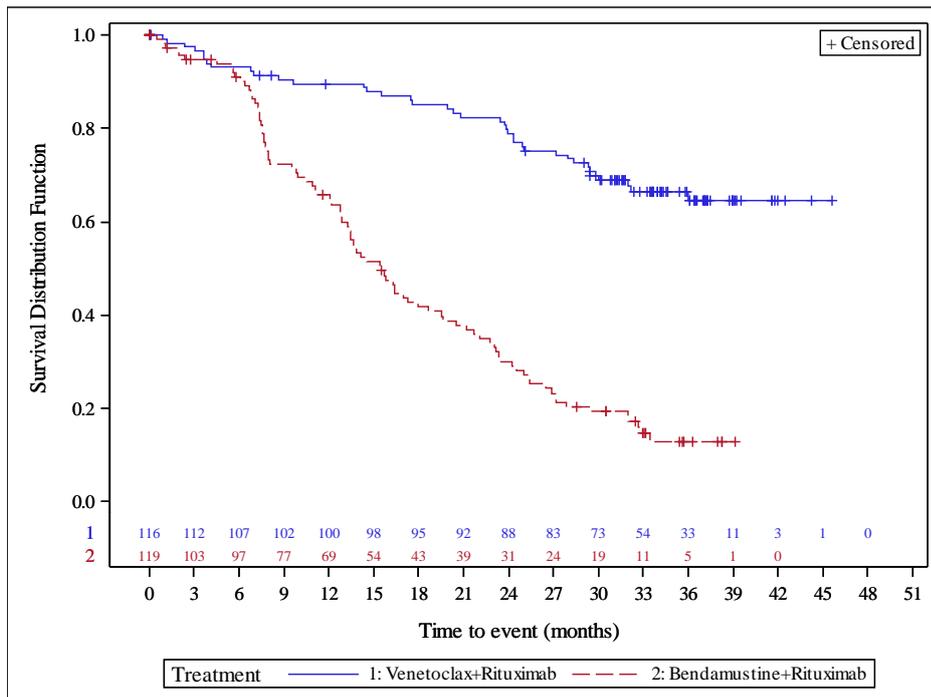


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

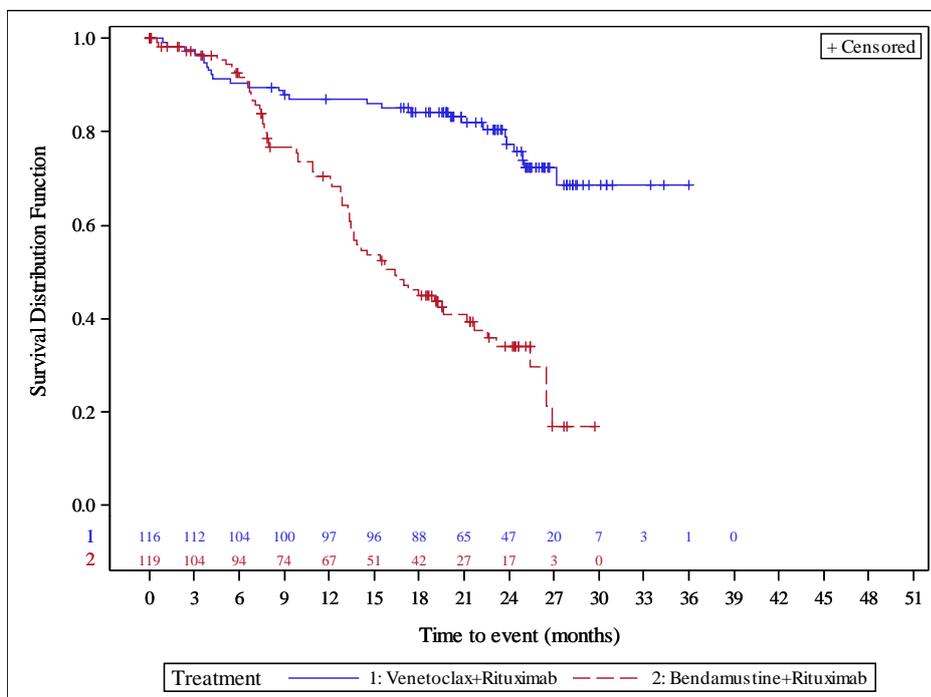


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (IRC-Bewertung) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2017) GO28667

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.3 Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	<p>Gesamtansprechrte (ORR)</p> <p>Die Gesamtansprechrte war definiert als der Anteil der Patienten mit dem besten Ansprechen aus entweder einer kompletten Remission (CR), einer kompletten Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (CRi), einer partiellen Remission (PR) oder einer nodulären partiellen Remission (nPR) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie (beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien). Wurden nach Baseline keine weitere Erhebung des Ansprechens dokumentiert, dann wurden die Patienten als Nichtansprecher eingestuft. Die Gesamtansprechrte wurde durch den Prüfarzt (ORR gemäß Prüfarzt) sowie ein unabhängiges Bewertungsgremium (ORR gemäß IRC) erhoben.</p> <p>Ansprechdauer (DOR)</p> <p>Die Ansprechdauer (DOR) war für Patienten mit einem Gesamtansprechen (CR, CRi, nPR oder PR) definiert als die Zeit des ersten Auftretens einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt, beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien) oder den Tod aus jeglichem Grund. Für Patienten mit einem Ansprechen ohne Progress, Rezidiv oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse wird die Ansprechdauer zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne Ansprechen werden nicht in die Analyse mit eingeschlossen.</p>
<p>CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; DOR: Ansprechdauer; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; nPR: noduläre partielle Remission; ORR: Gesamtansprechrte; PR: partielle Remission</p>	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667) (ORR gemäß Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MURANO (GO28667) (ORR gemäß IRC)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MURANO (GO28667) (DOR)	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

DOR: Ansprechdauer; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; ORR: Gesamtansprechrates; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gesamtansprechrates war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie und wurde sowohl durch den Prüfarzt (ORR gemäß Prüfarzt) als auch durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (ORR gemäß IRC) erhoben. Die Gesamtansprechrates gemäß IRC wird in vorliegendem Dossier im Rahmen einer sekundären Analyse dargestellt. Die Daten zu ORR gemäß Prüfarzt basieren auf dem zweiten Datenschnitt (8. Mai 2018), eine Erhebung des PFS gemäß IRC erfolgte lediglich zum ersten Datenschnitt (8. Mai 2017).

Die Analyse des Endpunktes Gesamtansprechrates erfolgte zwischen den beiden Behandlungsarmen mittels Berechnung der Effektschätzer OR, RR und RD.

Die Ansprechdauer war für Patienten mit einem besten Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR definiert als die Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Für die Ansprechdauer wurden Time-to-event-Analysen durchgeführt für die Patienten in beiden Behandlungsarmen, die eine CR, CRi, nPR oder PR erreicht haben. Das HR und das zugehörige 95 %-KI für die Ansprechdauer wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Die mediane Ansprechdauer wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und eine visuelle Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletionsstatus (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig) und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien).

Die Endpunkterheber und Patienten waren mit Ausnahme des IRC in der MURANO-Studie nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für die Gesamtansprechrates adäquat umgesetzt, da

der Endpunkt gemäß Randomisierung ausgewertet wurde. Für DOR wurden die Analysen basierend auf der Subpopulation der Patienten mit einem Ansprechen (CR, CRi, nPR, PR) durchgeführt. Dadurch wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Ansprechen nicht identifiziert werden.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte ORR und DOR, jeweils bewertet durch den Prüfarzt, als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für das durch das IRC erhobene ORR wird aufgrund der Verblindung als niedrig eingestuft.

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

Gesamtpopulation

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Ansprechen (Gesamtansprechrates) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Datenschnitt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation					
Datenschnitt vom 8. Mai 2018					
ORR (Prüfarzt-Bewertung)	194	181 (93,3)	195	132 (67,7)	1,38 [1,24; 1,53]; < 0,0001 7,81 [3,97; 15,37]; < 0,0001 0,26 [0,18; 0,33]; < 0,0001
Datenschnitt vom 8. Mai 2017					
ORR (IRC-Bewertung)	194	179 (92,3)	195	141 (72,3)	1,28 [1,16; 1,40]; < 0,0001 4,79 [2,56; 8,99]; < 0,0001 0,20 [0,13; 0,27]; < 0,0001
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrates; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der Gesamtpopulation 181 Patienten (93,3 %) ein Ansprechen gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 132 Patienten (67,7 %). Das RR für die Gesamtansprechrage lag bei 1,38 ([95 %-KI]: [1,24; 1,53]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001).

Das Ansprechen gemäß IRC-Bewertung wurde nur zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben. Im VenR-Arm wurde von 179 Patienten (92,3 %) ein Ansprechen erreicht. Im BR-Arm war dies für 141 Patienten (72,3 %) der Fall. Das RR für die Gesamtansprechrage lag bei 1,28 ([95 %-KI]: [1,16; 1,40]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert:< 0,0001).

CIT-Population

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Ansprechen (Gesamtansprechrage) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Datenschnitt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
CIT-Population					
Datenschnitt vom 8. Mai 2018					
ORR (Prüfarzt-Bewertung)	74	73 (98,6)	66	56 (84,8)	1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051 11,94 [1,49; 95,73]; 0,0195 0,14 [0,05; 0,23]; 0,0028
Datenschnitt vom 8. Mai 2017					
ORR (IRC-Bewertung)	74	73 (98,6)	66	53 (80,3)	1,23 [1,09; 1,39]; 0,0010 16,43 [2,10; 128,76]; 0,0077 0,18 [0,08; 0,28]; 0,0003
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrage; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 73 Patienten (98,6 %) ein Ansprechen gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 56 Patienten (84,8 %). Das RR für die Gesamtansprechrage lag bei 1,16 ([95 %-KI]: [1,05; 1,29]); die Wahrscheinlichkeit eines Gesamtansprechens war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert=0,0051).

Das Ansprechen gemäß IRC-Bewertung wurde nur zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben. Im VenR-Arm wurde von 73 Patienten (98,6 %) ein Ansprechen erreicht. Im BR-

Arm war dies für 53 Patienten (80,3 %) der Fall. Das RR für die Gesamtansprechrates lag bei 1,23 ([95 %-KI]: [1,09; 1,39]); die Wahrscheinlichkeit eines Gesamtansprechens war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert=0,0010).

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Ansprechen (Gesamtansprechrates) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Datenschnitt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Hochrisiko-Population					
Datenschnitt vom 8. Mai 2018					
ORR (Prüfarzt-Bewertung)	116	104 (89,7)	119	68 (57,1)	1,57 [1,33; 1,85]; < 0,0001 7,04 [3,39; 14,63]; < 0,0001 0,33 [0,22; 0,43]; < 0,0001
Datenschnitt vom 8. Mai 2017					
ORR (IRC-Bewertung)	116	102 (87,9)	119	80 (67,2)	1,31 [1,13; 1,51]; 0,0002 3,52 [1,76; 7,04]; 0,0004 0,21 [0,10; 0,31]; 0,0001
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrates; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 104 Patienten (89,7 %) ein Ansprechen gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 68 Patienten (57,1 %). Das RR für die Gesamtansprechrates lag bei 1,57 ([95 %-KI]: [1,33; 1,85]); die Wahrscheinlichkeit eines Gesamtansprechens war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

Das Ansprechen gemäß IRC-Bewertung wurde nur zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben. Im VenR-Arm wurde von 102 Patienten (87,9 %) ein Ansprechen erreicht. Im BR-Arm war dies für 80 Patienten (67,2 %) der Fall. Das RR für die Gesamtansprechrates lag bei 1,31 ([95 %-KI]: [1,13; 1,51]); die Wahrscheinlichkeit eines Gesamtansprechens war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: 0,0002).

Gesamtpopulation

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Ansprechen (Ansprechdauer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=181	Bendamustin+Rituximab N=132
Gesamtpopulation		
Ansprechdauer		
Anzahl Ereignisse ^a n (%)	43 (23,8)	99 (75,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,15 [0,10; 0,23] < 0,0001	
1-Jahres Rate [95 %-KI]	95,5 [92,5; 98,6]	71,8 [64,1; 79,5]
2-Jahres Rate [95 %-KI]	83,0 [77,5; 88,6]	41,1 [32,6; 49,5]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [40,0; NB]	19,6 [16,1; 24,0]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod) 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation wurde die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund lediglich im BR-Arm erreicht; sie betrug 19,6 Monate. Im VenR-Arm hatten 43 Patienten (23,8 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 99 Patienten (75,0 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,15 ([95 %-KI]: [0,10; 0,23]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko des Verlusts eines Ansprechens war im VenR-Arm um 85 % vermindert.

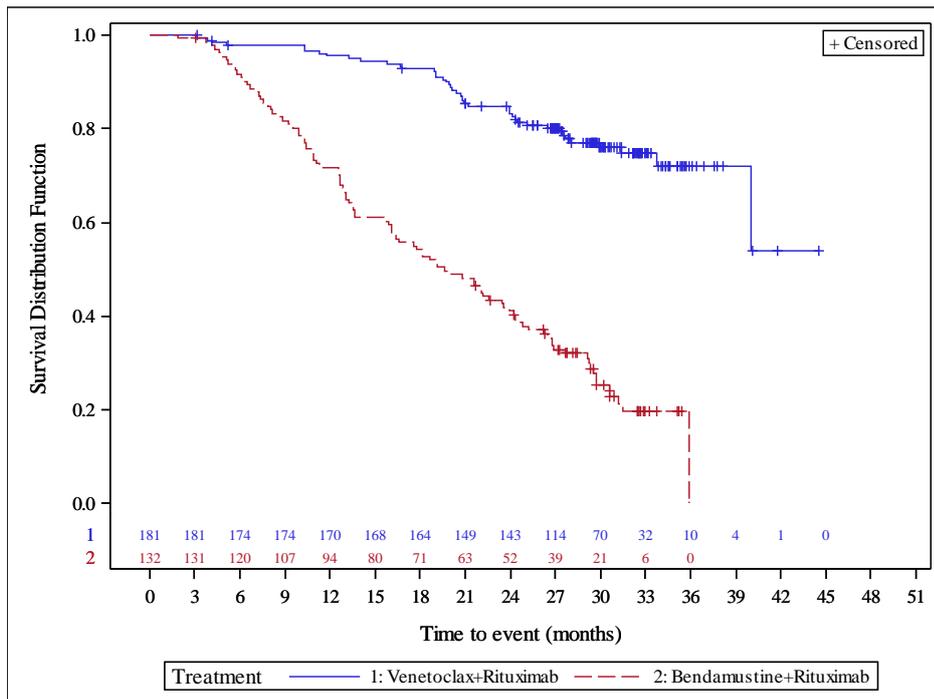


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Ansprechdauer für die Gesamtpopulation
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Ansprechen (Ansprechdauer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=73	Bendamustin+Rituximab N=56
CIT-Population		
Ansprechdauer		
Anzahl Ereignisse ^a n (%)	15 (20,5)	42 (75,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,14 [0,07; 0,26] < 0,0001	
1-Jahres Rate [95 %-KI]	100,0 [100,0; 100,0]	71,4 [59,6; 83,3]
2-Jahres Rate [95 %-KI]	87,5 [79,8; 95,1]	50,0 [36,9; 63,1]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	40,0 [40,0; NB]	24,1 [13,3; 26,9]

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=73	Bendamustin+Rituximab N=56
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod)		
17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund im VenR-Arm bei 40,0 Monaten und im BR-Arm bei 24,1 Monaten. Im VenR-Arm hatten 15 Patienten (20,5 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 42 Patienten (75,0 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,14 ([95 %-KI]: [0,07; 0,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko des Verlusts eines Ansprechens war im VenR-Arm um 86 % vermindert.

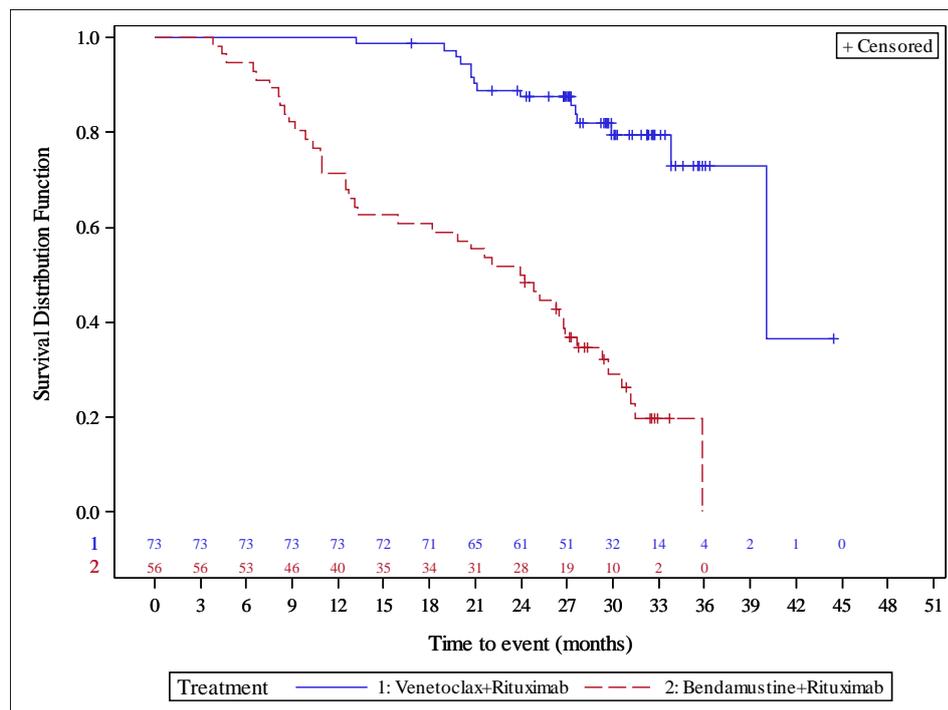


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Ansprechdauer für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Ansprechen (Ansprechdauer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=104	Bendamustin+Rituximab N=68
Hochrisiko-Population		
Ansprechdauer		
Anzahl Ereignisse n (%) ^a	27 (26,0)	52 (76,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,15 [0,08; 0,26] < 0,0001	
1-Jahres Rate [95 %-KI]	93,1 [88,2; 98,0]	71,7 [60,9; 82,4]
2-Jahres Rate [95 %-KI]	80,2 [72,4; 88,0]	34,2 [22,8; 45,6]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	16,6 [13,5; 22,6]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod) 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund lediglich im BR-Arm erreicht; sie betrug 16,6 Monate. Im VenR-Arm hatten 27 Patienten (26,0 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 52 Patienten (76,5 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,15 ([95 %-KI]: [0,08; 0,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko des Verlusts eines Ansprechens war im VenR-Arm um 85 % vermindert.

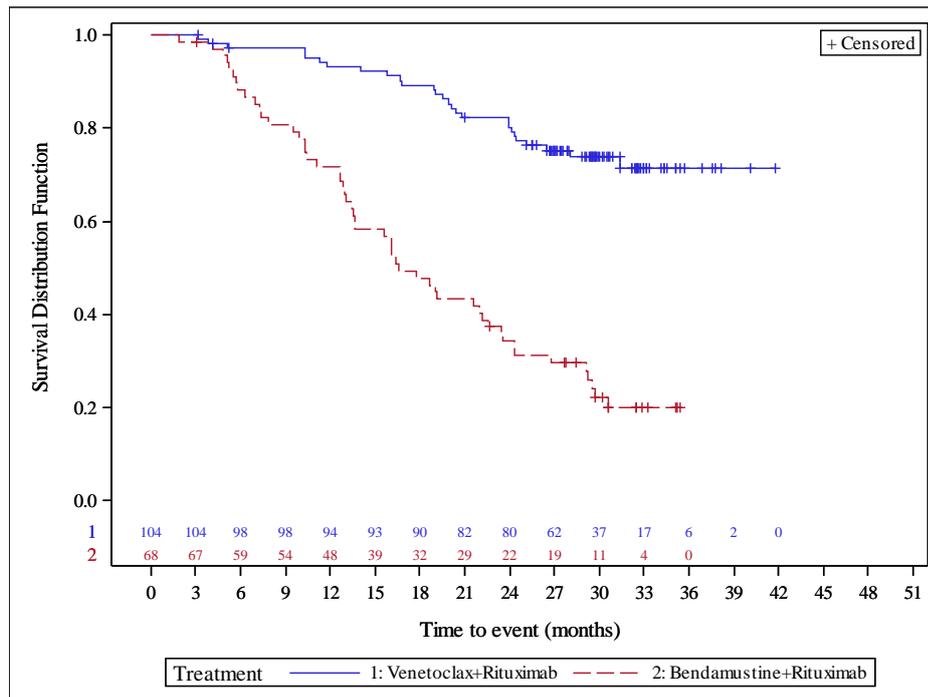


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Ansprechdauer für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.4 Komplette Remissionsrate – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Komplette Remissionsrate

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	Komplette Remissionsrate (CR-Rate) Die Komplette Remissionsrate wurde definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem besten Ansprechen aus entweder kompletter Remission (CR) oder kompletter Remission mit inkompletter Knochenmarkswiederherstellung (CRi) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie. Die Beurteilung der Remission erfolgte durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) (jeweils beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien). Patienten, für die keine Untersuchungen des Ansprechens nach der Baseline-Untersuchung verfügbar waren, wurden als Nicht-Ansprecher gewertet.
CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Komplette Remissionsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667) (gemäß Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MURANO (GO28667) (gemäß IRC)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Komplette Remissionsrate wurde durch die Variablen komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (CRi)

operationalisiert. Die Beurteilung der Variablen erfolgte durch den Prüfarzt (CR-Rate gemäß Prüfarzt) und durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (CR-Rate gemäß IRC). Die CR-Rate gemäß IRC wird in vorliegendem Dossier im Rahmen einer sekundären Analyse dargestellt und wurde lediglich zum ersten Datenschnitt (8. Mai 2017) erhoben. Die Daten zur CR-Rate gemäß Prüfarzt basieren auf dem zweiten Datenschnitt (8. Mai 2018).

Nach Beendigung der Behandlung wurden die Behandlungsarme mittels eines stratifizierten, zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests verglichen. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletionsstatus (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig) und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien). Zusätzlich wurden die Effektschätzer OR, RR und RD berechnet.

Die Endpunkterheber und Patienten waren mit Ausnahme des IRC in der MURANO-Studie nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß Randomisierung ausgewertet wurde. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Komplette Remissionsrate nicht identifiziert werden.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CR-Rate, erhoben durch den Prüfarzt, als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die durch das IRC erhobenen CR-Rate wird aufgrund der Verblindung als niedrig eingestuft.

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

Gesamtpopulation

Tabelle 4-58: Ergebnisse für *Komplette Remissionsrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Datenschnitt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation					
Datenschnitt vom 8. Mai 2018					
CR-Rate (Prüfarzt-Bewertung)	194	54 (27,8)	195	17 (8,7)	3,19 [1,92; 5,30]; < 0,0001 4,22 [2,30; 7,76]; < 0,0001 0,19 [0,12; 0,27]; < 0,0001
Datenschnitt vom 8. Mai 2017					
CR-Rate (IRC-Bewertung)	194	16 (8,2)	195	7 (3,6)	2,30 [0,97; 5,46]; 0,0597 2,26 [0,89; 5,77]; 0,0880 0,05 [0,00; 0,09]; 0,0506
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; CR-Rate: Komplette Remissionsrate (CR oder CRi); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der Gesamtpopulation 54 Patienten (27,8 %) eine komplette Remission (CR oder CRi) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm waren es 17 Patienten (8,7 %). Das RR für die Komplette Remissionsrate lag bei 3,19 ([95 %-KI]: [1,92; 5,30]); die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

Die Komplette Remissionsrate gemäß IRC-Bewertung wurde nur zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben. Im VenR-Arm wurde von 16 Patienten (8,2 %) eine komplette Remission (CR oder CRi) erreicht. Im BR-Arm war dies für 7 Patienten (3,6 %) der Fall. Das RR für die Komplette Remissionsrate lag bei 2,30 ([95 %-KI]: [0,97; 5,46]); die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission war statistisch nicht signifikant verschieden in den Behandlungsgruppen mit einem p-Wert von 0,0597.

Die Unterschiede zwischen IRC- und Prüfarzt-Bewertung bezüglich der Ansprechraten (CR/CRi und PR/nPR) werden nicht nur in der MURANO-Studie, sondern auch in vielen anderen Studien beobachtet, z. B. in der RESONATE (72). Allgemein können Unterschiede bei der Beurteilung des Ansprechens zwischen dem IRC und den Prüfarzten durch eine unterschiedliche Auswahl der Zielläsionen, durch unterschiedliches Vermessen der Zielläsion sowie durch eine unterschiedliche Interpretation der Gesamtheit der klinischen Daten zustande kommen. Der Prüfarzt dokumentiert gegebenenfalls patientenindividuell unter Berücksichtigung der gesamten klinischen Befunde das Vorliegen einer CR, auch wenn die formalen iwCLL-Kriterien nicht vollständig erfüllt wurden; z. B. wenn bei dem Patienten vor Einleitung der Therapie der betrachtete Lymphknoten extrem vergrößert war und sich in der Zeitspanne noch nicht zurückbilden konnte, ohne dass dort weitere Lymphomzellen vorhanden sind.

Der Hauptgrund für die Diskrepanz zwischen Prüfarzt- und IRC-Bewertung in der Anzahl der als CR bewerteten Patienten beruhte in der MURANO-Studie auf der unterschiedlichen Interpretation der geringfügigen verbleibenden Lymphadenopathien auf dem CT-Scan (9, 58). In der MURANO-Studie wurden einige Patienten von den Prüfarzten aufgrund des Gesamtzustandes inklusive kompletter Freiheit von Lymphomzellen im Knochenmark als komplette Remission beurteilt, obwohl ein Lymphknoten geringfügig größer war als 15 mm. Die Lymphknotengröße der Patienten mit CR nach Prüfarzt-Bewertung und abweichender Beurteilung durch das IRC lag überwiegend zwischen 16-20 mm (9). Der Anteil der herabgestuften CRs durch das IRC ist in beiden Studienarmen vergleichbar.

CIT-Population

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Komplette Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Datenschnitt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
CIT-Population					
Datenschnitt vom 8. Mai 2018					
CR-Rate (Prüfarzt-Bewertung)	74	24 (32,4)	66	9 (13,6)	2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139 2,91 [1,22; 6,90]; 0,0157 0,19 [0,05; 0,32]; 0,0064
Datenschnitt vom 8. Mai 2017					
CR-Rate (IRC-Bewertung)	74	11 (14,9)	66	4 (6,1)	2,45 [0,82; 7,33]; 0,1084 2,47 [0,73; 8,42]; 0,1481 0,09 [-0,01; 0,19]; 0,0826
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; CR-Rate: Komplette Remissionsrate (CR oder CRi); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 24 Patienten (32,4 %) eine komplette Remission (CR oder CRi) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 9 Patienten (13,6 %). Das RR für die Komplette Remissionsrate lag bei 2,38 ([95 %-KI]: [1,19; 4,74]); die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert= 0,0139).

Die komplette Remission (CR oder CRi) gemäß IRC-Bewertung wurde nur zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben. Im VenR-Arm wurde von 11 Patienten (14,9 %) eine komplette Remission erreicht. Im BR-Arm war dies für 4 Patienten (6,1 %) der Fall. Das RR für die Komplette Remissionsrate lag bei 2,45 ([95 %-KI]: [0,82; 7,33]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,1084.

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Komplette Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Datenschnitt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Hochrisiko-Population					
Datenschnitt vom 8. Mai 2018					
CR-Rate (Prüfarzt-Bewertung)	116	29 (25,0)	119	6 (5,0)	4,96 [2,14; 11,50]; 0,0002 7,53 [2,86; 19,79]; < 0,0001 0,20 [0,11; 0,29]; < 0,0001
Datenschnitt vom 8. Mai 2017					
CR-Rate (IRC-Bewertung)	116	4 (3,4)	119	3 (2,5)	1,37 [0,31; 5,98]; 0,6773 1,36 [0,29; 6,31]; 0,6986 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6764
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; CR: Komplette Remissionsrate (CR oder CRi); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 29 Patienten (25,0 %) eine komplette Remission (CR oder CRi) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 6 Patienten (5,0 %). Das RR für die Komplette Remissionsrate lag bei 4,96 ([95 %-KI]: [2,14; 11,50]); die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert=0,0002).

Die komplette Remission gemäß IRC-Bewertung wurde nur zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben. Im VenR-Arm wurde von 4 Patienten (3,4 %) eine komplette Remission (CR oder CRi) erreicht. Im BR-Arm war dies für 3 Patienten (2,5 %) der Fall. Das RR für die Komplette Remissionsrate lag bei 1,37 ([95 %-KI]: [0,31; 5,98]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,6773.

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

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.5 Partielle Remissionsrate – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Partielle Remissionsrate

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	Partielle Remissionsrate (PR-Rate) Die Partielle Remissionsrate wurde definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einer partiellen Remission (PR) oder einer nodulären partiellen Remission (nPR) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie. Die Beurteilung der Remission erfolgte durch den Prüfarzt und durch einen unabhängigen Untersuchungsausschuss (IRC) (jeweils beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien. Patienten, für die keine Untersuchungen des Ansprechens nach der Baseline-Untersuchung verfügbar waren, wurden als Nicht-Ansprecher gewertet.
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; nPR: noduläre partielle Remission; PR: partielle Remission	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Partielle Remissionsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667) (gemäß Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MURANO (GO28667) (gemäß IRC)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Partielle Remissionsrate wurde durch die Variablen partielle Remission (PR) und noduläre partielle Remission (nPR) operationalisiert. Die Beurteilung der Variablen erfolgte durch den Prüfarzt (PR-Rate gemäß Prüfarzt) und durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (PR-Rate gemäß IRC). Die PR-Rate gemäß IRC wird in vorliegendem Dossier im Rahmen einer sekundären Analyse dargestellt und wurde lediglich zum ersten Datenschnitt (8. Mai 2017) erhoben. Die Daten zur PR-Rate gemäß Prüfarzt basieren auf dem zweiten Datenschnitt (8. Mai 2018). Nach Beendigung der Behandlung wurden die Behandlungsarme mittels stratifiziertem, zweiseitigem CMH-Test verglichen. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletionsstatus (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig) und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien). Zusätzlich wurden die Effektschätzer OR, RR und RD berechnet.

Die Endpunkterheber und Patienten waren mit Ausnahme des IRC in der MURANO-Studie nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß Randomisierung ausgewertet wurde. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Partielle Remissionsrate nicht identifiziert werden.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PR-Rate, erhoben durch den Prüfarzt, als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die durch das IRC erhobene PR-Rate wird aufgrund der Verblindung als niedrig eingestuft.

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

Gesamtpopulation

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Partielle Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Datenschnitt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation					
Datenschnitt vom 8. Mai 2018					
PR-Rate (Prüfarzt-Bewertung)	194	127 (65,5)	195	115 (59,0)	1,11 [0,95; 1,30]; 0,1880 1,38 [0,90; 2,10]; 0,1401 0,06 [-0,03; 0,16]; 0,1858
Datenschnitt vom 8. Mai 2017					
PR-Rate (IRC-Bewertung)	194	163 (84,0)	195	134 (68,7)	1,22 [1,09; 1,37]; 0,0005 2,54 [1,54; 4,19]; 0,0003 0,15 [0,07; 0,24]; 0,0003
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; nPR: noduläre partielle Remission; OR: Odds Ratio; PR-Rate: Partielle Remissionsrate (PR oder nPR); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der Gesamtpopulation 127 Patienten (65,5 %) eine partielle Remission (PR oder nPR) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 115 Patienten (59,0 %). Das RR für die Partielle Remissionsrate lag bei 1,11 ([95 %-KI]: [0,95; 1,30]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,1880).

Die Partielle Remissionsrate gemäß IRC-Bewertung wurde nur zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben. Im VenR-Arm wurde von 163 Patienten (84,0 %) eine partielle Remission (PR oder nPR) erreicht. Im BR-Arm war dies für 134 Patienten (68,7 %) der Fall. Das RR für die Partielle Remissionsrate lag bei 1,22 ([95 %-KI]: [1,09; 1,37]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR mit einem p-Wert von 0,0005.

Die Unterschiede zwischen IRC- und Prüfarzt-Bewertung bezüglich der Ansprechraten (CR/CRi und PR/nPR) werden nicht nur in der MURANO-Studie, sondern auch in vielen anderen Studien beobachtet, z. B. in der RESONATE (72). Allgemein können Unterschiede

bei der Beurteilung des Ansprechens zwischen dem IRC und den Prüfarzten durch eine unterschiedliche Auswahl der Zielläsionen, durch unterschiedliches Vermessen der Zielläsion sowie durch eine unterschiedliche Interpretation der Gesamtheit der klinischen Daten zustande kommen. Der Prüfarzt dokumentiert gegebenenfalls patientenindividuell unter Berücksichtigung der gesamten klinischen Befunde das Vorliegen einer CR, auch wenn die formalen iwCLL-Kriterien nicht vollständig erfüllt wurden; z. B. wenn bei dem Patienten vor Einleitung der Therapie dieser Lymphknoten extrem vergrößert war und sich in der Zeitspanne noch nicht zurückbilden konnte, ohne dass dort weitere Lymphomzellen vorhanden sind.

Der Hauptgrund für die Diskrepanz zwischen Prüfarzt- und IRC-Bewertung in der Anzahl der als CR bewerteten Patienten beruhte in der MURANO-Studie auf der unterschiedlichen Interpretation der geringfügigen verbleibenden Adenopathien auf dem CT-Scan. In der MURANO-Studie wurden einige Patienten von den Prüfarzten aufgrund des Gesamtzustandes inklusiver kompletter Freiheit von Lymphomzellen im Knochenmark als komplette Remission beurteilt, obwohl ein Lymphknoten geringfügig größer war als 15 mm. Die Lymphknotengröße der Patienten mit CR nach Prüfarzt-Bewertung und abweichender Beurteilung durch das IRC lag überwiegend zwischen 16-20 mm (9). Der Anteil der herabgestuften CRs durch das IRC ist in beiden Studienarmen vergleichbar.

CIT-Population

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Partielle Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Datenschnitt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
CIT-Population					
Datenschnitt vom 8. Mai 2018					
PR-Rate (Prüfarzt-Bewertung)	74	49 (66,2)	66	47 (71,2)	0,93 [0,74; 1,16]; 0,5238 0,82 [0,40; 1,69]; 0,5883 -0,05 [-0,20; 0,10]; 0,5234
Datenschnitt vom 8. Mai 2017					
PR-Rate (IRC-Bewertung)	74	62 (83,8)	66	49 (74,2)	1,13 [0,95; 1,34]; 0,1730 1,97 [0,84; 4,64]; 0,1212 0,10 [-0,04; 0,23]; 0,1655
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; nPR: noduläre partielle Remission; OR: Odds Ratio; PR-Rate: Partielle Remissionsrate (PR oder nPR); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 49 Patienten (66,2 %) eine partielle Remission (PR oder nPR) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 47 Patienten (71,2 %). Das RR für die Partielle Remissionsrate lag bei 0,93 ([95 %-KI]: [0,74; 1,16]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,5238).

Die Partielle Remissionsrate gemäß IRC-Bewertung wurde nur zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben. Im VenR-Arm wurde von 62 Patienten (83,8 %) eine partielle Remission (PR oder nPR) erreicht. Im BR-Arm war dies für 49 Patienten (74,2 %) der Fall. Das RR für die Partielle Remissionsrate lag bei 1,13 ([95 %-KI]: [0,95; 1,34]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,1730.

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Partielle Remissionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Datenschnitt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Hochrisiko-Population					
Datenschnitt vom 8. Mai 2018					
PR-Rate (Prüfarzt-Bewertung)	116	75 (64,7)	119	62 (52,1)	1,24 [1,00; 1,54]; 0,0529 1,72 [0,99; 3,01]; 0,0560 0,13 [0,00; 0,25]; 0,0490
Datenschnitt vom 8. Mai 2017					
PR-Rate (IRC-Bewertung)	116	98 (84,5)	119	77 (64,7)	1,31 [1,12; 1,52]; 0,0007 2,97 [1,56; 5,64]; 0,0009 0,20 [0,09; 0,31]; 0,0003
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; nPR: noduläre partielle Remission; OR: Odds Ratio; PR-Rate: Partielle Remissionsrate (PR oder nPR); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 75 Patienten (64,7 %) eine partielle Remission (PR oder nPR) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 62 Patienten (52,1 %). Das RR für die Partielle Remissionsrate lag bei 1,24 ([95 %-KI]: [1,00; 1,54]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,0529).

Die Partielle Remissionsrate gemäß IRC-Bewertung wurde nur zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 erhoben. Im VenR-Arm wurde von 98 Patienten (84,5 %) eine partielle Remission (PR oder nPR) erreicht. Im BR-Arm war dies für 77 Patienten (64,7 %) der Fall. Das RR für die Partielle Remissionsrate lag bei 1,31 ([95 %-KI]: [1,12; 1,52]); die Wahrscheinlichkeit einer partiellen Remission war statistisch signifikant höher bei VenR mit einem p-Wert von 0,0007.

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

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.6 Minimale Resterkrankungsrate im Blut – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Minimale Resterkrankungsrate

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	<p>Minimale Resterkrankungsrate</p> <p>Die minimale Resterkrankungsrate im Blut war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als der Anteil der Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt eine MRD-Negativität festgestellt wurde, gemessen durch ein zentrales Labor in peripheren Blutproben (beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien). MRD-Negativität war gegeben, wenn weniger als eine CLL-Zelle unter 10.000 Leukozyten vorlag ($< 1/10.000$).</p> <p>Patienten, für die nach Baseline keine MRD-Untersuchung dokumentiert war, wurden in der Analyse als MRD-positiv gewertet. Eine Ausnahme bilden Patienten, die nicht lange genug nachverfolgt wurden, um zu diesem Zeitpunkt eine MRD-Untersuchung dokumentiert zu haben.</p>
<p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; MRD: minimale Resterkrankung</p>	

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Minimale Resterkrankungsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667) MRD-Rate	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; MRD: minimale Resterkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die minimale Resterkrankungsrate im Blut war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als der Anteil der Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt eine MRD-Negativität festgestellt wurde, gemessen durch ein zentrales Labor in peripheren Blutproben. Für den Endpunkt minimale Resterkrankungsrate im Blut wurden zusätzlich die die Effektschätzer OR, RR und RD berechnet.

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

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt minimale Resterkrankungsrate als niedrig eingestuft.

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

Gesamtpopulation

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation					
Minimale Resterkrankungsrate	194	160 (82,5)	195	45 (23,1)	3,57 [2,74; 4,66]; < 0,0001 15,82 [9,50; 26,36]; < 0,0001 0,59 [0,51; 0,67]; < 0,0001
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der Gesamtpopulation 160 Patienten (82,5 %) eine MRD-Negativität im Blut, im BR-Arm 45 Patienten (23,1 %). Das RR für die MRD-Negativität im Blut lag bei 3,57 ([95 %-KI]: [2,74; 4,66]); die Wahrscheinlichkeit einer MRD-Negativität war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

CIT-Population

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
CIT-Population					
Minimale Resterkrankungsrate	74	64 (86,5)	66	19 (28,8)	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001 14,59 [6,27; 33,95]; < 0,0001 0,58 [0,44; 0,71]; < 0,0001
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 64 Patienten (86,5 %) eine MRD-Negativität im Blut, im BR-Arm 19 Patienten (28,8 %). Das RR für die MRD-Negativität im Blut lag bei 3,00 ([95 %-KI]: [2,03; 4,44]); die Wahrscheinlichkeit einer MRD-Negativität war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Hochrisiko-Population					
Minimale Resterkrankungs-rate	116	93 (80,2)	119	24 (20,2)	3,98 [2,75; 5,75]; < 0,0001 15,87 [8,11; 31,05]; < 0,0001 0,60 [0,50; 0,70]; < 0,0001
<p>OR wurde durch logistische Regression mit Stratifizierungsfaktoren 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region geschätzt.</p> <p>RR und RD wurden unadjustiert berechnet.</p> <p>95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 93 Patienten (80,2 %) eine MRD-Negativität im Blut, im BR-Arm 24 Patienten (20,2 %). Das RR für die MRD-Negativität im Blut lag bei 3,98 ([95 %-KI]: [2,75; 5,75]); die Wahrscheinlichkeit einer MRD-Negativität war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.7 Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Start einer nicht im Protokoll spezifizierten Anti-CLL-Behandlung oder Tod durch jegliche Ursache. Patienten, bei denen keines der genannten Ereignisse eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.
CLL: chronisch lymphatische Leukämie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung	

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CLL: chronische lymphatische Leukämie; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels eines stratifizierten, zweiseitigen Log-Rank-Tests analysiert. Das HR und das zugehörige 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Eine visuelle Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven. Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für beide Behandlungsgruppen und das 95 %-KI wurden

basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletionsstatus (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig) und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien).

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

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

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

Gesamtpopulation

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
Gesamtpopulation		
TTNT		
Anzahl Ereignisse n (%)	47 (24,2)	122 (62,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank- Test)		0,19 [0,13; 0,28] < 0,0001
1-Jahres Rate ^a [95 %-KI]	94,8 [91,7; 97,9]	77,9 [71,9; 84,0]
2-Jahres Rate ^a [95 %-KI]	89,0 [84,5; 93,4]	49,4 [42,0; 56,8]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	45,7 [45,7; NB]	23,9 [20,7; 28,9]

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=194	Bendamustin+Rituximab N=195
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Anteil an Patienten, die nach ein/zwei Jahren keine nächste Anti-CLL-Behandlung hatten. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung		

In der Gesamtpopulation lag die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung im VenR-Arm bei 45,7 Monaten und im BR-Arm bei 23,9 Monaten. Im VenR-Arm hatten 47 Patienten (24,2 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 122 Patienten (62,6 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,19 ([95 %-KI]: [0,13; 0,28]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine nächste Anti-CLL Behandlung war im VenR-Arm um 81 % vermindert.

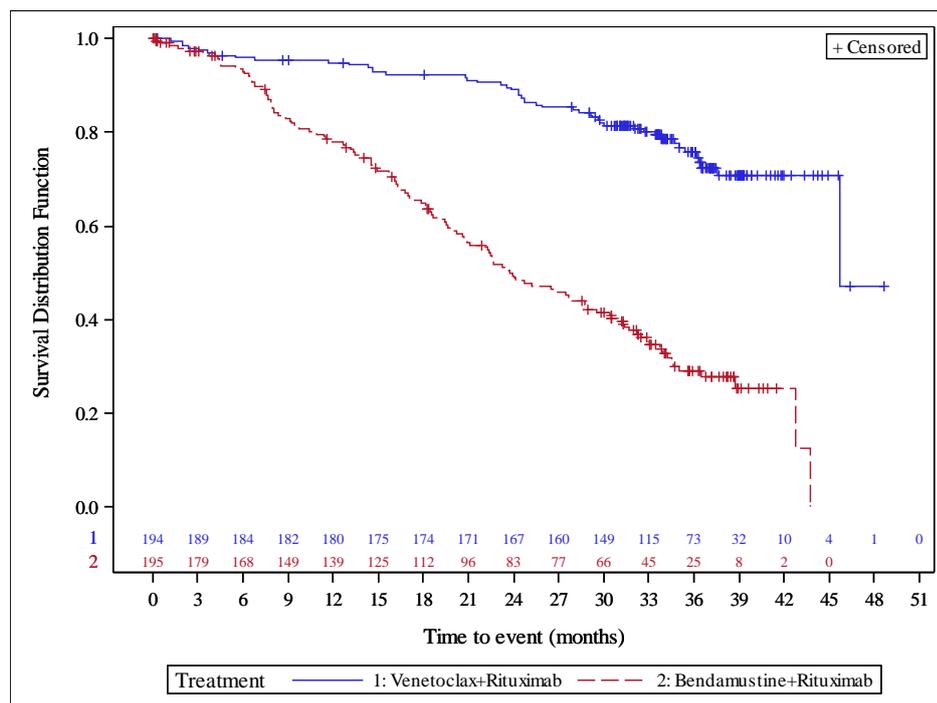


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=74	Bendamustin+Rituximab N=66
CIT-Population		
TTNT		
Anzahl Ereignisse n (%)	12 (16,2)	42 (63,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,13 [0,07; 0,26] < 0,0001
1-Jahres Rate ^a [95 %-KI]	100,0 [100,0; 100,0]	89,1 [81,5; 96,7]
2-Jahres Rate ^a [95 %-KI]	97,3 [93,6; 100,0]	57,3 [45,1; 69,5]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [45,7; NB]	28,9 [22,5; 34,2]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Anteil an Patienten, die nach ein/zwei Jahren keine nächste Anti-CLL-Behandlung hatten. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung		

In der CIT-Population wurde die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lediglich im BR-Arm erreicht, sie betrug 28,9 Monate. Im VenR-Arm hatten 12 Patienten (16,2 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 42 Patienten (63,6 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,13 ([95 %-KI]: [0,07; 0,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine nächste Anti-CLL Behandlung war im VenR-Arm um 87 % vermindert.

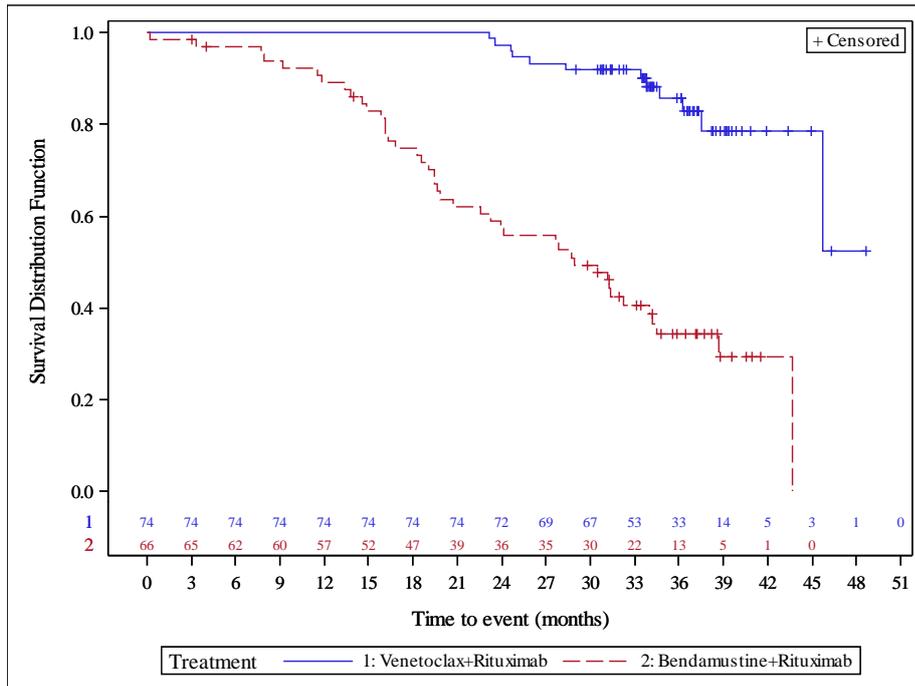


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=116	Bendamustin+Rituximab N=119
Hochrisiko-Population		
TTNT		
Anzahl Ereignisse n (%)	34 (29,3)	75 (63,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank- Test)	0,22 [0,14; 0,35] < 0,0001	
1-Jahres Rate ^a [95 %-KI]	91,3 [86,1; 96,4]	71,0 [62,4; 79,6]
2-Jahres Rate ^a [95 %-KI]	84,0 [77,2; 90,8]	43,6 [33,8; 53,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	22,3 [17,1; 26,4]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Anteil an Patienten, die nach ein/zwei Jahren keine nächste Anti-CLL-Behandlung hatten. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung		

In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lediglich im BR-Arm erreicht, sie betrug 22,3 Monate. Im VenR-Arm hatten 34 Patienten (29,3 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 75 Patienten (63,0 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,22 ([95 %-KI]: [0,14; 0,35]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine nächste Anti-CLL Behandlung war im VenR-Arm um 78 % vermindert.

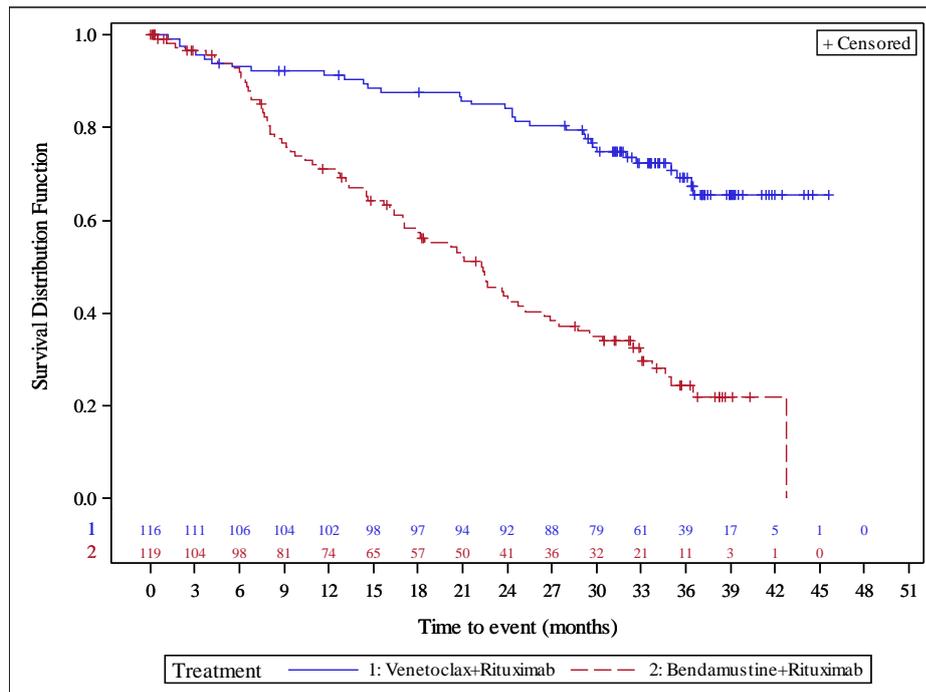


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für TTNT für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.8 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	<p>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö). Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstaus/Lebensqualität. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen <p>Einzelsymptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemlosigkeit • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhö • Finanzielle Belastung <p>Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung der Symptomskalen und Einzelsymptome von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt. • Zeit bis zur Verschlechterung: Zunahme der Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verbesserung: Abnahme der Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverbesserung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<p>EQ-5D-VAS</p> <p>Der EQ-5D-3L ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten.</p> <p>Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtester Gesundheitsstatus) bis 100 (bester Gesundheitsstatus) bewerten.</p> <p>Für die EQ-5D-VAS werden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung des Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt. • Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte): Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 7 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verschlechterung (12 Punkte): Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 12 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse). • Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte): Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 7 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verbesserung (12 Punkte): Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 12 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse). <p>Die Populationen, auf der die Auswertung der PRO-Daten basieren (EORTC QLQ-C30-Analysis-Set und EQ-5D-Analysis-Set), schließen alle randomisierten Patienten ein, die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline hatten.</p> <p>Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen</p> <p>Vorhandensein von B-Symptomen wird definiert durch die Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärliches Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust $> 10\%$. Eine Freiheit von B-Symptomen an einer Studienvisite liegt dann vor, wenn für alle B-Symptome die Frage nach ihrem Vorhandensein mit „Nein“ beantwortet wurde. Die B-Symptomatik wurde durch folgende Analysen bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Wiederauftreten: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde. Die Zeit bis zum Wiederauftreten umfasst den Zeitraum zwischen dem ersten Tag mit dokumentierter B-Symptomfreiheit und dem ersten Tag, an welchem mindestens ein B-Symptom (wieder) aufgetreten ist. Patienten, für welche zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erhebung der B-Symptomatik keine neuen B-Symptome beobachtet wurden, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten, die nur eine Untersuchung zu Baseline hatten oder zu allen Visiten B-Symptome aufwiesen, wurden zu Baseline zensiert. Patienten, die keine Behandlung bekommen haben, wurden zu Baseline zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum ersten Auftreten: Die Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline B-Symptomfreiheit dokumentiert wurde. Die Zeit bis zum ersten Auftreten umfasst den Zeitraum zwischen Baseline und dem ersten Tag, an welchem mindestens ein B-Symptom aufgetreten ist. Patienten, für welche zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erhebung der B-Symptomatik keine B-Symptome beobachtet wurden, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten, die keine Behandlung bekommen haben, wurden zu Baseline zensiert.
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-3L: dreistufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667) (EORTC QLQ-C30)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MURANO (GO28667) (EQ-5D-VAS)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MURANO (GO28667) (Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen)	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Symptomatik wurde durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), EQ-5D-VAS und Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen operationalisiert.

PRO-Analysen anhand der Fragebögen

Im Rahmen der PRO-Analysen anhand der Fragebögen wurde im Behandlungsarm VenR der Tag 1 der Ramp-up-Phase als Baseline-Wert festgelegt, da dies der erste Zeitpunkt war, zu dem den Patienten die Studienbehandlung verabreicht wurde. Für den Behandlungsarm BR war der Baseline-Wert der Tag 1 des ersten Zyklus vor Start der Kombinationstherapie. Aufgrund eines Fehlers in einer früheren Protokollversion wurden im VenR-Arm über mehrere Monate keine PRO-Messungen zu Baseline erhoben. Als der Fehler bemerkt wurde, wurde das Protokoll berichtigt. Aus diesem Grund war im VenR-Arm die Rücklaufquote für den Baseline-Wert zu Tag 1 der Ramp-up-Phase entsprechend niedrig. Dem Studienbericht lässt sich entnehmen, dass Patienten, für die im VenR-Arm PRO-Messungen zu Baseline vorliegen, bezüglich ihrer demografischen und krankheitsbeschreibenden Variablen repräsentativ für die gesamte Studienpopulation sind (9). Es handelt sich durch den Protokollfehler um eine unsystematische Verzerrung.

Werte zum EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS wurden zu den Tagen 1 der Zyklen 1-6 und anschließend zu den Follow-up-Visiten bzw. während der weiteren Gabe von Venetoclax erhoben.

Die PRO-Analysen basierten auf allen randomisierten Patienten, die nach der Baseline Messung noch mindestens eine Untersuchung für patientenberichtete Endpunkte dokumentiert hatten.

Zur Berechnung der Veränderung der Skalen zum Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert wurden MMRM-Analysen durchgeführt. Das Modell wurde bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert. Es fließen alle Patienten ins Modell ein, die mindestens zu einer Visite und zu Baseline einen Wert haben. Die Darstellung der Veränderung der Skalen von Baseline bis zum Bewertungszeitpunkt erfolgt zum Zeitpunkt der EOCTR-Visite. Die EOCTR-Visite soll gemäß Studienprotokoll 12 Wochen (frühestens 8 Wochen) nach Tag 1 des letzten Zyklus der Kombinationsbehandlung durchgeführt werden. Diese Visite wird als am relevantesten erachtet. Neben der tabellarischen Darstellung der Veränderung der Skalen zum Zeitpunkt der EOCTR-Visite erfolgt eine grafische Veranschaulichung der Verläufe der Skalen zu diesem Zeitpunkt.

Im Rahmen der Time-to-event-Analysen unter Berücksichtigung der MID wurde das HR und 95 %-KI mit Hilfe eines stratifizierten Cox-PH-Modells berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletionsstatus (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig) und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien).

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

Gesamtpopulation

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab N=194	Rücklaufquote ^a n/N (%)	Bendamustin+ Rituximab N=195	Rücklaufquote ^a n/N (%)
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)		Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	
Gesamtpopulation				
Baseline	71 (36,6)	71/194 (36,6)	179 (91,8)	179/194 (92,3)
Zyklus 1 Tag 1	184 (94,8)	184/193 (95,3)	- ^b	- ^b
Zyklus 2 Tag 1	180 (92,8)	180/192 (93,8)	178 (91,3)	178/186 (95,7)
Zyklus 3 Tag 1	179 (92,3)	179/190 (94,2)	166 (85,1)	166/185 (89,7)
Zyklus 4 Tag 1	171 (88,1)	171/188 (91,0)	158 (81,0)	158/182 (86,8)
Zyklus 5 Tag 1	172 (88,7)	172/186 (92,5)	154 (79,0)	154/179 (86,0)
Zyklus 6 Tag 1	171 (88,1)	171/185 (92,4)	150 (76,9)	150/176 (85,2)
EOCTR-Visite	173 (89,2)	173/184 (94,0)	147 (75,4)	147/174 (84,5)
Follow-up Visite 1	166 (85,6)	166/184 (90,2)	128 (65,6)	128/173 (74,0)
Follow-up Visite 2	167 (86,1)	167/182 (91,8)	119 (61,0)	119/165 (72,1)
Follow-up Visite3	165 (85,1)	165/180 (91,7)	97 (49,7)	97/160 (60,6)
Follow-up Visite 4	164 (84,5)	164/178 (92,1)	81 (41,5)	81/155 (52,3)
Follow-up Visite 5	158 (81,4)	158/177 (89,3)	73 (37,4)	73/150 (48,7)
Follow-up Visite 6	150 (77,3)	150/176 (85,2)	60 (30,8)	60/149 (40,3)
Follow-up Visite 7	142 (73,2)	142/169 (84,0)	49 (25,1)	49/147 (33,3)
Follow-up Visite 8	131 (67,5)	131/168 (78,0)	41 (21,0)	41/142 (28,9)
Follow-up Visite 9	100 (51,5)	100/162 (61,7)	30 (15,4)	30/138 (21,7)
Follow-up Visite 10	62 (32,0)	62/128 (48,4)	18 (9,2)	18/119 (15,1)
Follow-up Visite 11	31 (16,0)	31/ 87 (35,6)	9 (4,6)	9/ 89 (10,1)
Follow-up Visite 12	9 (4,6)	9/ 45 (20,0)	- ^c	- ^c
Follow-up Visite 13	2 (1,0)	2/ 7 (28,6)	- ^c	- ^c
<p>a: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren.</p> <p>b: Visite am Zyklus 1 Tag 1 ist im BR-Arm die Baseline-Visite.</p> <p>c: Zu diesem Zeitpunkt waren keine Patienten mit Fragebogenangaben in der Studie.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

CIT-Population

Tabelle 4-79: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab N=74	Rücklaufquote ^a n/N (%)	Bendamustin+ Rituximab N=66	Rücklaufquote ^a n/N (%)
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)		Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	
CIT-Population				
Baseline	30 (40,5)	30/74 (40,5)	62 (93,9)	62/66 (93,9)
Zyklus 1 Tag 1	72 (97,3)	72/74 (97,3)	- ^b	- ^b
Zyklus 2 Tag 1	69 (93,2)	69/74 (93,2)	64 (97,0)	64/65 (98,5)
Zyklus 3 Tag 1	69 (93,2)	69/74 (93,2)	60 (90,9)	60/65 (92,3)
Zyklus 4 Tag 1	66 (89,2)	66/74 (89,2)	59 (89,4)	59/65 (90,8)
Zyklus 5 Tag 1	66 (89,2)	66/74 (89,2)	57 (86,4)	57/63 (90,5)
Zyklus 6 Tag 1	69 (93,2)	69/74 (93,2)	57 (86,4)	57/62 (91,9)
EOCTR-Visite	69 (93,2)	69/74 (93,2)	56 (84,8)	56/62 (90,3)
Follow-up Visite 1	68 (91,9)	68/74 (91,9)	54 (81,8)	54/62 (87,1)
Follow-up Visite 2	68 (91,9)	68/74 (91,9)	50 (75,8)	50/61 (82,0)
Follow-up Visite3	69 (93,2)	69/74 (93,2)	42 (63,6)	42/60 (70,0)
Follow-up Visite 4	68 (91,9)	68/74 (91,9)	34 (51,5)	34/57 (59,6)
Follow-up Visite 5	66 (89,2)	66/74 (89,2)	32 (48,5)	32/56 (57,1)
Follow-up Visite 6	62 (83,8)	62/74 (83,8)	31 (47,0)	31/56 (55,4)
Follow-up Visite 7	60 (81,1)	60/71 (84,5)	26 (39,4)	26/56 (46,4)
Follow-up Visite 8	60 (81,1)	60/71 (84,5)	20 (30,3)	20/56 (35,7)
Follow-up Visite 9	40 (54,1)	40/70 (57,1)	14 (21,2)	14/55 (25,5)
Follow-up Visite 10	27 (36,5)	27/56 (48,2)	10 (15,2)	10/47 (21,3)
Follow-up Visite 11	14 (18,9)	14/37 (37,8)	4 (6,1)	4/35 (11,4)
Follow-up Visite 12	4 (5,4)	4/18 (22,2)	- ^c	- ^c
Follow-up Visite 13	1 (1,4)	1/4 (25,0)	- ^c	- ^c
<p>a: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren</p> <p>b: Visite am Zyklus 1 Tag 1 ist im BR-Arm die Baseline-Visite</p> <p>c: Zu diesem Zeitpunkt waren keine Patienten mit Fragebogenangaben in der Studie.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab N=116	Rücklaufquote ^a n/N (%)	Bendamustin+ Rituximab N=119	Rücklaufquote ^a n/N (%)
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)		Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	
Hochrisiko-Population				
Baseline	40 (34,5)	40/116 (34,5)	107 (89,9)	107/118 (90,7)
Zyklus 1 Tag 1	108 (93,1)	108/115 (93,9)	- ^b	- ^b
Zyklus 2 Tag 1	107 (92,2)	107/114 (93,9)	105 (88,2)	105/111 (94,6)
Zyklus 3 Tag 1	106 (91,4)	106/112 (94,6)	96 (80,7)	96/110 (87,3)
Zyklus 4 Tag 1	102 (87,9)	102/110 (92,7)	91 (76,5)	91/107 (85,0)
Zyklus 5 Tag 1	102 (87,9)	102/108 (94,4)	89 (74,8)	89/106 (84,0)
Zyklus 6 Tag 1	99 (85,3)	99/107 (92,5)	87 (73,1)	87/105 (82,9)
EOCTR-Visite	100 (86,2)	100/106 (94,3)	85 (71,4)	85/103 (82,5)
Follow-up Visite 1	95 (81,9)	95/106 (89,6)	67 (56,3)	67/102 (65,7)
Follow-up Visite 2	96 (82,8)	96/104 (92,3)	61 (51,3)	61/ 95 (64,2)
Follow-up Visite3	93 (80,2)	93/102 (91,2)	48 (40,3)	48/ 91 (52,7)
Follow-up Visite 4	93 (80,2)	93/100 (93,0)	41 (34,5)	41/ 89 (46,1)
Follow-up Visite 5	89 (76,7)	89/ 99 (89,9)	35 (29,4)	35/ 85 (41,2)
Follow-up Visite 6	85 (73,3)	85/ 98 (86,7)	25 (21,0)	25/ 84 (29,8)
Follow-up Visite 7	79 (68,1)	79/ 94 (84,0)	20 (16,8)	20/ 82 (24,4)
Follow-up Visite 8	68 (58,6)	68/ 94 (72,3)	19 (16,0)	19/ 77 (24,7)
Follow-up Visite 9	59 (50,9)	59/ 89 (66,3)	15 (12,6)	15/ 75 (20,0)
Follow-up Visite 10	34 (29,3)	34/ 71 (47,9)	8 (6,7)	8/ 65 (12,3)
Follow-up Visite 11	17 (14,7)	17/ 49 (34,7)	5 (4,2)	5/ 49 (10,2)
Follow-up Visite 12	5 (4,3)	5/ 26 (19,2)	- ^c	- ^c
Follow-up Visite 13	1 (0,9)	1/ 3 (33,3)	- ^c	- ^c
<p>a: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren.</p> <p>b: Visite am Zyklus 1 Tag 1 ist im BR-Arm die Baseline-Visite.</p> <p>c: Zu diesem Zeitpunkt waren keine Patienten mit Fragebogenangaben in der Studie.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Gesamtpopulation

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab N=194	Rücklaufquote ^a n/N (%)	Bendamustin+ Rituximab N=195	Rücklaufquote ^a n/N (%)
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)		Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	
Gesamtpopulation				
Baseline	71 (36,6)	71/194 (36,6)	178 (91,3)	178/194 (91,8)
Zyklus 1 Tag 1	180 (92,8)	180/193 (93,3)	- ^b	- ^b
Zyklus 2 Tag 1	177 (91,2)	177/192 (92,2)	177 (90,8)	177/186 (95,2)
Zyklus 3 Tag 1	176 (90,7)	176/190 (92,6)	164 (84,1)	164/185 (88,6)
Zyklus 4 Tag 1	169 (87,1)	169/188 (89,9)	153 (78,5)	153/182 (84,1)
Zyklus 5 Tag 1	168 (86,6)	168/186 (90,3)	153 (78,5)	153/179 (85,5)
Zyklus 6 Tag 1	170 (87,6)	170/185 (91,9)	150 (76,9)	150/176 (85,2)
EOCTR-Visite	165 (85,1)	165/184 (89,7)	146 (74,9)	146/174 (83,9)
Follow-up Visite 1	164 (84,5)	164/184 (89,1)	128 (65,6)	128/173 (74,0)
Follow-up Visite 2	165 (85,1)	165/182 (90,7)	118 (60,5)	118/165 (71,5)
Follow-up Visite 3	164 (84,5)	164/180 (91,1)	96 (49,2)	96/160 (60,0)
Follow-up Visite 4	163 (84,0)	163/178 (91,6)	79 (40,5)	79/155 (51,0)
Follow-up Visite 5	157 (80,9)	157/177 (88,7)	73 (37,4)	73/150 (48,7)
Follow-up Visite 6	150 (77,3)	150/176 (85,2)	60 (30,8)	60/149 (40,3)
Follow-up Visite 7	142 (73,2)	142/169 (84,0)	48 (24,6)	48/147 (32,7)
Follow-up Visite 8	131 (67,5)	131/168 (78,0)	40 (20,5)	40/142 (28,2)
Follow-up Visite 9	100 (51,5)	100/162 (61,7)	30 (15,4)	30/138 (21,7)
Follow-up Visite 10	63 (32,5)	63/128 (49,2)	19 (9,7)	19/119 (16,0)
Follow-up Visite 11	31 (16,0)	31/ 87 (35,6)	9 (4,6)	9/ 89 (10,1)
Follow-up Visite 12	8 (4,1)	8/ 45 (17,8)	- ^c	- ^c
Follow-up Visite 13	2 (1,0)	2/ 7 (28,6)	- ^c	- ^c
<p>a: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren</p> <p>b: Visite am Zyklus 1 Tag 1 ist im BR-Arm die Baseline-Visite</p> <p>c: Zu diesem Zeitpunkt waren keine Patienten mit Fragebogenangaben in der Studie.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

CIT-Population

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab N=74	Rücklaufquote ^a n/N (%)	Bendamustin+ Rituximab N=66	Rücklaufquote ^a n/N (%)
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)		Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	
CIT-Population				
Baseline	30 (40,5)	30/74 (40,5)	62 (93,9)	62/66 (93,9)
Zyklus 1 Tag 1	69 (93,2)	69/74 (93,2)	- ^b	- ^b
Zyklus 2 Tag 1	68 (91,9)	68/74 (91,9)	64 (97,0)	64/65 (98,5)
Zyklus 3 Tag 1	67 (90,5)	67/74 (90,5)	59 (89,4)	59/65 (90,8)
Zyklus 4 Tag 1	66 (89,2)	66/74 (89,2)	58 (87,9)	58/65 (89,2)
Zyklus 5 Tag 1	65 (87,8)	65/74 (87,8)	56 (84,8)	56/63 (88,9)
Zyklus 6 Tag 1	68 (91,9)	68/74 (91,9)	56 (84,8)	56/62 (90,3)
EOCTR-Visite	66 (89,2)	66/74 (89,2)	56 (84,8)	56/62 (90,3)
Follow-up Visite 1	67 (90,5)	67/74 (90,5)	54 (81,8)	54/62 (87,1)
Follow-up Visite 2	67 (90,5)	67/74 (90,5)	49 (74,2)	49/61 (80,3)
Follow-up Visite3	69 (93,2)	69/74 (93,2)	42 (63,6)	42/60 (70,0)
Follow-up Visite 4	67 (90,5)	67/74 (90,5)	33 (50,0)	33/57 (57,9)
Follow-up Visite 5	66 (89,2)	66/74 (89,2)	32 (48,5)	32/56 (57,1)
Follow-up Visite 6	62 (83,8)	62/74 (83,8)	31 (47,0)	31/56 (55,4)
Follow-up Visite 7	60 (81,1)	60/71 (84,5)	25 (37,9)	25/56 (44,6)
Follow-up Visite 8	60 (81,1)	60/71 (84,5)	19 (28,8)	19/56 (33,9)
Follow-up Visite 9	40 (54,1)	40/70 (57,1)	14 (21,2)	14/55 (25,5)
Follow-up Visite 10	28 (37,8)	28/56 (50,0)	11 (16,7)	11/47 (23,4)
Follow-up Visite 11	14 (18,9)	14/37 (37,8)	4 (6,1)	4/35 (11,4)
Follow-up Visite 12	3 (4,1)	3/18 (16,7)	- ^c	- ^c
Follow-up Visite 13	1 (1,4)	1/4 (25,0)	- ^c	- ^c
<p>a: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren.</p> <p>b: Visite am Zyklus 1 Tag 1 ist im BR-Arm die Baseline-Visite.</p> <p>c: Zu diesem Zeitpunkt waren keine Patienten mit Fragebogenangaben in der Studie.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab N=116	Rücklaufquote ^a n/N (%)	Bendamustin+ Rituximab N=119	Rücklaufquote ^a n/N (%)
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)		Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	
Hochrisiko-Population				
Baseline	40 (34,5)	40/116 (34,5)	107 (89,9)	107/118 (90,7)
Zyklus 1 Tag 1	107 (92,2)	107/115 (93,0)	- ^b	- ^b
Zyklus 2 Tag 1	105 (90,5)	105/114 (92,1)	104 (87,4)	104/111 (93,7)
Zyklus 3 Tag 1	106 (91,4)	106/112 (94,6)	95 (79,8)	95/110 (86,4)
Zyklus 4 Tag 1	100 (86,2)	100/110 (90,9)	89 (74,8)	89/107 (83,2)
Zyklus 5 Tag 1	100 (86,2)	100/108 (92,6)	89 (74,8)	89/106 (84,0)
Zyklus 6 Tag 1	99 (85,3)	99/107 (92,5)	87 (73,1)	87/105 (82,9)
EOCTR-Visite	96 (82,8)	96/106 (90,6)	84 (70,6)	84/103 (81,6)
Follow-up Visite 1	94 (81,0)	94/106 (88,7)	67 (56,3)	67/102 (65,7)
Follow-up Visite 2	95 (81,9)	95/104 (91,3)	61 (51,3)	61/95 (64,2)
Follow-up Visite3	92 (79,3)	92/102 (90,2)	48 (40,3)	48/91 (52,7)
Follow-up Visite 4	93 (80,2)	93/100 (93,0)	40 (33,6)	40/89 (44,9)
Follow-up Visite 5	88 (75,9)	88/99 (88,9)	35 (29,4)	35/85 (41,2)
Follow-up Visite 6	85 (73,3)	85/98 (86,7)	25 (21,0)	25/84 (29,8)
Follow-up Visite 7	79 (68,1)	79/94 (84,0)	20 (16,8)	20/82 (24,4)
Follow-up Visite 8	68 (58,6)	68/94 (72,3)	19 (16,0)	19/77 (24,7)
Follow-up Visite 9	59 (50,9)	59/89 (66,3)	15 (12,6)	15/75 (20,0)
Follow-up Visite 10	34 (29,3)	34/71 (47,9)	8 (6,7)	8/65 (12,3)
Follow-up Visite 11	17 (14,7)	17/49 (34,7)	5 (4,2)	5/49 (10,2)
Follow-up Visite 12	5 (4,3)	5/26 (19,2)	- ^c	- ^c
Follow-up Visite 13	1 (0,9)	1/3 (33,3)	- ^c	- ^c
<p>a: Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren.</p> <p>b: Visite am Zyklus 1 Tag 1 ist im BR-Arm die Baseline-Visite.</p> <p>c: Zu diesem Zeitpunkt waren keine Patienten mit Fragebogenangaben in der Studie.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

In allen Untersuchungen wurde zu Ende der EOCTR-Visite eine Rücklaufquote von deutlich mehr als den geforderten 70 % erreicht. Die EOCTR-Visite wird für die Betrachtung der PRO-Analysen als relevantester Zeitpunkt für die Betrachtung der Unterschiede zu den Baseline-Daten angesehen und im Folgenden präsentiert, da die Behandlungsdauer zu dem Zeitpunkt in beiden Studienarmen vergleichbar ist.

Analysen anhand der Dauer der Abwesenheit der B-Symptome

Für die Auswertung der Dauer der Abwesenheit der B-Symptome wurde die Zeit bis zum Wiederauftreten und die Zeit bis zum ersten Auftreten analysiert. Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde. Die Zeit bis zum Wiederauftreten umfasst den Zeitraum zwischen dem ersten Tag mit dokumentierter B-Symptomfreiheit und dem ersten Tag, an welchem mindestens ein B-Symptom (wieder) aufgetreten ist.

Patienten, für welche zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erhebung der B-Symptomatik keine neuen B-Symptome beobachtet wurden, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.

Patienten, die nur eine Untersuchung zu Baseline hatten oder zu allen Visiten B-Symptome aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt 0 zensiert. Auch Patienten, die keine Behandlung bekommen haben wurden zu Baseline zensiert.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline B-Symptomfreiheit dokumentiert wurde. Die Zeit bis zum ersten Auftreten umfasst den Zeitraum zwischen Baseline und dem ersten Tag, an welchem mindestens ein B-Symptom aufgetreten ist.

Patienten, für welche zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erhebung der B-Symptomatik keine B-Symptome beobachtet wurden, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Auch Patienten, die keine Behandlung bekommen haben wurden zu Baseline zensiert.

Der zeitliche Verlauf der B-Symptome wird im Abschnitt 4.3.1.3.1.8.3 dargestellt.

Zusätzlich wird für die CIT-Population eine Analyse mit erhöhtem Signifikanzniveau von 15 % durchgeführt, da für diese Population das 95 %-KI keinen statistisch signifikanten Effekt zeigte. Gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen (71) sind die Voraussetzungen für diese Analyse (AHR₁₅) erfüllt.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der MURANO-Studie nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da die Analysen der B-Symptome jeweils basierend auf einer Subpopulation der Patienten ausgewertet wurden. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen nicht identifiziert werden. Um die Validität der Fragebögen sicherzustellen und die

Anforderungen der Behörden zu erfüllen, wurden die Fragebögen für EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS vom Patienten ausgefüllt, bevor andere studienspezifische Untersuchungen durchgeführt wurden und die Studienmedikation verabreicht wurde.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.8.1 EORTC QLQ-C30**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Gesamtpopulation)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtpopulation													
Erschöpfung													
EOCTR-Visite	68	27,45 (20,54)	62	22,04 (19,03)	62	-8,94 (2,36)	177	35,22 (24,26)	143	25,33 (19,44)	143	-6,59 (1,51)	-2,35 (2,80) [-7,85; 3,15] 0,4017
Übelkeit und Erbrechen													
EOCTR-Visite	68	3,92 (11,20)	62	3,49 (8,06)	62	-0,98 (1,08)	177	4,33 (11,38)	143	2,91 (9,13)	143	-1,40 (0,70)	0,42 (1,29) [-2,12; 2,95] 0,7472
Schmerzen													
EOCTR-Visite	68	12,25 (17,89)	62	12,63 (18,53)	62	-0,79 (2,16)	177	13,84 (20,75)	143	13,87 (18,66)	143	1,19 (1,40)	-1,98 (2,58) [-7,03; 3,07] 0,4422
Atemlosigkeit													
EOCTR-Visite	68	17,16 (23,39)	62	10,22 (19,64)	62	-10,41 (2,87)	177	23,73 (27,56)	143	12,12 (21,86)	143	-9,21 (1,85)	-1,20 (3,42) [-7,90; 5,50] 0,7253

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Schlaflosigkeit													
EOCTR-Visite	68	21,57 (22,87)	62	17,74 (20,66)	62	-6,52 (3,24)	176	27,27 (29,62)	143	27,27 (28,15)	142	2,10 (2,09)	-8,61 (3,85) [-16,17; -1,06] 0,0255
Appetitlosigkeit													
EOCTR-Visite	68	7,35 (17,13)	62	6,45 (14,58)	62	-4,01 (2,09)	177	13,37 (22,55)	143	8,62 (17,56)	143	-2,70 (1,36)	-1,31 (2,50) [-6,21; 3,59] 0,6005
Verstopfung													
EOCTR-Visite	68	8,33 (18,55)	61	8,20 (19,87)	61	1,03 (2,17)	176	7,77 (17,72)	143	7,93 (15,80)	142	0,62 (1,41)	0,40 (2,59) [-4,67; 5,48] 0,8756
Diarrhö													
EOCTR-Visite	68	7,35 (13,92)	61	19,13 (23,14)	61	9,92 (2,31)	175	10,67 (19,91)	143	9,56 (16,61)	141	0,22 (1,51)	9,71 (2,76) [4,30; 15,12] 0,0004
Finanzielle Belastung													
EOCTR-Visite	68	10,29 (22,50)	61	9,29 (20,30)	61	-2,33 (2,52)	176	14,20 (24,04)	143	13,29 (23,11)	142	0,55 (1,61)	-2,88 (2,99) [-8,74; 2,98] 0,3357

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt	
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.</p> <p>adj.: adjustiert; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich des Symptoms „Erschöpfung“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 8,94 Punkte (SD: 2,36) erreicht, im BR-Arm um 6,59 Punkte (SD: 1,51). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,4017).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 0,98 Punkte (SD: 1,08) erreicht, im BR-Arm um 1,40 Punkte (SD: 0,70). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,7472).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich des Symptoms „Schmerzen“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 0,79 Punkte (SD: 2,16) erreicht. Im BR-Arm verschlechterte es sich um 1,19 Punkte (SD: 1,40). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,4422).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich des Symptoms „Atemlosigkeit“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 10,41 Punkte (SD: 2,87) erreicht, im BR-Arm um 9,21 Punkte (SD: 1,85). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,7253).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 6,52 Punkte (SD: 3,24) erreicht. Im BR-Arm verschlechterte es sich um 2,10 Punkte (SD: 2,09). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -8,61 (3,85) [-16,17; -1,06]; 0,0255).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 4,01 Punkte (SD: 2,09) erreicht, im BR-Arm um 2,70 Punkte (SD: 1,36). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,6005).

In der Gesamtpopulation verschlechterte sich das Symptom „Verstopfung“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm um 1,03 Punkte (SD: 2,17), im BR-Arm um 0,62 Punkte (SD: 1,41). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert =0,8756).

In der Gesamtpopulation verschlechterte sich das Symptom „Diarrhö“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm um 9,92 Punkte (SD: 2,31), im BR-Arm um 0,22 Punkte (SD: 1,51). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 9,71 (2,76) [4,30; 15,12]; 0,0004).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 2,33 Punkte (SD: 2,52) erreicht. Im BR-Arm verschlechterte es sich um 0,55 Punkte (SD: 1,61). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,3357).

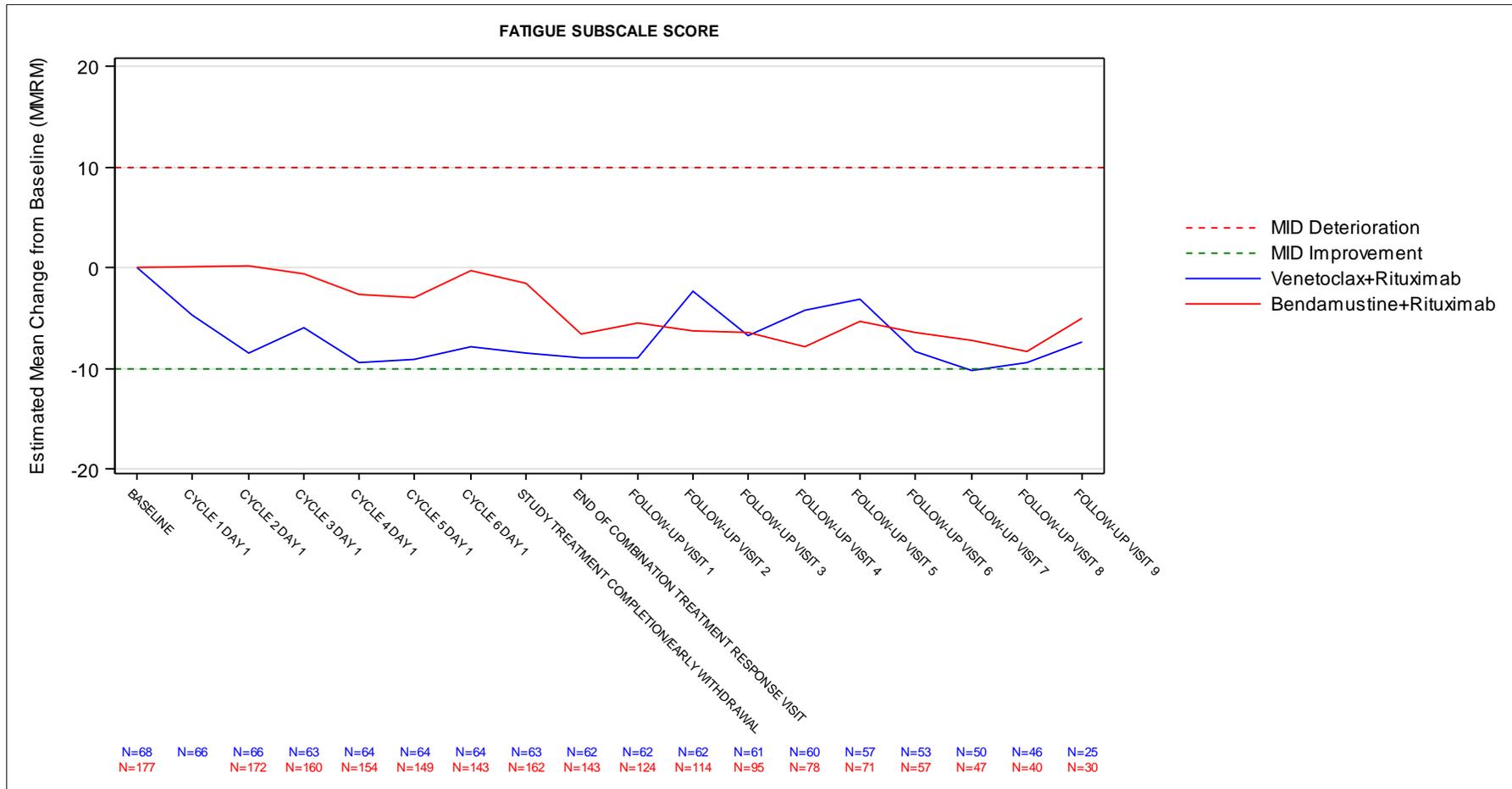


Abbildung 21: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

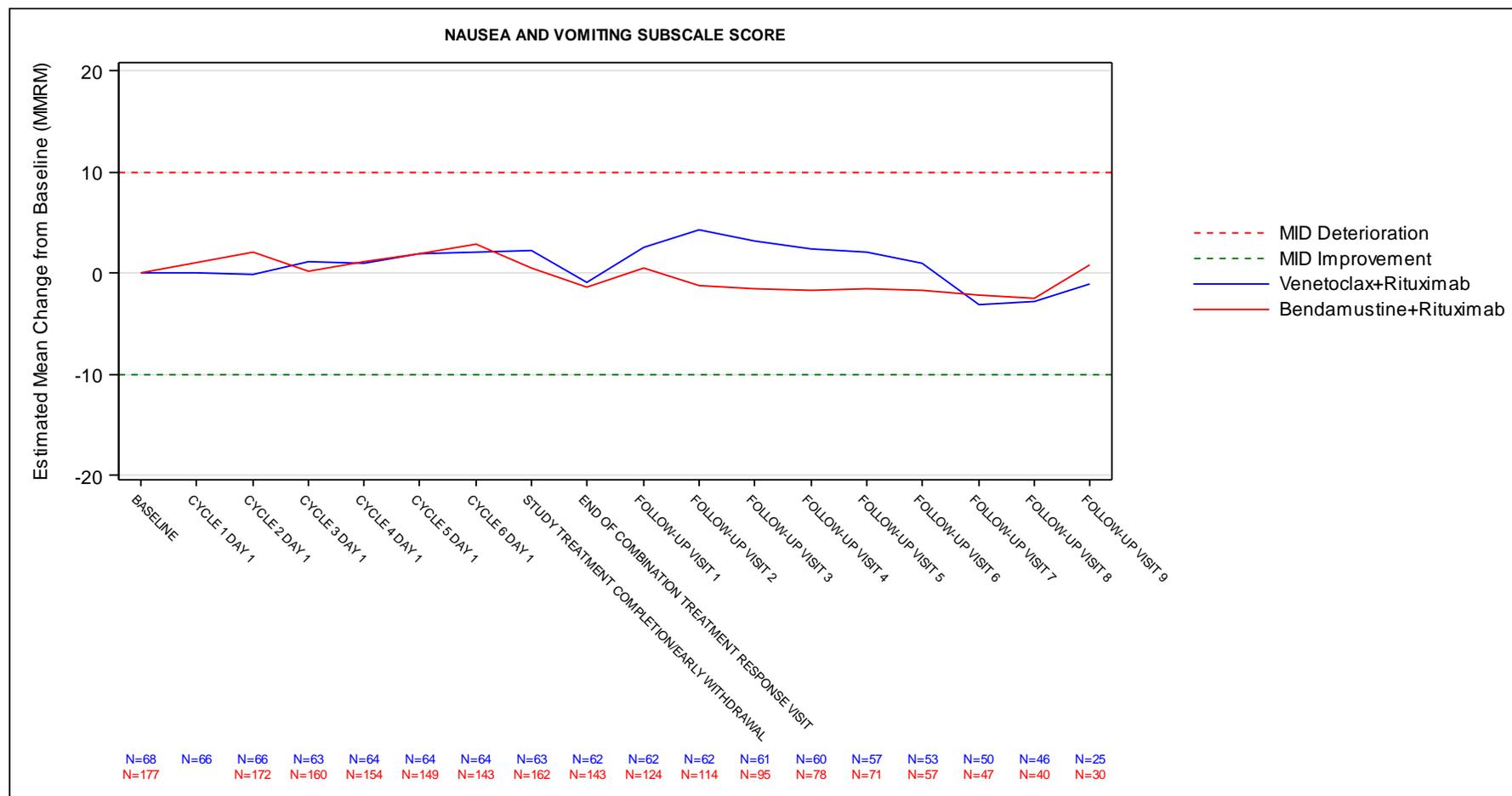


Abbildung 22: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

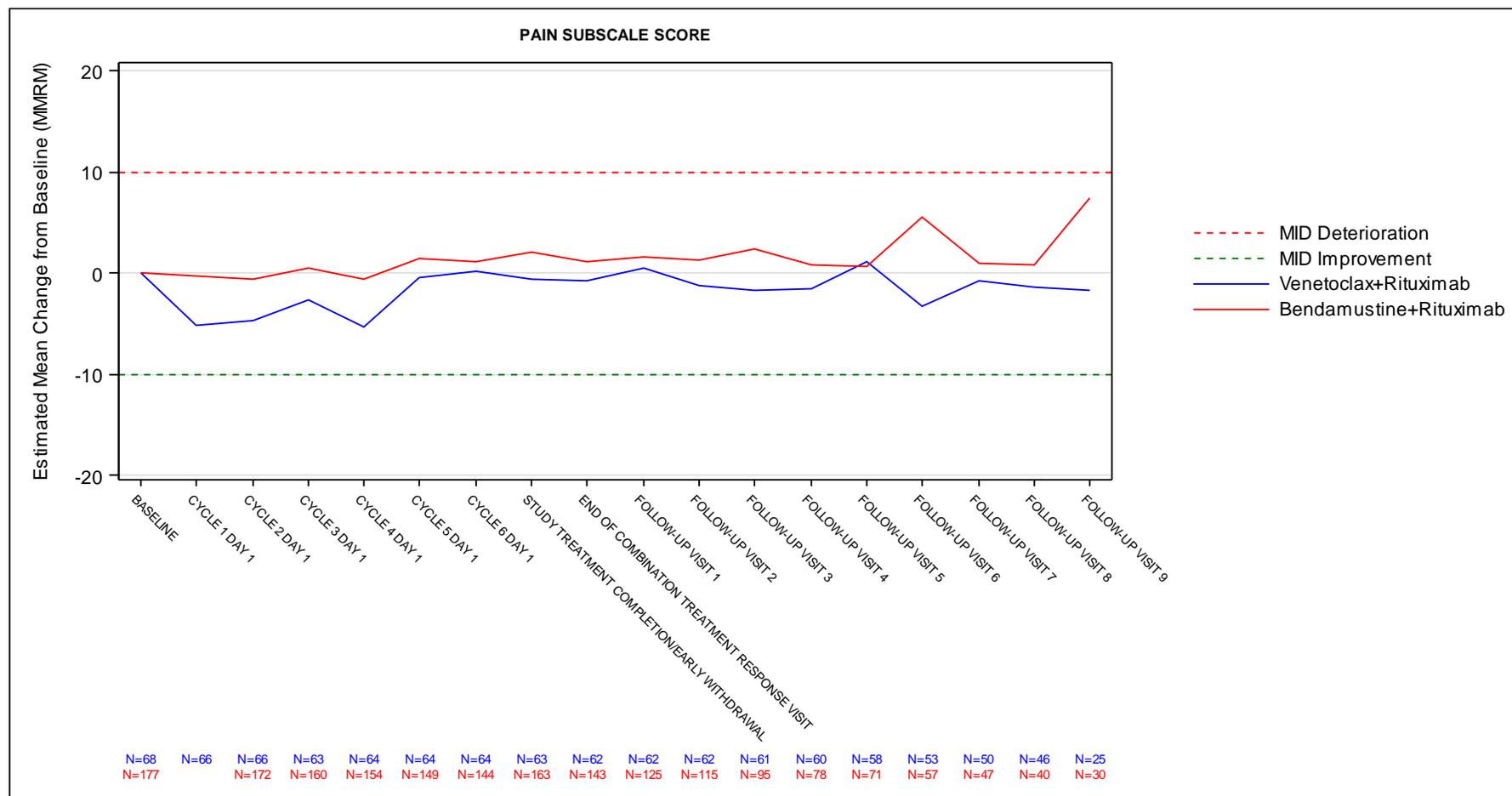


Abbildung 23: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation
 Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzt werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

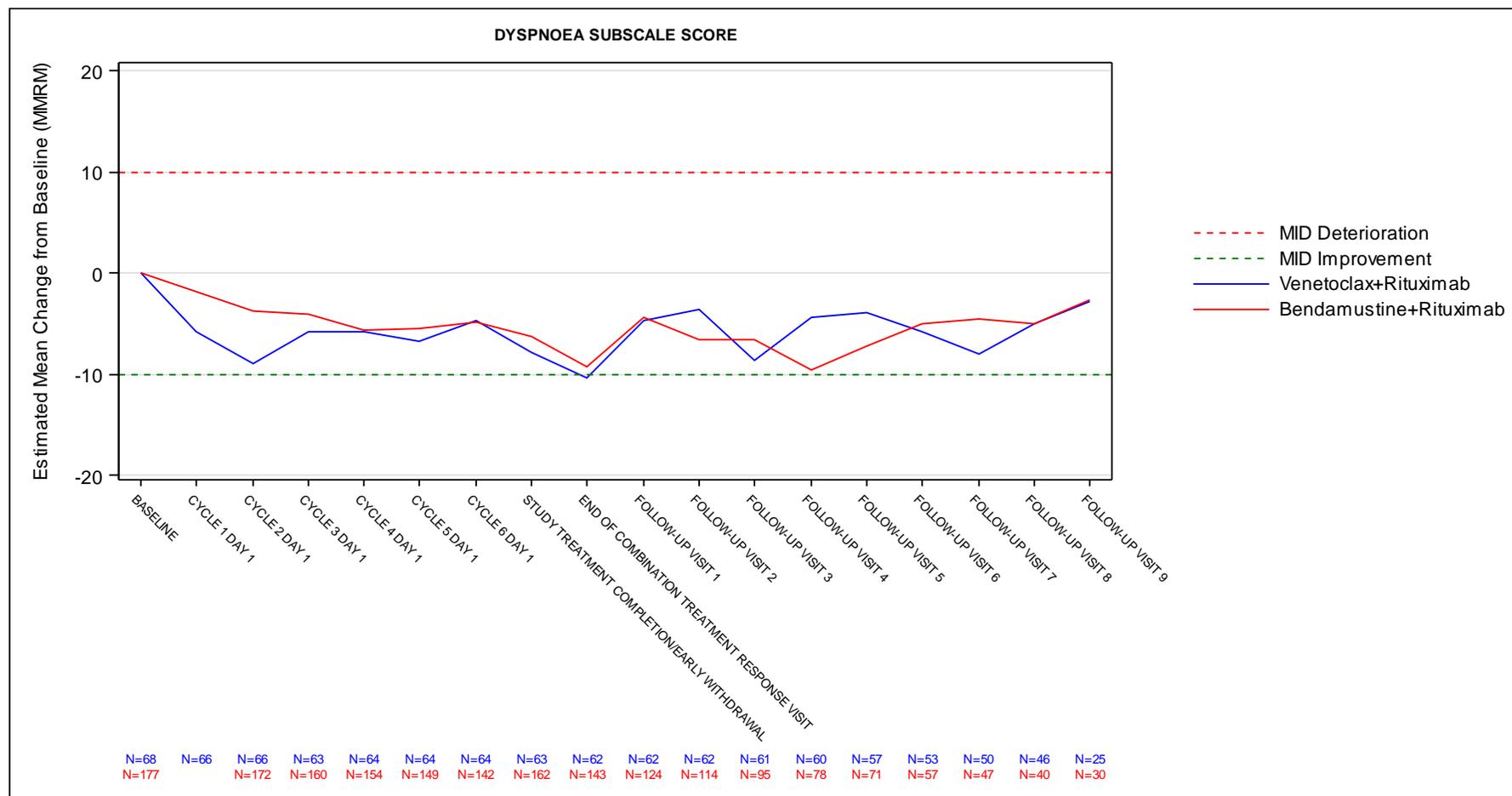


Abbildung 24: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

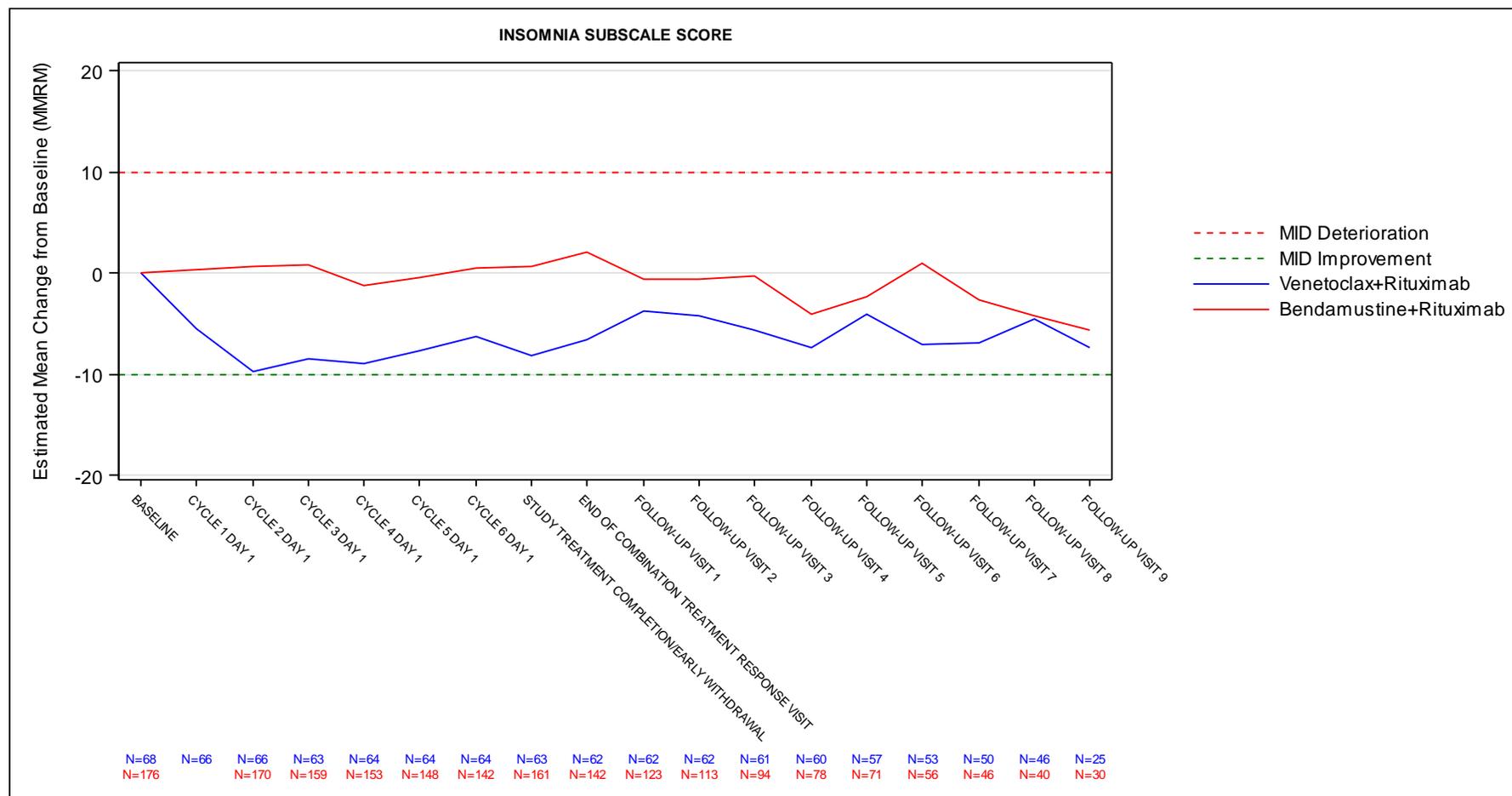


Abbildung 25: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation
 Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

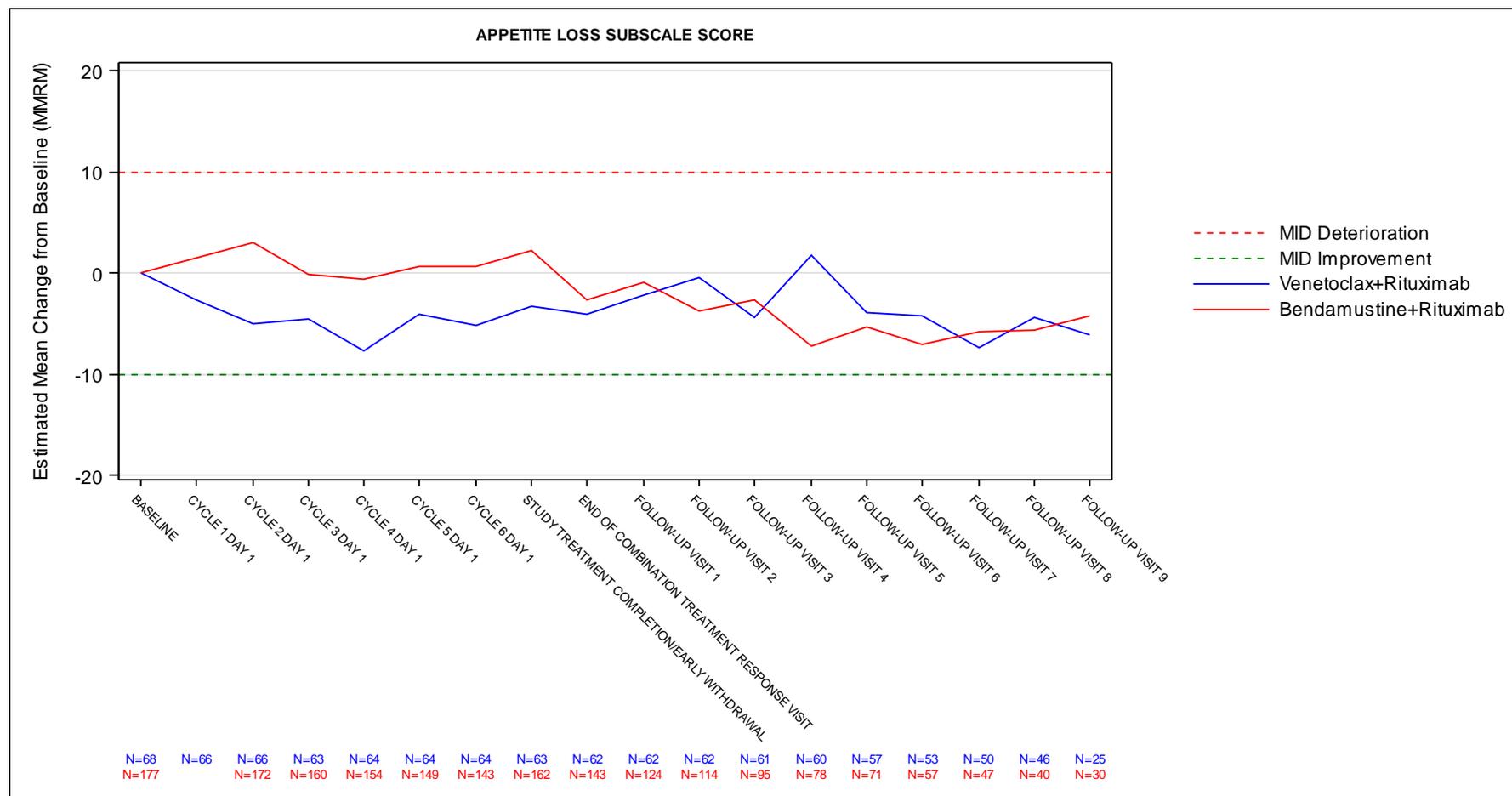


Abbildung 26: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

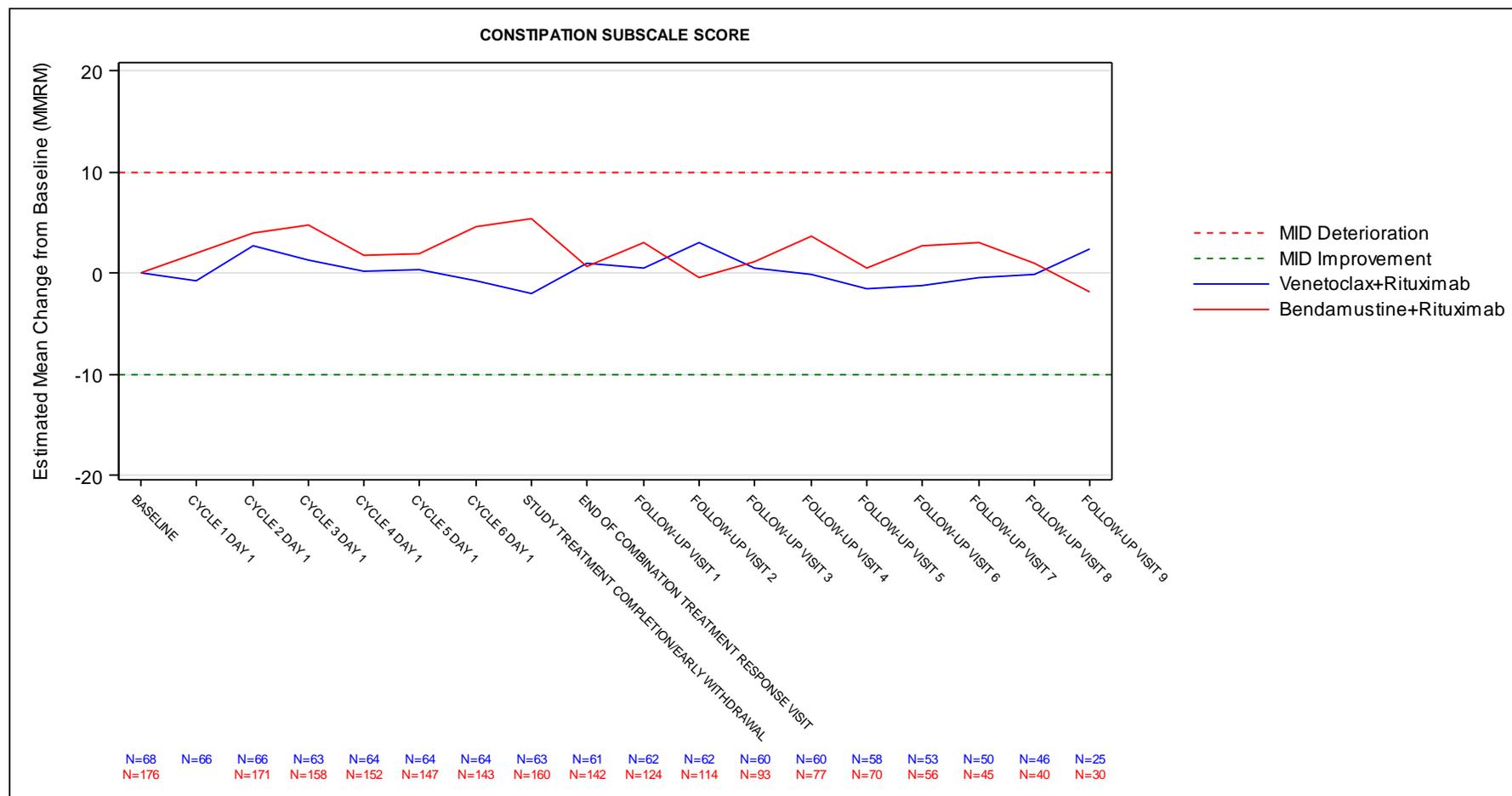


Abbildung 27: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation
 Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

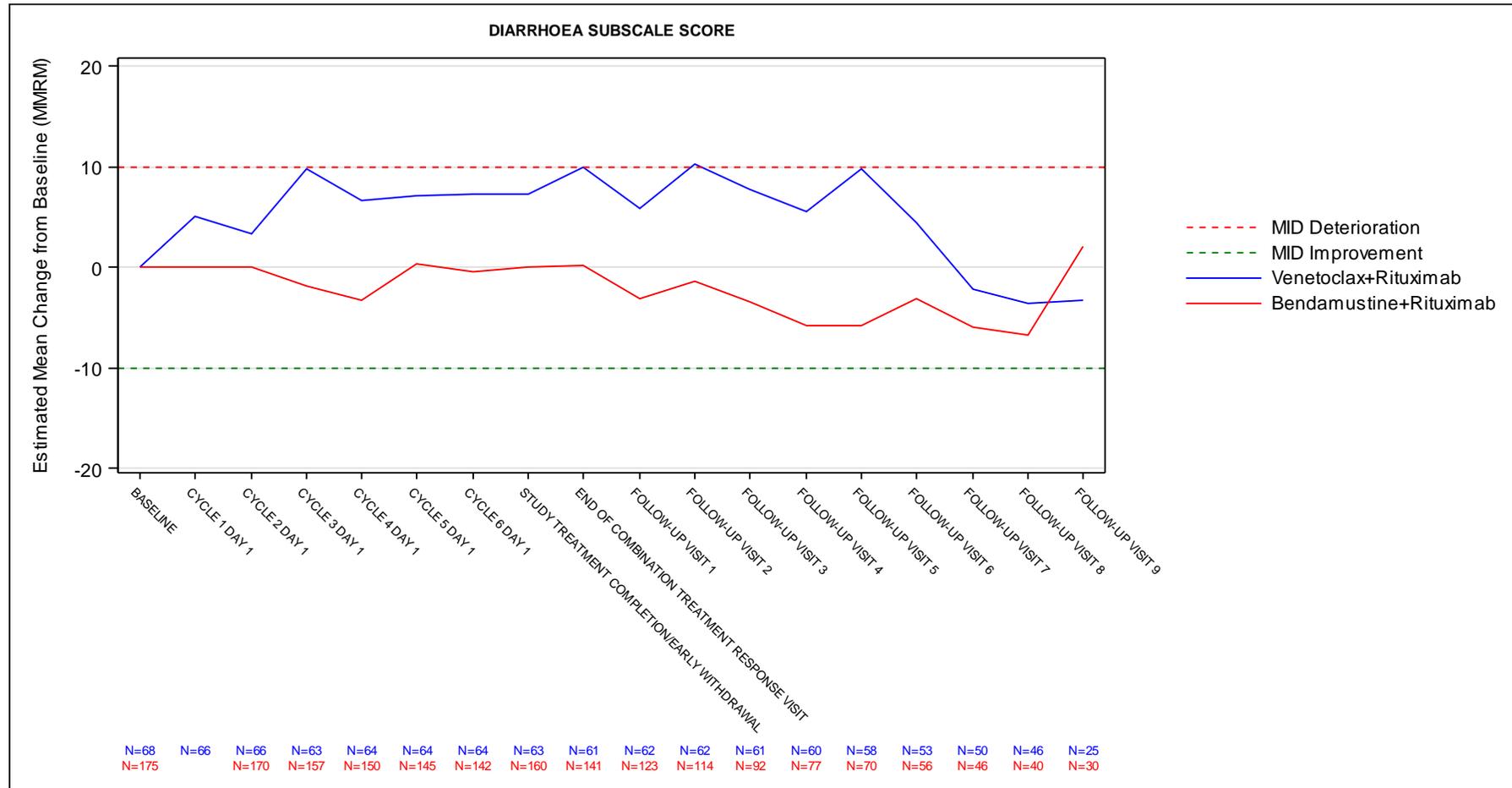


Abbildung 28: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

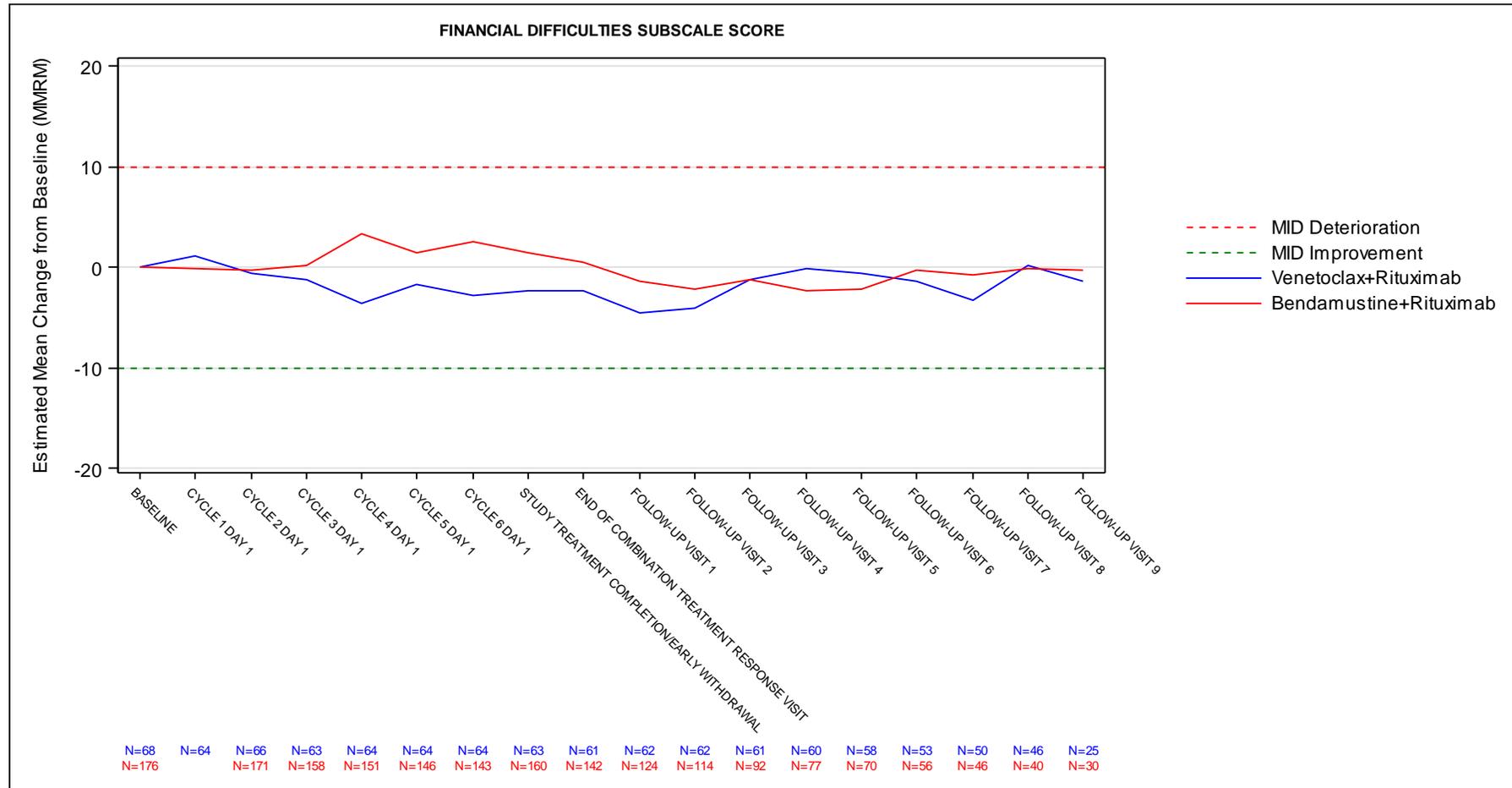


Abbildung 29: Verlauf der Symptomskala Finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
CIT-Population													
Erschöpfung													
EOCTR-Visite	30	26,67 (23,63)	28	22,22 (21,60)	28	-8,16 (3,55)	62	34,05 (24,63)	55	24,04 (20,15)	55	-8,21 (2,51)	0,04 (4,36) [-8,50; 8,59] 0,9919
Übelkeit und Erbrechen													
EOCTR-Visite	30	1,11 (4,23)	28	2,98 (7,93)	28	-0,52 (1,85)	62	6,18 (14,23)	55	3,03 (10,68)	55	-1,56 (1,31)	1,05 (2,28) [-3,42; 5,52] 0,6457
Schmerzen													
EOCTR-Visite	30	7,78 (14,34)	28	9,52 (15,33)	28	-0,46 (2,60)	62	13,17 (21,58)	55	11,21 (17,58)	55	-1,10 (1,84)	0,64 (3,18) [-5,61; 6,89] 0,8411
Atemlosigkeit													
EOCTR-Visite	30	16,67 (24,37)	28	9,52 (19,99)	28	-10,80 (4,11)	62	22,04 (26,95)	55	15,15 (22,05)	55	-6,68 (2,90)	-4,12 (5,03) [-14,00; 5,76] 0,4134

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Schlaflosigkeit													
EOCTR-Visite	30	18,89 (20,87)	28	17,86 (23,10)	28	-4,58 (5,02)	61	28,96 (29,49)	55	30,30 (28,88)	54	3,91 (3,58)	-8,49 (6,17) [-20,60; 3,62] 0,1694
Appetitlosigkeit													
EOCTR-Visite	30	3,33 (10,17)	28	3,57 (10,50)	28	-7,56 (3,76)	62	20,97 (27,15)	55	12,12 (21,62)	55	-1,65 (2,67)	-5,92 (4,63) [-15,00; 3,17] 0,2016
Verstopfung													
EOCTR-Visite	30	3,33 (10,17)	27	7,41 (21,35)	27	0,38 (3,45)	61	11,48 (21,85)	55	8,48 (16,00)	54	-0,81 (2,45)	1,19 (4,24) [-7,13; 9,51] 0,7787
Diarrhö													
EOCTR-Visite	30	4,44 (11,52)	27	22,22 (24,46)	27	12,64 (3,87)	60	13,89 (23,20)	55	13,33 (19,88)	53	1,91 (2,77)	10,74 (4,77) [1,37; 20,10] 0,0246
Finanzielle Belastung													
EOCTR-Visite	30	7,78 (20,87)	27	4,94 (12,07)	27	-4,41 (3,64)	61	10,93 (20,84)	55	11,52 (21,49)	54	1,26 (2,58)	-5,67 (4,46) [-14,42; 3,08] 0,2040

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt	
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.</p> <p>CIT: Chemo-Immuntherapie; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

In der CIT-Population wurde bezüglich des Symptoms „Erschöpfung“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 8,16 Punkte (SD: 3,55) erreicht, im BR-Arm um 8,21 Punkte (SD: 2,51). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,9919).

In der CIT-Population wurde bezüglich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 0,52 Punkte (SD: 1,85) erreicht, im BR-Arm um 1,56 Punkte (SD: 1,31). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,6457).

In der CIT-Population wurde bezüglich des Symptoms „Schmerzen“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 0,46 Punkte (SD: 2,60) erreicht, im BR-Arm um 1,10 Punkte (SD: 1,84). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,8411).

In der CIT-Population wurde bezüglich des Symptoms „Atemlosigkeit“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 10,80 Punkte (SD: 4,11) erreicht, im BR-Arm um 6,68 Punkte (SD: 2,90). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,4134).

In der CIT-Population wurde bezüglich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 4,58 Punkte (SD: 5,02) erreicht. Im BR-Arm verschlechterte es sich um 3,91 Punkte (SD: 3,58). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,1694).

In der CIT-Population wurde bezüglich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 7,56 Punkte (SD: 3,76) erreicht, im BR-Arm um 1,65 Punkte (SD: 2,67). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,2016).

In der CIT-Population wurde bezüglich des Symptoms „Verstopfung“ zur EOCTR-Visite im BR-Arm eine Verbesserung um 0,81 Punkte (SD: 2,45) erreicht. Im VenR-Arm verschlechterte es sich um 0,38 Punkte (SD: 3,45). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,7787).

In der CIT-Population verschlechterte sich das Symptom „Diarrhö“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm um 12,64 Punkte (SD: 3,87), im BR-Arm um 1,91 Punkte (SD: 2,77). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 10,74 (4,77) [1,37; 20,10]; 0,0246)

In der CIT-Population wurde bezüglich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 4,41 Punkte (SD: 3,64) erreicht. Im BR-Arm verschlechterte es sich um 1,26 Punkte (SD: 2,58). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,2040).

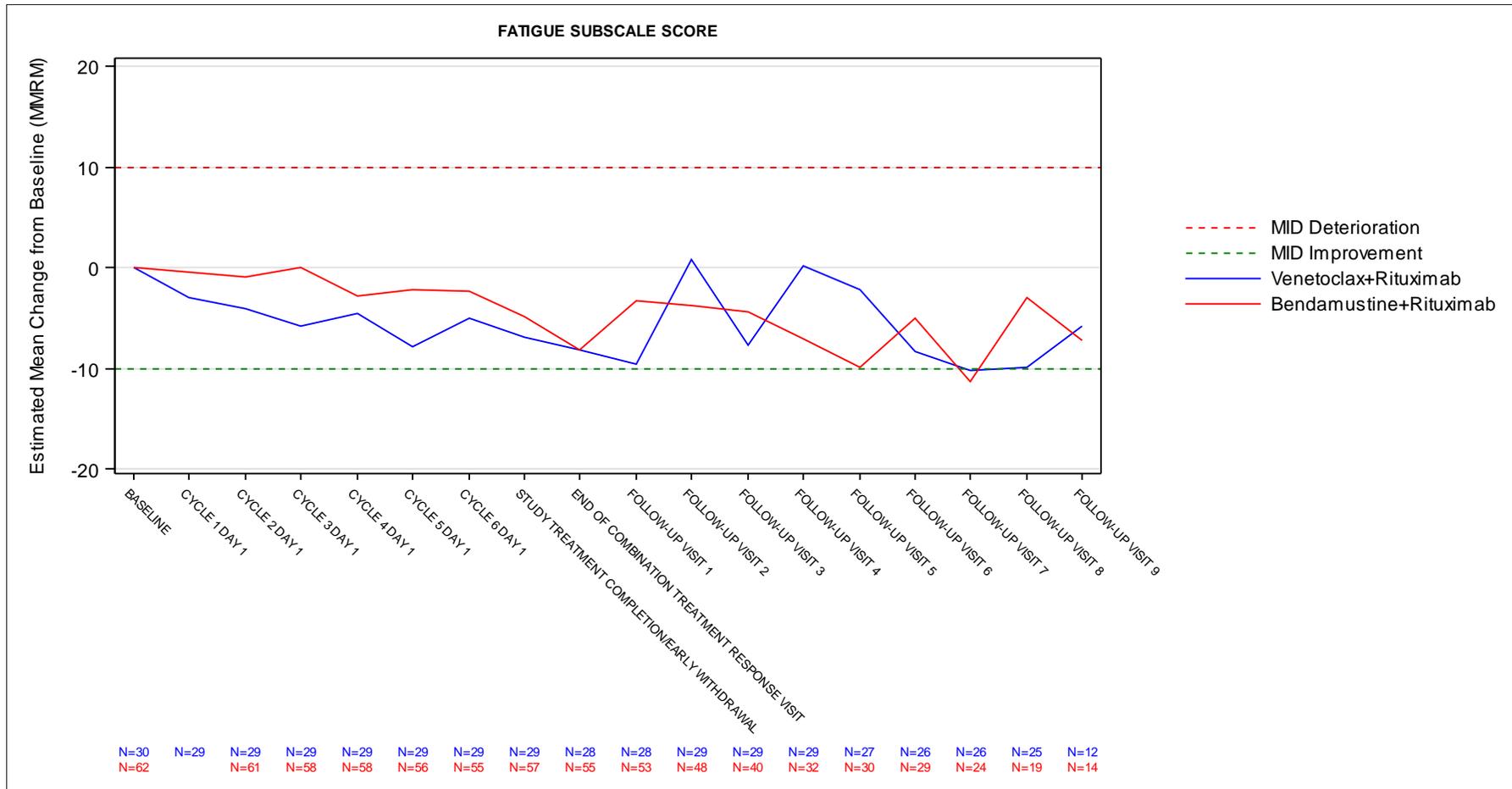


Abbildung 30: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

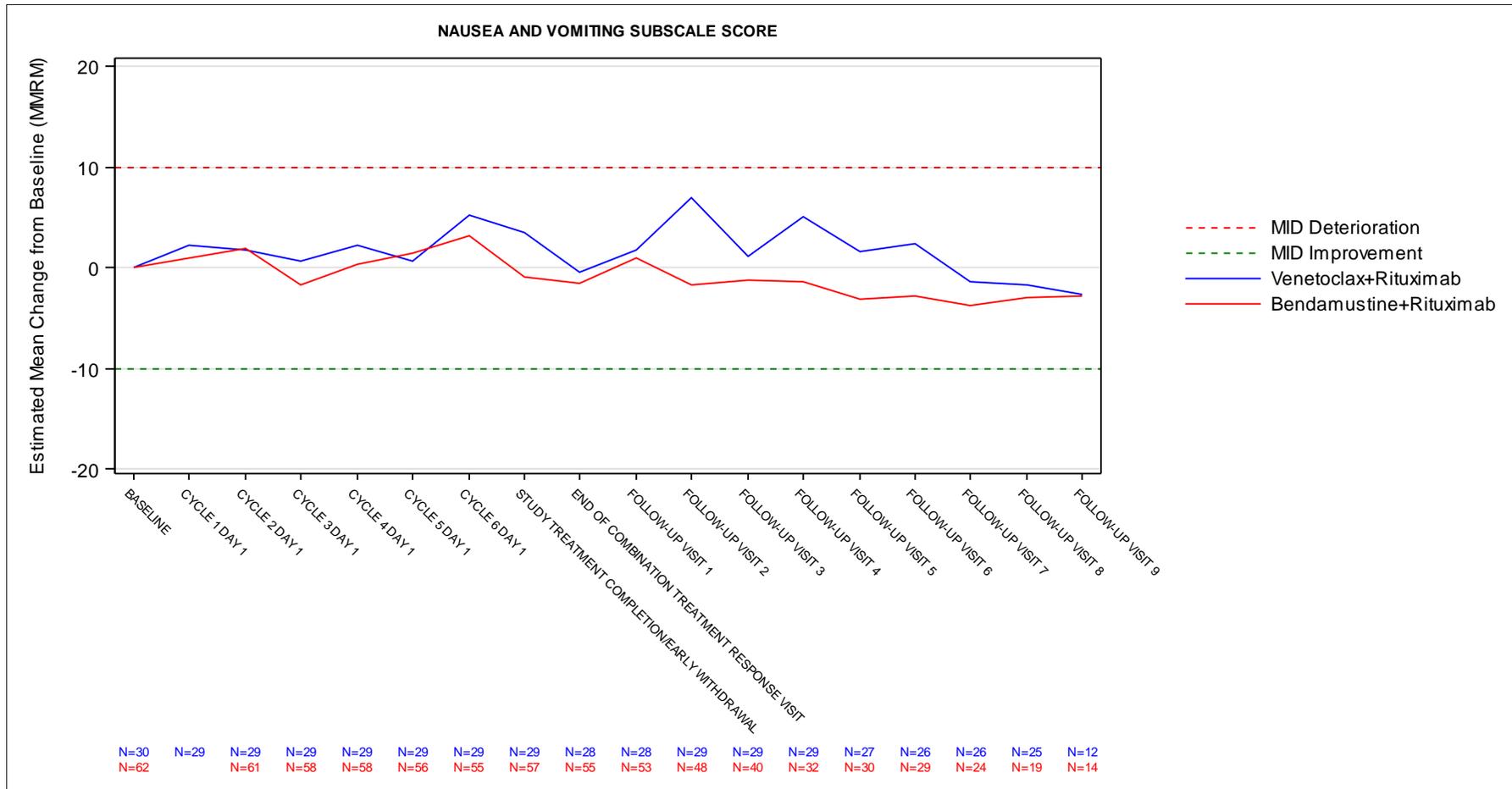


Abbildung 31: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

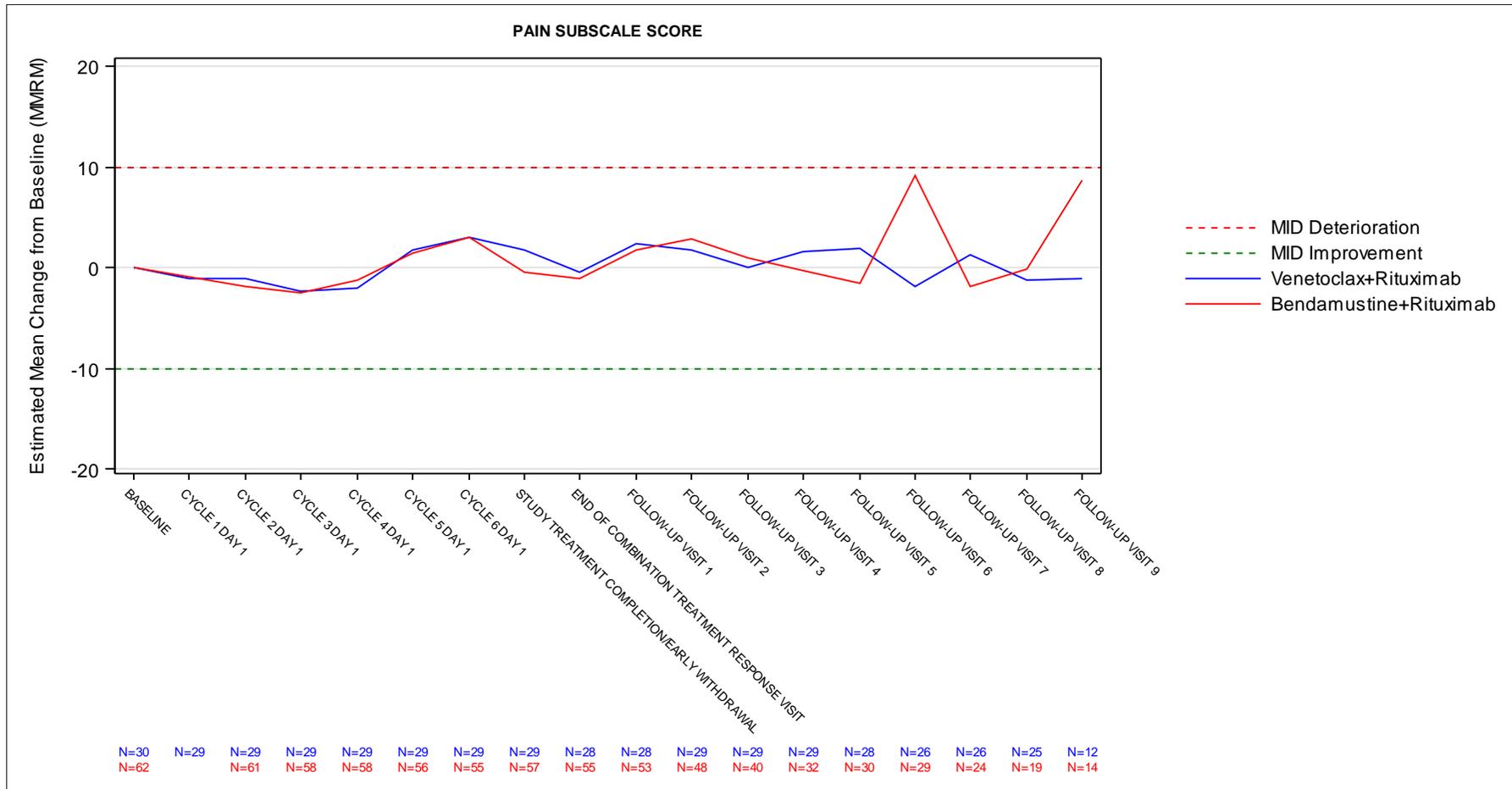


Abbildung 32: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

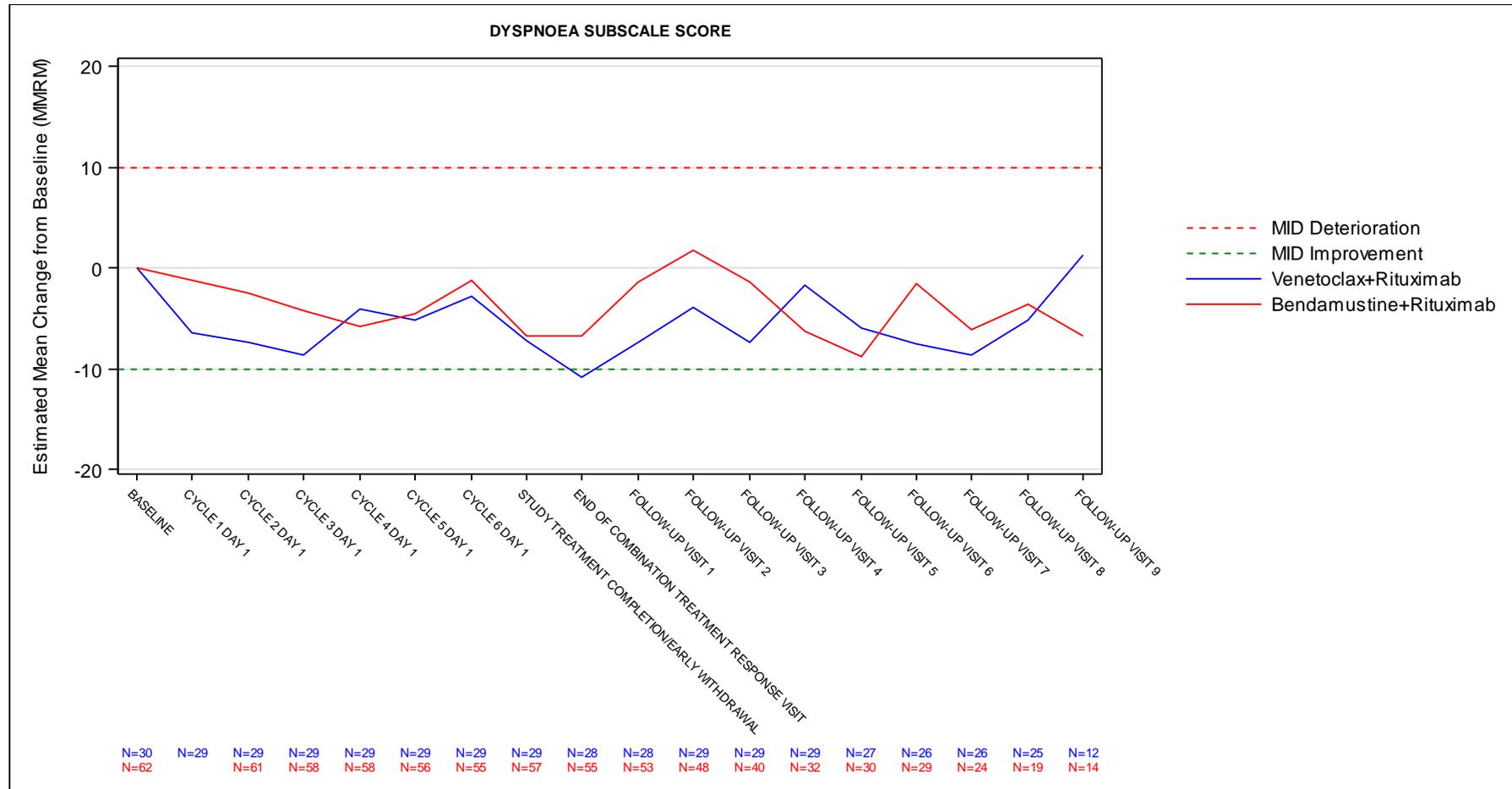


Abbildung 33: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

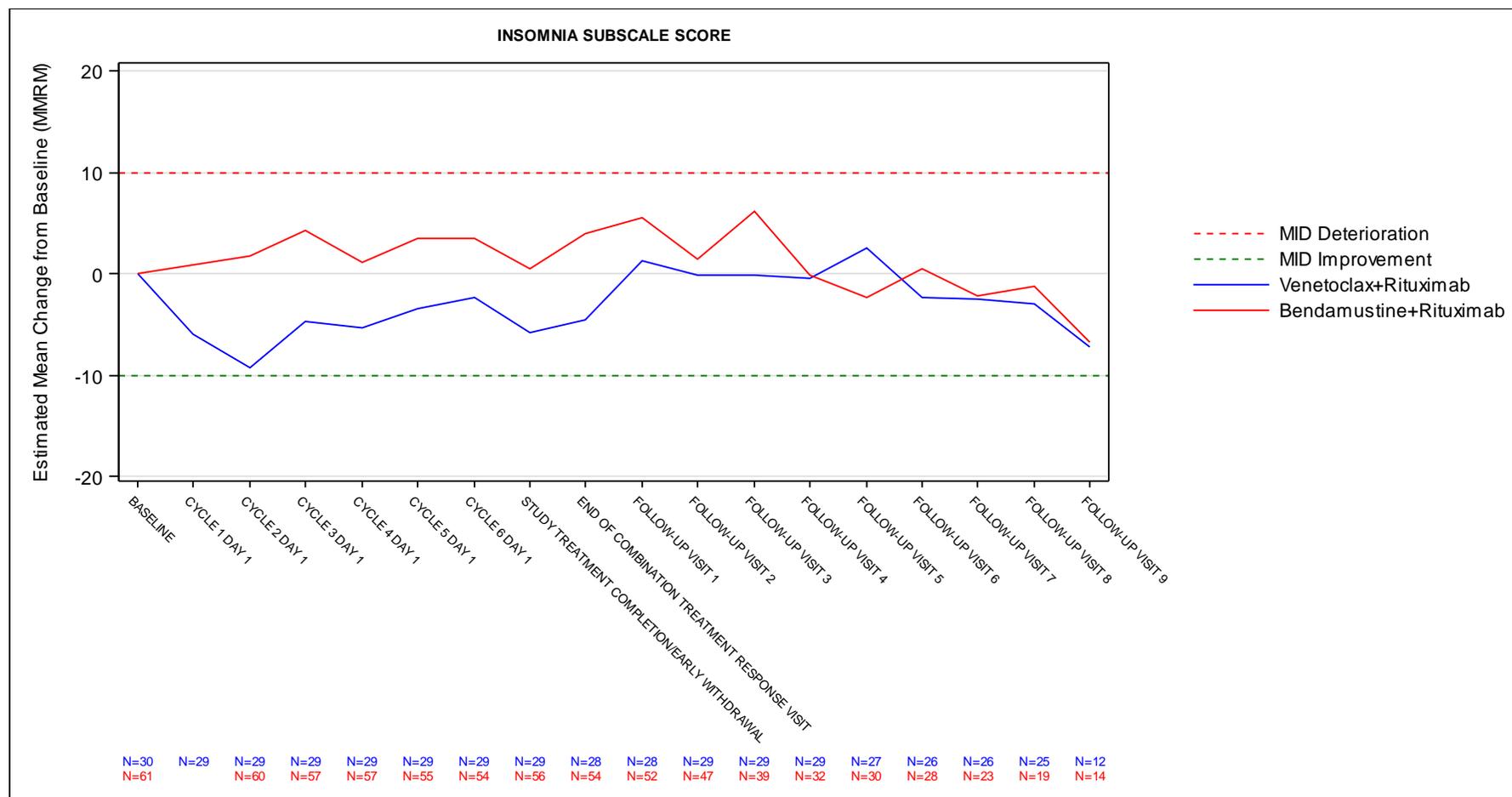


Abbildung 34: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

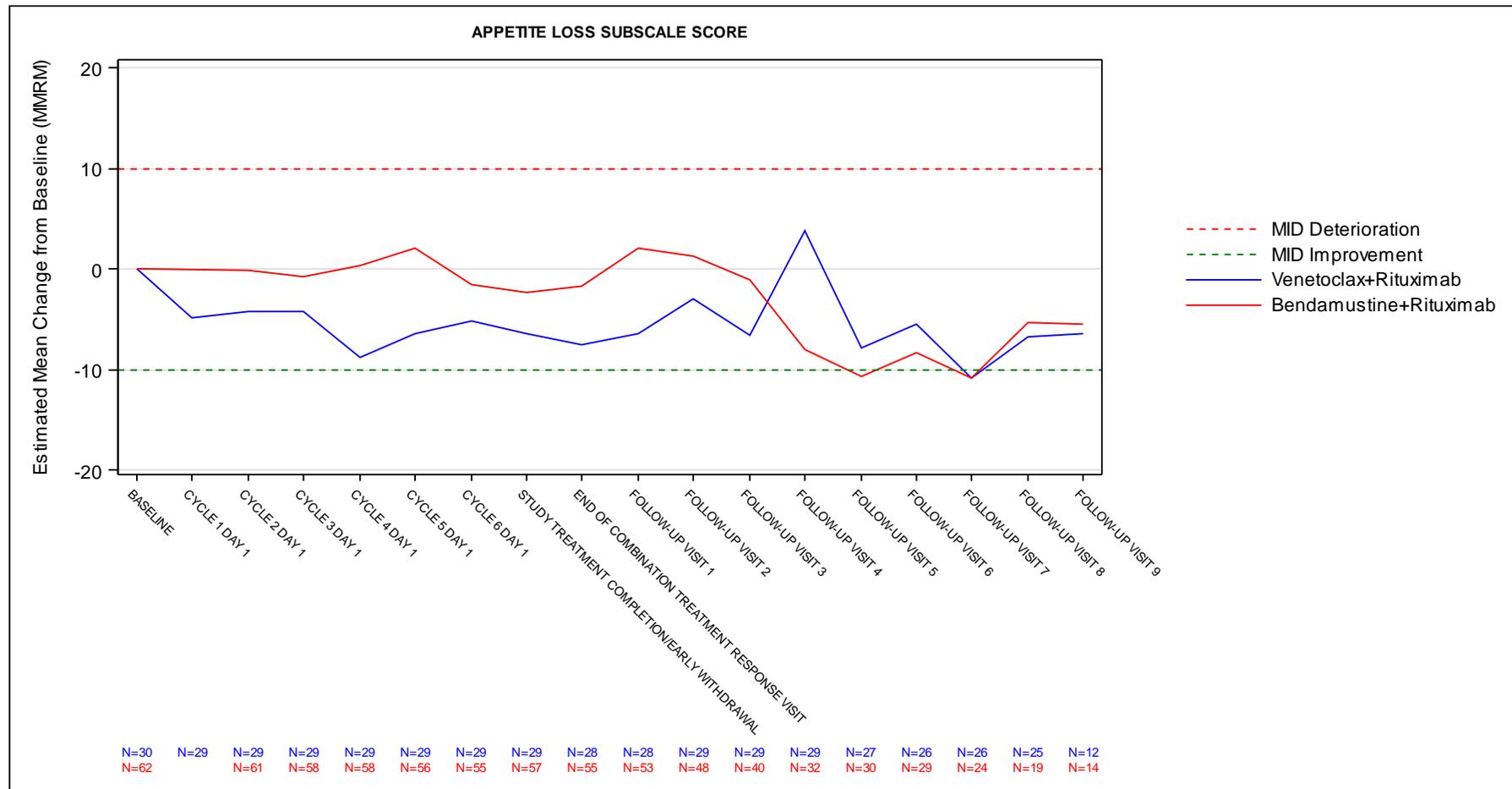


Abbildung 35: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

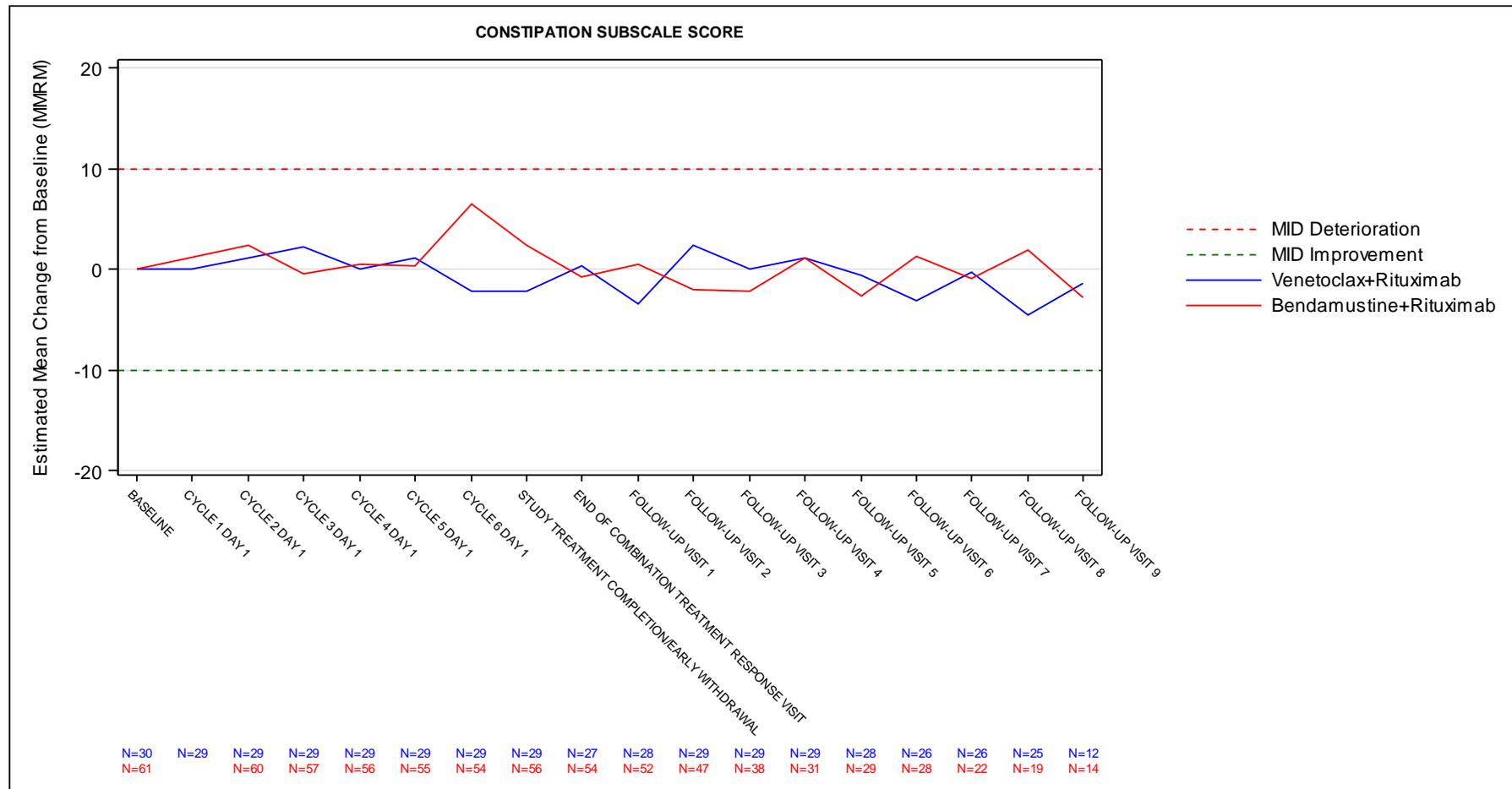


Abbildung 36: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

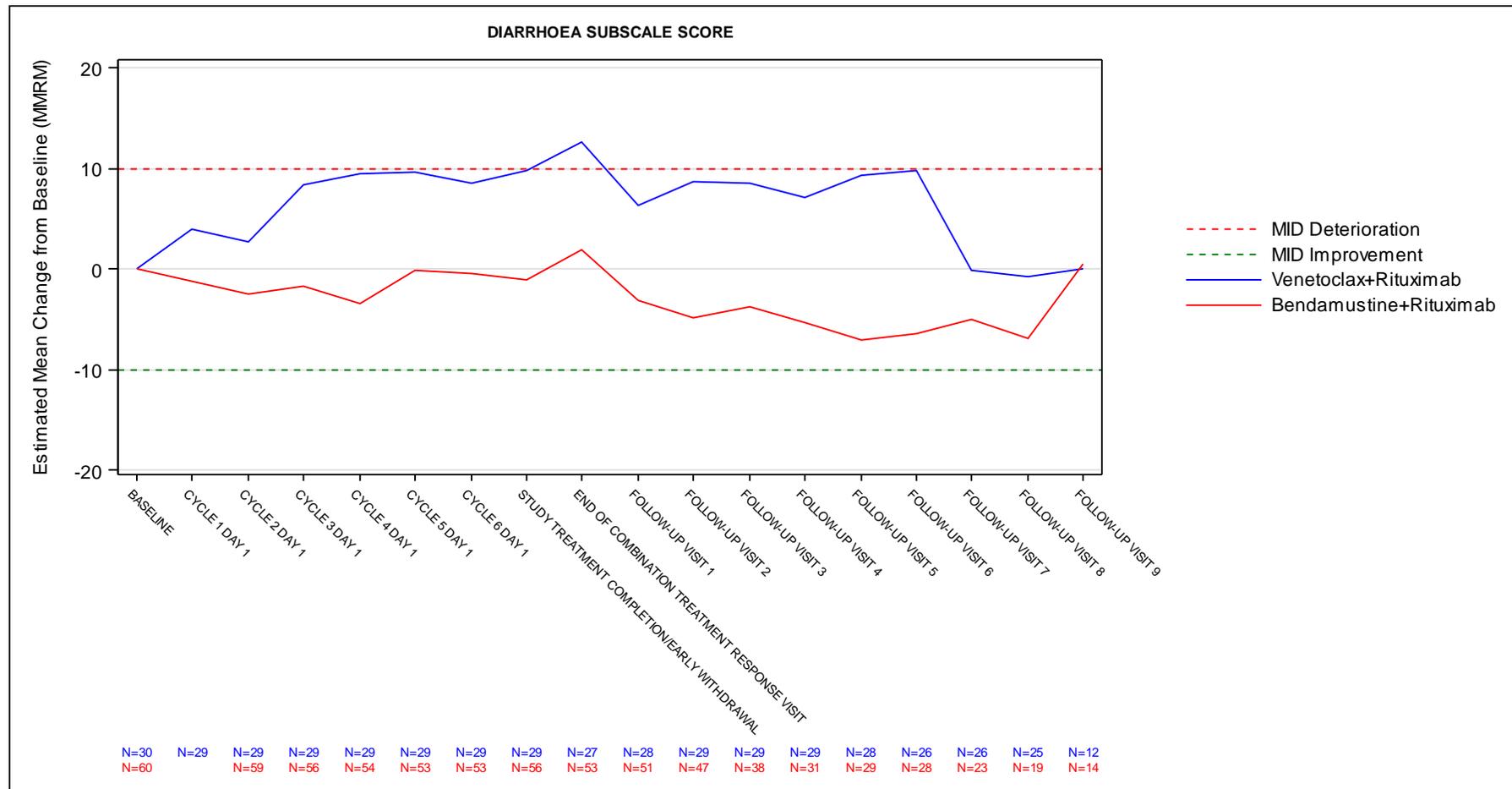


Abbildung 37: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

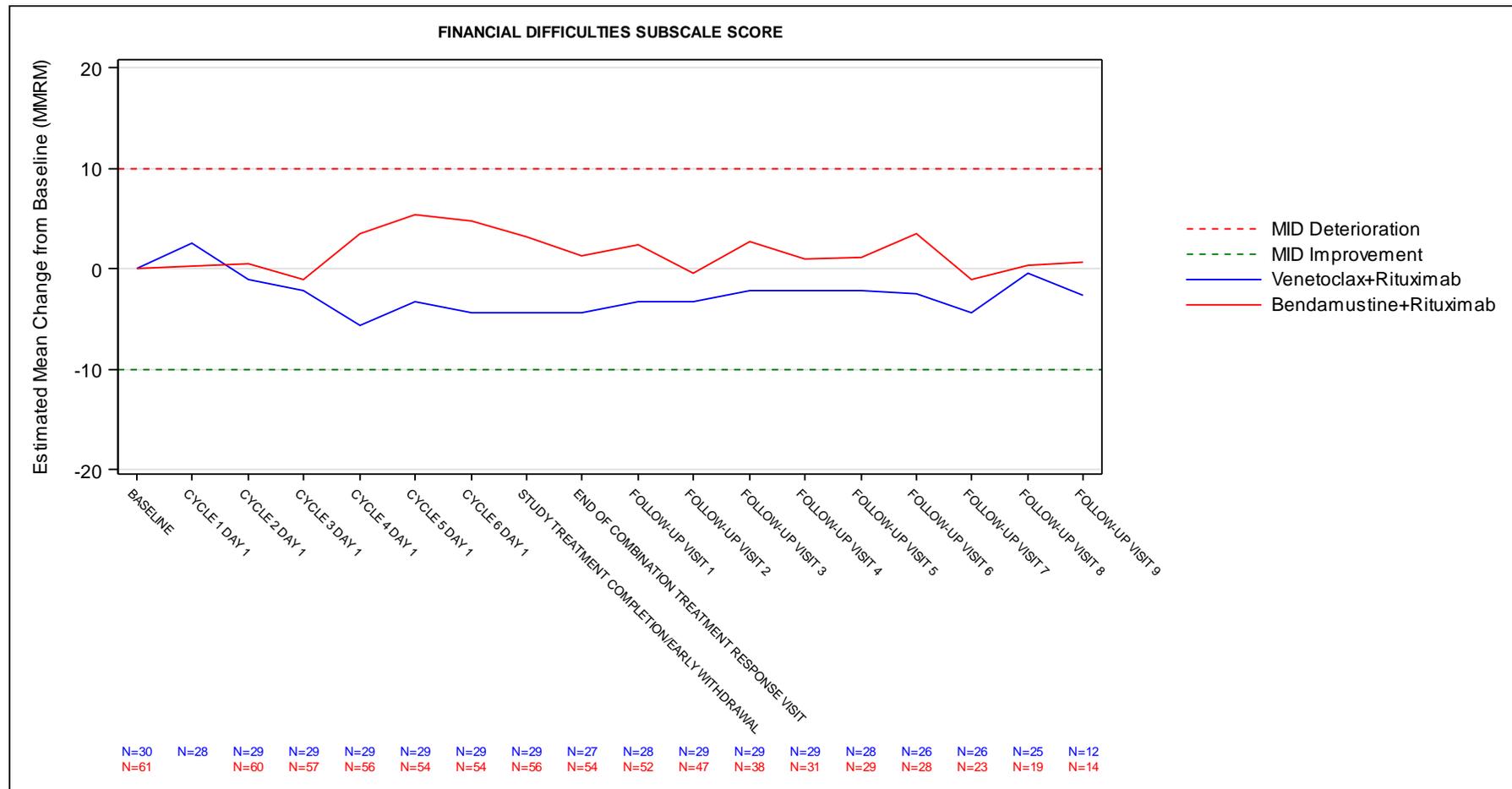


Abbildung 38: Verlauf der Symptomskala Finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Hochrisiko-Population													
Erschöpfung													
EOCTR-Visite	37	28,53 (18,06)	33	22,22 (17,12)	33	-9,59 (3,23)	105	35,66 (24,30)	82	26,83 (19,04)	82	-5,48 (1,99)	-4,11 (3,80) [-11,56; 3,34] 0,2796
Übelkeit und Erbrechen													
EOCTR-Visite	37	6,31 (14,35)	33	4,04 (8,36)	33	-1,14 (1,40)	105	3,33 (9,36)	82	2,85 (8,20)	82	-1,47 (0,87)	0,33 (1,65) [-2,91; 3,56] 0,8426
Schmerzen													
EOCTR-Visite	37	15,77 (20,01)	33	15,66 (20,81)	33	-0,43 (3,36)	105	14,29 (20,60)	82	16,26 (19,42)	82	2,29 (2,08)	-2,72 (3,95) [-10,47; 5,03] 0,4908
Atemlosigkeit													
EOCTR-Visite	37	18,02 (23,03)	33	11,11 (19,84)	33	-10,16 (3,98)	105	25,08 (27,26)	82	10,57 (22,15)	82	-11,21 (2,47)	1,05 (4,69) [-8,15; 10,25] 0,8228
Schlaflosigkeit													
EOCTR-Visite	37	23,42 (24,68)	33	18,18 (18,80)	33	-7,15 (4,37)	105	26,67 (30,45)	82	26,02 (27,73)	82	0,99 (2,71)	-8,14 (5,14) [-18,23; 1,95] 0,1138

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Appetitlosigkeit													
EOCTR-Visite	37	10,81 (20,87)	33	9,09 (17,23)	33	-1,58 (2,42)	105	9,84 (19,02)	82	6,10 (13,98)	82	-4,01 (1,52)	2,44 (2,86) [-3,17; 8,05] 0,3941
Verstopfung													
EOCTR-Visite	37	12,61 (22,70)	33	9,09 (19,14)	33	1,23 (2,84)	105	6,35 (15,40)	82	6,91 (15,48)	82	0,36 (1,76)	0,88 (3,35) [-5,69; 7,44] 0,7934
Diarrhö													
EOCTR-Visite	37	9,91 (15,45)	33	17,17 (22,24)	33	8,42 (2,83)	105	8,57 (17,31)	82	6,50 (13,29)	82	-1,03 (1,78)	9,45 (3,35) [2,88; 16,02] 0,0048
Finanzielle Belastung													
EOCTR-Visite	37	12,61 (24,03)	33	13,13 (24,92)	33	-0,51 (3,59)	105	16,51 (26,20)	82	15,04 (24,65)	82	0,55 (2,19)	-1,07 (4,21) [-9,32; 7,19] 0,7999

a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben;

b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben;

c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben;

d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.

EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich des Symptoms „Erschöpfung“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 9,59 Punkte (SD: 3,23) erreicht, im BR-Arm um 5,48 Punkte (SD: 1,99). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,2796).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 1,14 Punkte (SD: 1,40) erreicht, im BR-Arm um 1,47 Punkte (SD: 0,87). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,8426).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich des Symptoms „Schmerzen“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 0,43 Punkte (SD: 3,36) erreicht. Im BR-Arm verschlechterte es sich um 2,29 Punkte (SD: 2,08). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,4908).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich des Symptoms „Atemlosigkeit“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 10,16 Punkte (SD: 3,98) erreicht, im BR-Arm um 11,21 Punkte (SD: 2,47). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,8228).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 7,15 Punkte (SD: 4,37) erreicht. Im BR-Arm verschlechterte es sich um 0,99 Punkte (SD: 2,71). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,1138).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 1,58 Punkte (SD: 2,42) erreicht, im BR-Arm um 4,01 Punkte (SD: 1,52). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,3941).

In der Hochrisiko-Population verschlechterte sich das Symptom „Verstopfung“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm um 1,23 Punkte (SD: 2,84), im BR-Arm um 0,36 Punkte (SD: 1,76). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,7934).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich des Symptoms „Diarrhö“ zur EOCTR-Visite im BR-Arm eine Verbesserung um 1,03 Punkte (SD: 1,78) erreicht. Im VenR-Arm verschlechterte es sich um 8,42 Punkte (SD: 2,83). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 9,45 (3,35) [2,88; 16,02]; 0,0048)

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 0,51 Punkte (SD: 3,59) erreicht. Im BR-Arm verschlechterte es sich um 0,55 Punkte (SD: 2,19). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,7999).

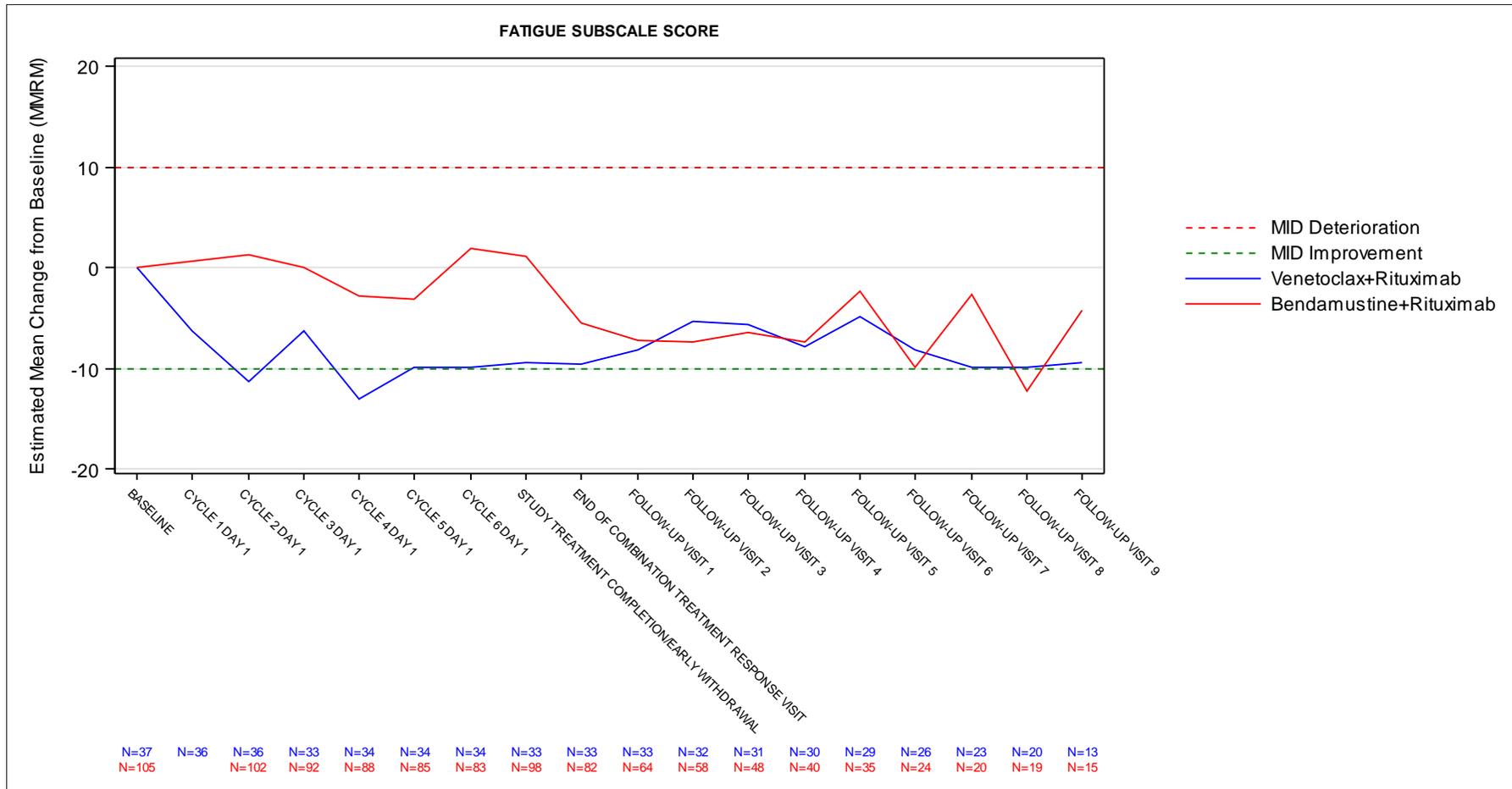


Abbildung 39: Verlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667



Abbildung 40: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population
 Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

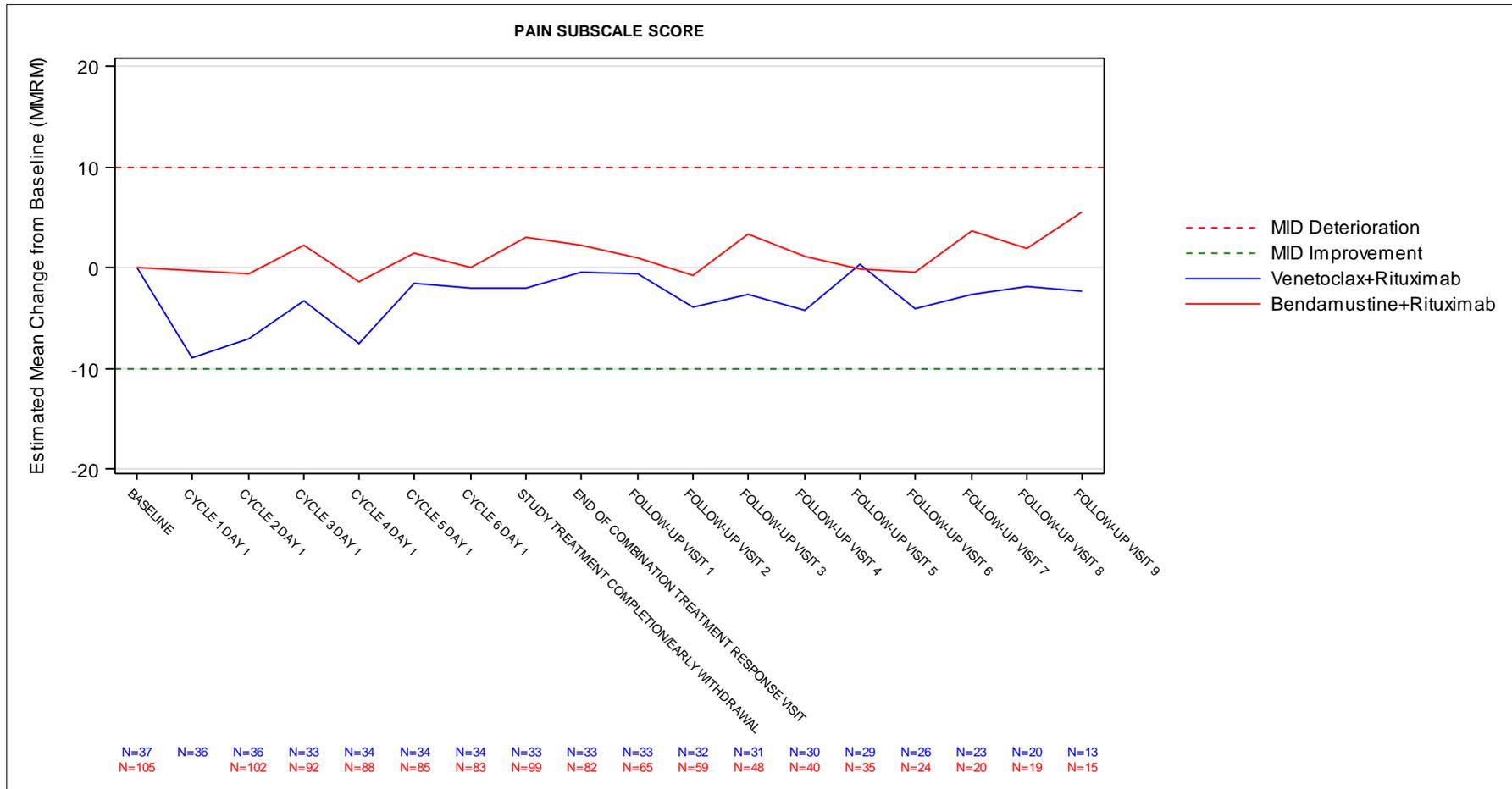


Abbildung 41: Verlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

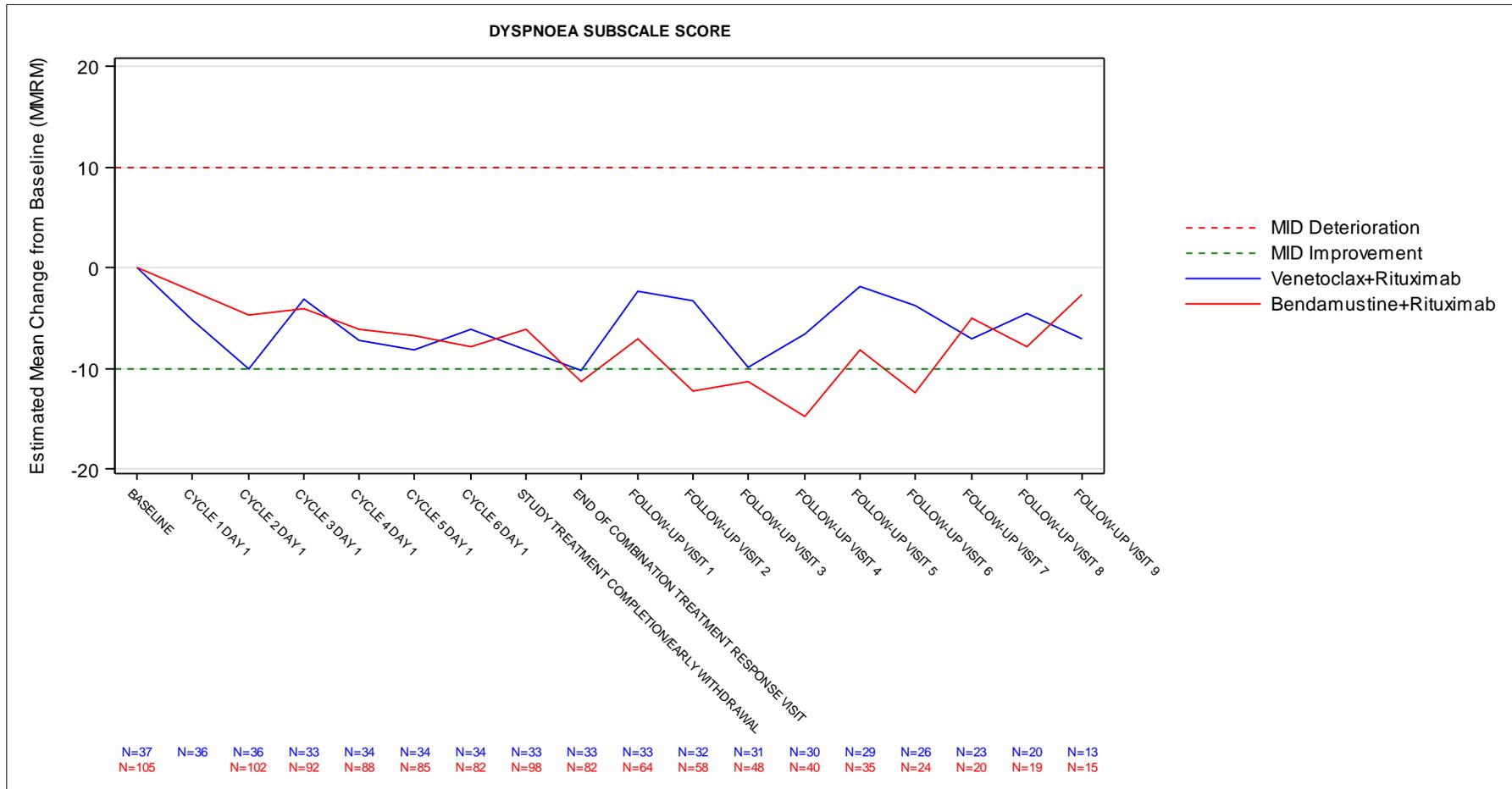


Abbildung 42: Verlauf der Symptomskala Atemlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

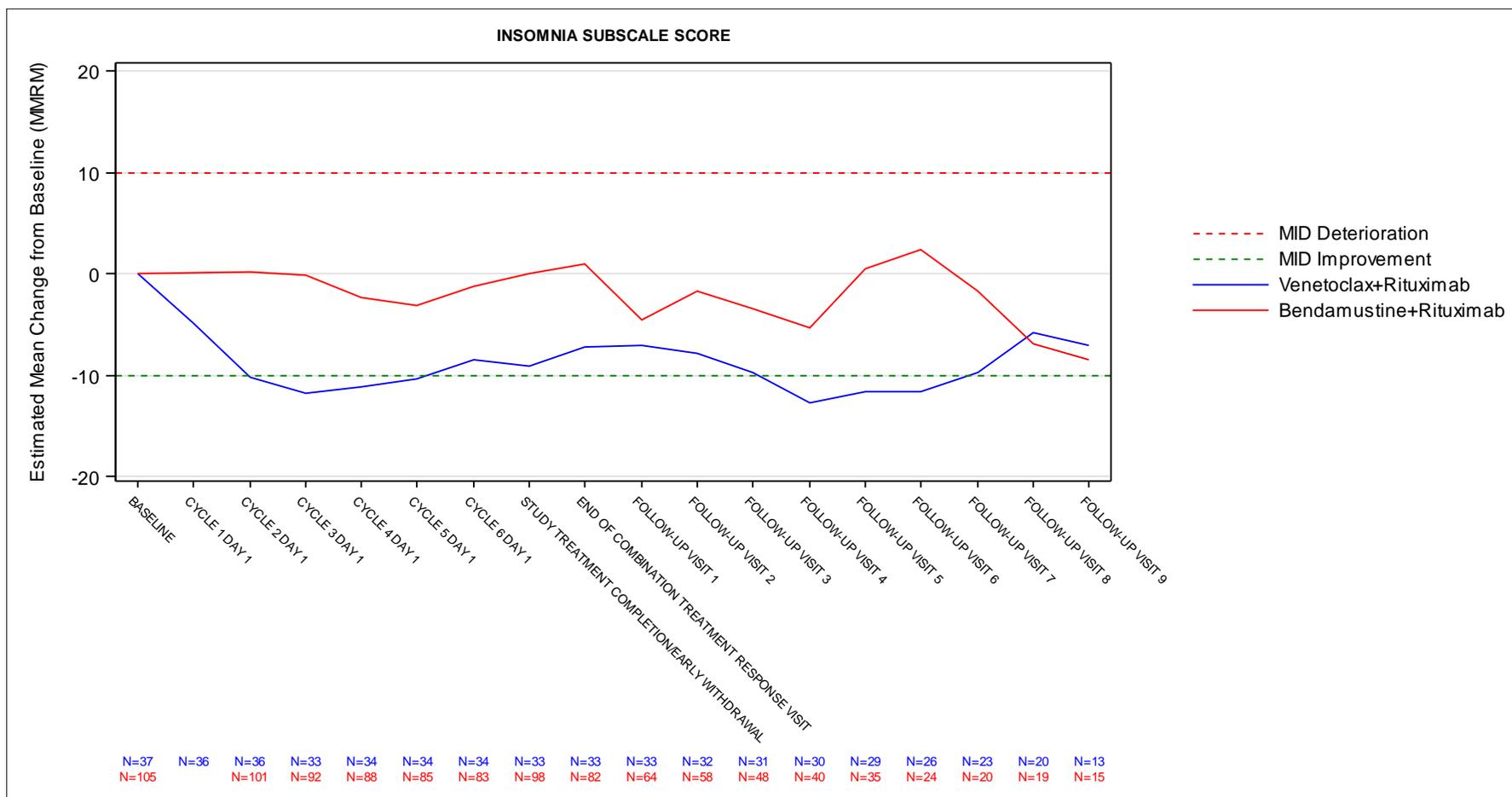


Abbildung 43: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

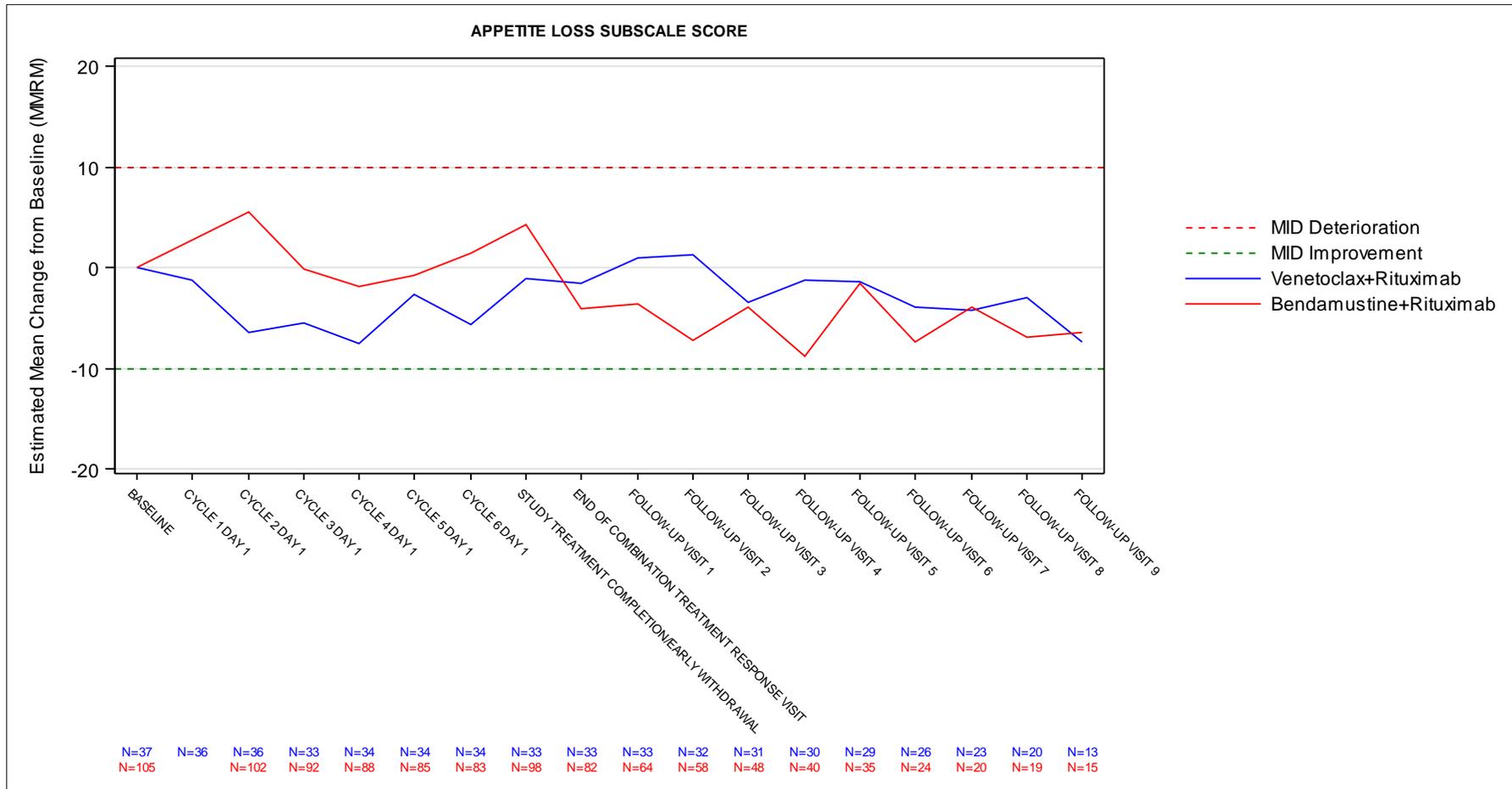


Abbildung 44: Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

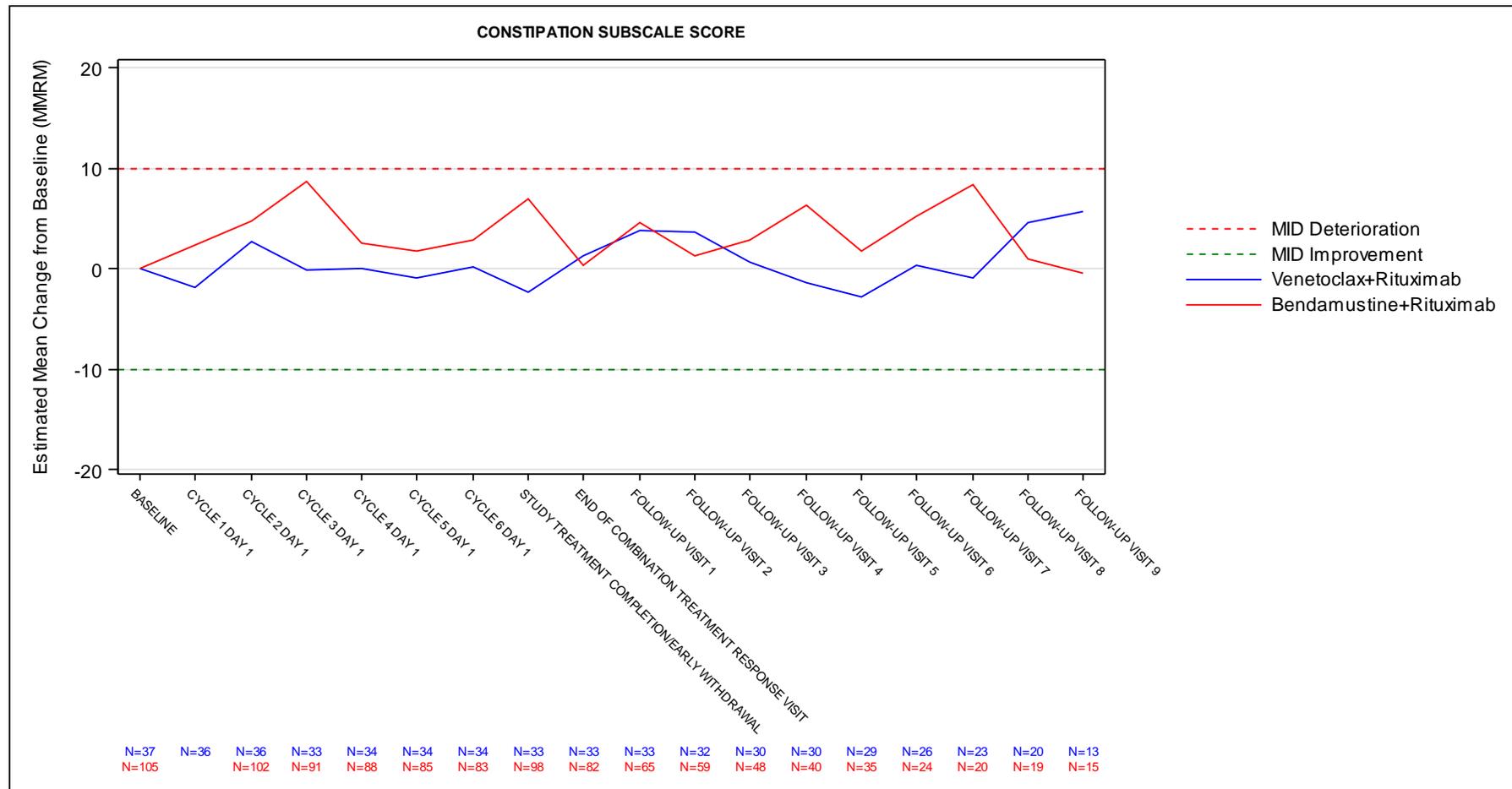


Abbildung 45: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

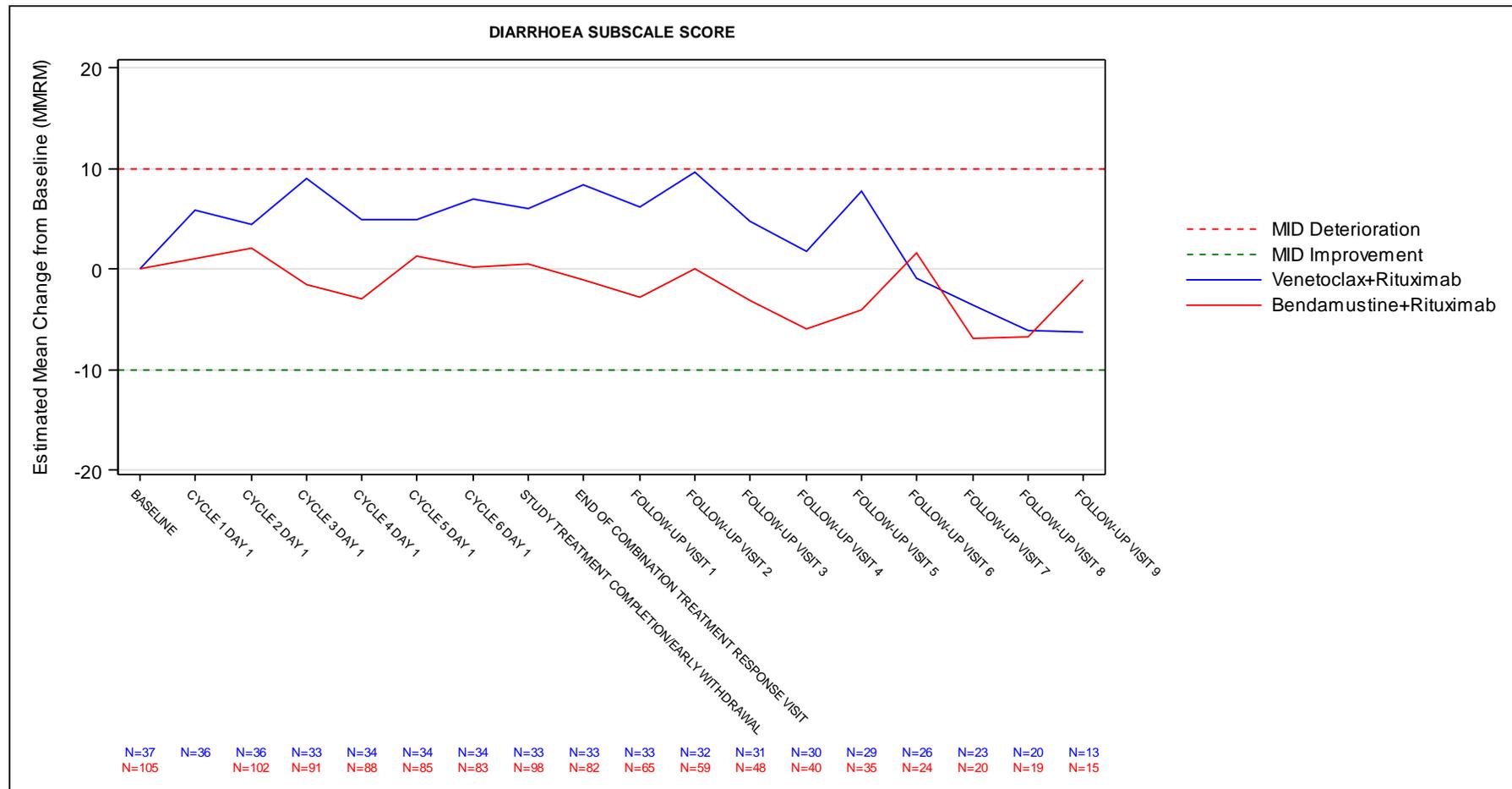


Abbildung 46: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

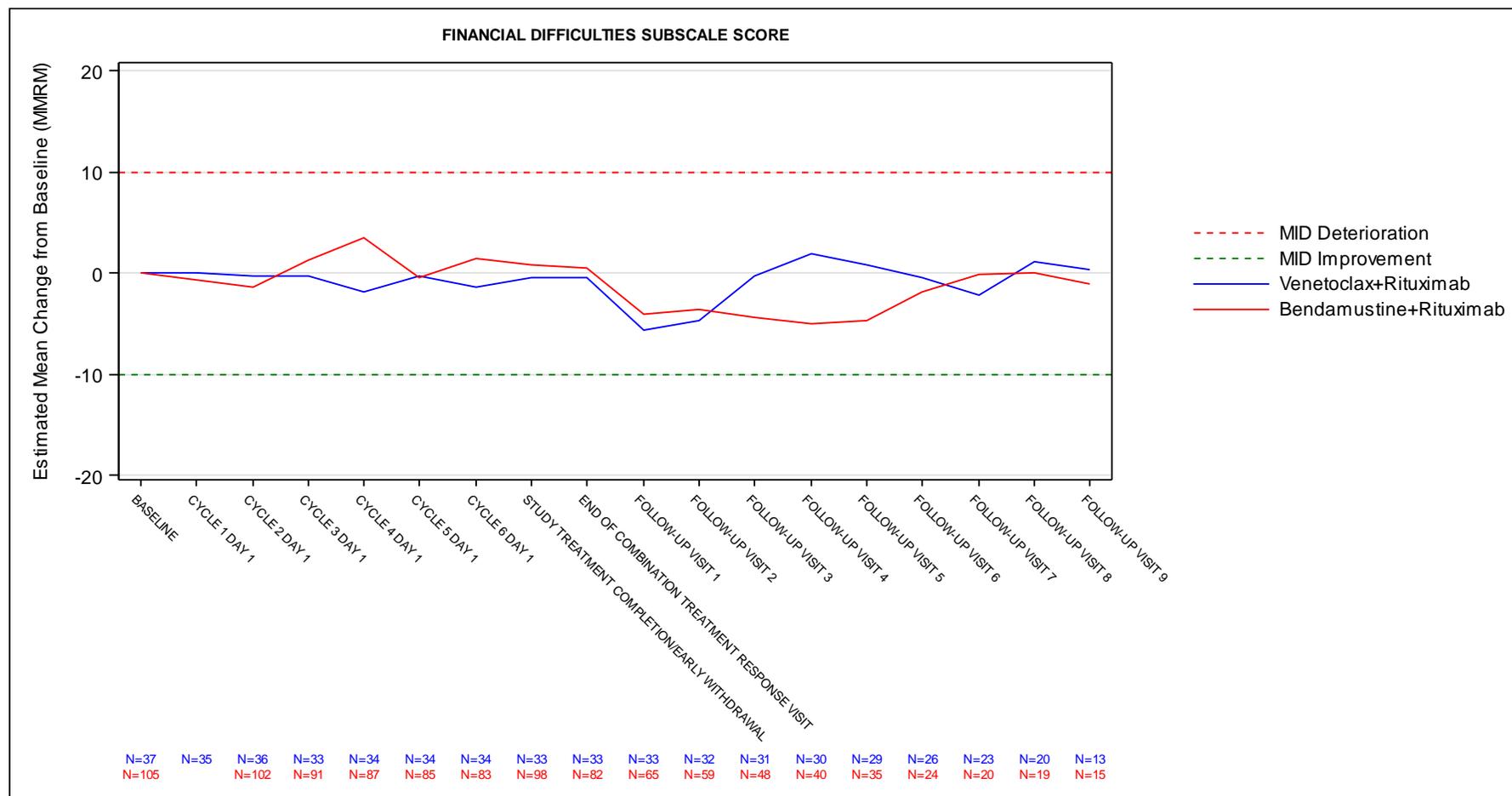


Abbildung 47: Verlauf der Symptomskala Finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population
 Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	47 (69,1)	105 (59,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,89 [0,62; 1,26] 0,4942
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	8,8 [4,4; 22,2]	4,7 [3,3; 12,9]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Erschöpfung im VenR-Arm bei 47 Patienten (69,1 %) und im BR-Arm bei 105 Patienten (59,3 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 8,8 Monate ([95 %-KI]: [4,4; 22,2]), im BR-Arm waren es 4,7 Monate ([95 %-KI]: [3,3; 12,9]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,89 ([95 %-KI]: [0,62; 1,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

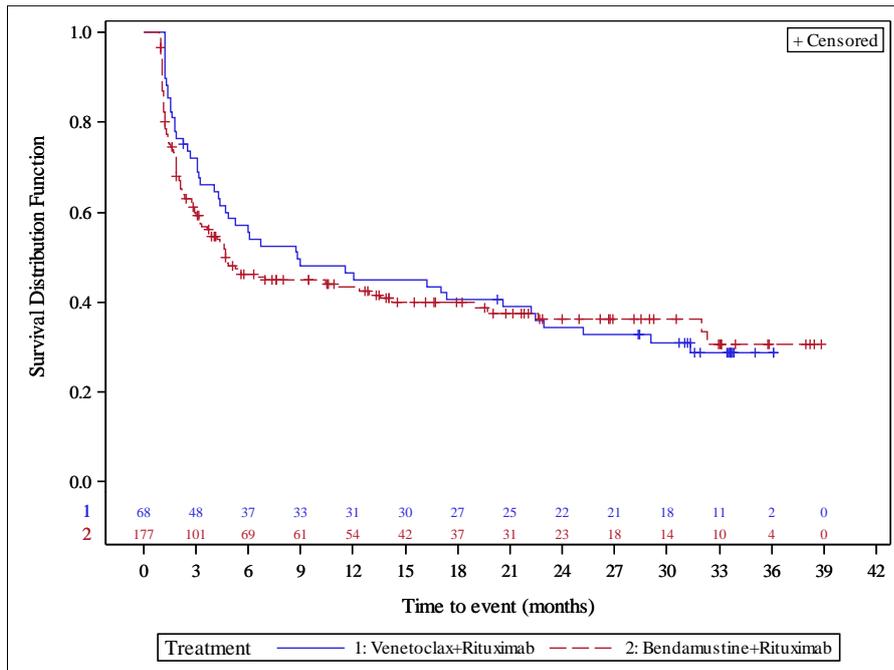


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	46 (67,6)	124 (70,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,94 [0,66; 1,32] 0,7018	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	2,6 [2,1; 5,0]	2,8 [2,1; 3,9]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Erschöpfung im VenR-Arm bei 46 Patienten (67,6 %) und im BR-Arm bei 124 Patienten (70,1 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 2,6 Monate ([95 %-KI]: [2,1; 5,0]), im BR-Arm waren es 2,8 Monate ([95 %-KI]: [2,1; 3,9]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,94 ([95 %-KI]: [0,66; 1,32]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7018).

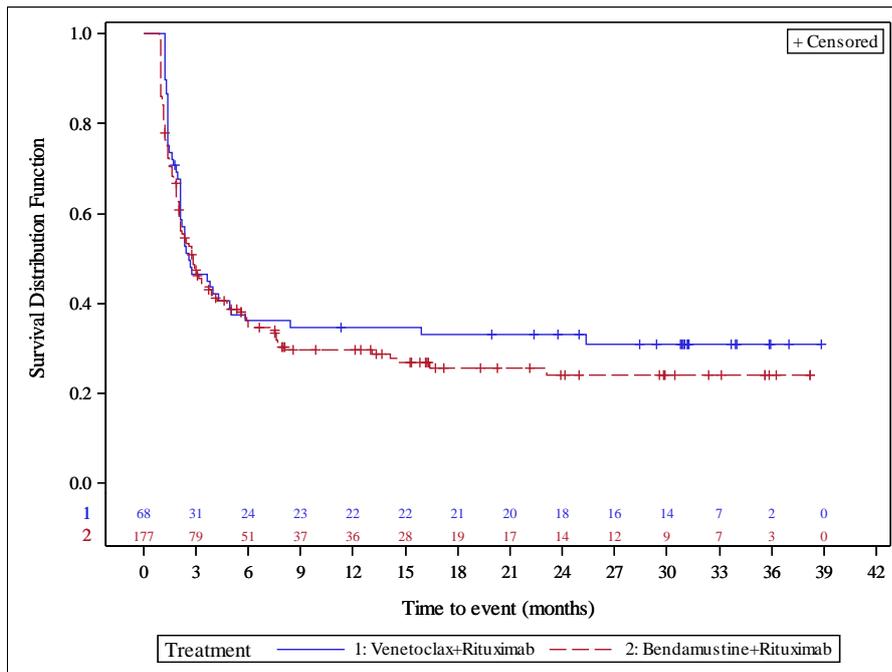


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-89: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	20 (66,7)	37 (59,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,84 [0,48; 1,46] 0,5270
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	7,7 [2,7; 31,4]	4,7 [3,0; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Erschöpfung im VenR-Arm bei 20 Patienten (66,7 %) und im BR-Arm bei 37 Patienten (59,7 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 7,7 Monate ([95 %-KI]: [2,7; 31,4]), im BR-Arm waren es 4,7 Monate ([95 %-KI]: [3,0; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,84 ([95 %-KI]: [0,48; 1,46]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5270).

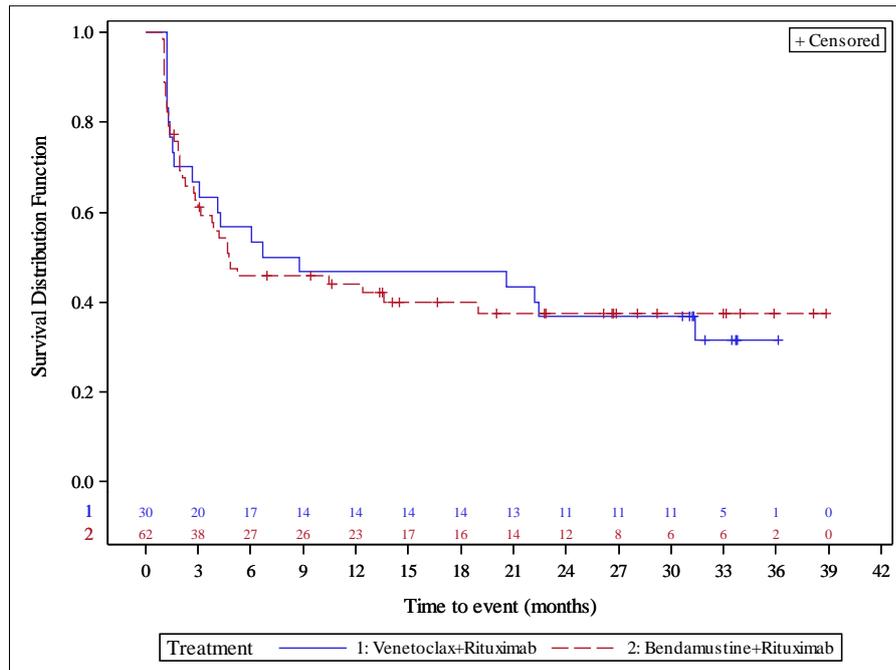


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-90: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	19 (63,3)	44 (71,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,83 [0,48; 1,44] 0,4985	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	2,6 [1,8; NB]	3,0 [2,1; 5,8]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Erschöpfung im VenR-Arm bei 19 Patienten (63,3 %) und im BR-Arm bei 44 Patienten (71,0 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 2,6 Monate ([95 %-KI]: [1,8; NB]), im BR-Arm waren es 3,0 Monate ([95 %-KI]: [2,1; 5,8]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,83 ([95 %-KI]: [0,48; 1,44]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4985).

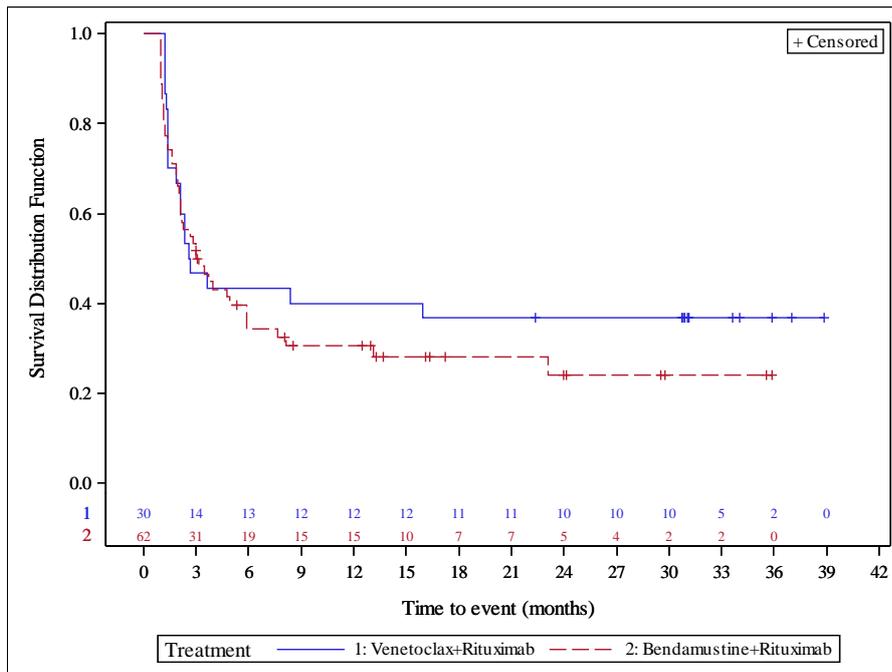


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-91: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (70,3)	62 (59,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,89 [0,55; 1,44] 0,6292
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	11,5 [4,7; 23,0]	4,7 [2,4; 14,2]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Erschöpfung im VenR-Arm bei 26 Patienten (70,3 %) und im BR-Arm bei 62 Patienten (59,0 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 11,5 Monate ([95 %-KI]: [4,7; 23,0]), im BR-Arm waren es 4,7 Monate ([95 %-KI]: [2,4; 14,2]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,89 ([95 %-KI]: [0,55; 1,44]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,6292).

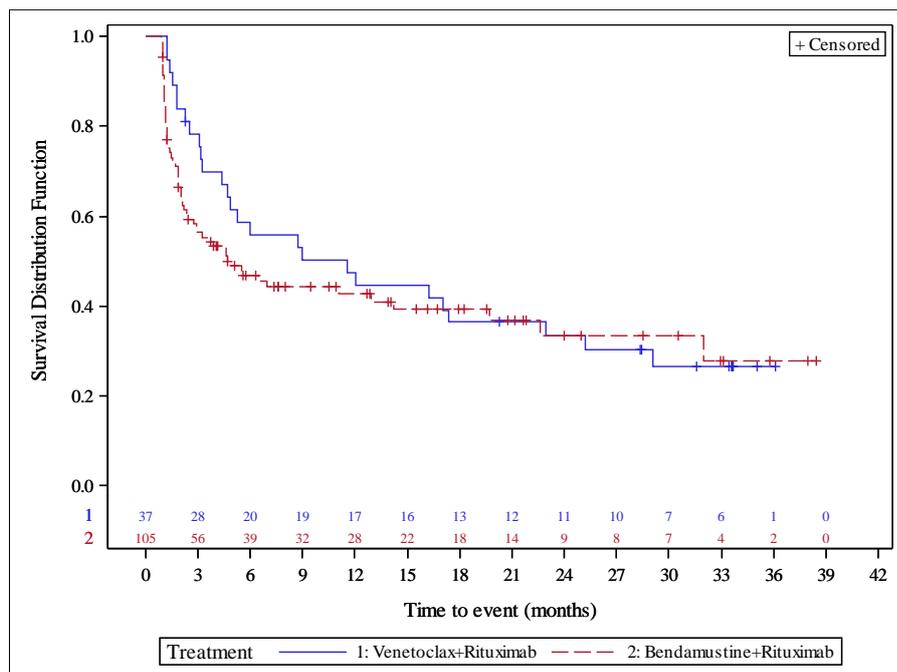


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-92: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (70,3)	70 (66,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,09 [0,68; 1,75] 0,7104
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	2,5 [2,1; 5,0]	2,8 [2,1; 4,8]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Erschöpfung im VenR-Arm bei 26 Patienten (70,3 %) und im BR-Arm bei 70 Patienten (66,7 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 2,5 Monate ([95 %-KI]: [2,1; 5,0]), im BR-Arm waren es 2,8 Monate ([95 %-KI]: [2,1; 4,8]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,09 ([95 %-KI]: [0,68; 1,75]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7104).

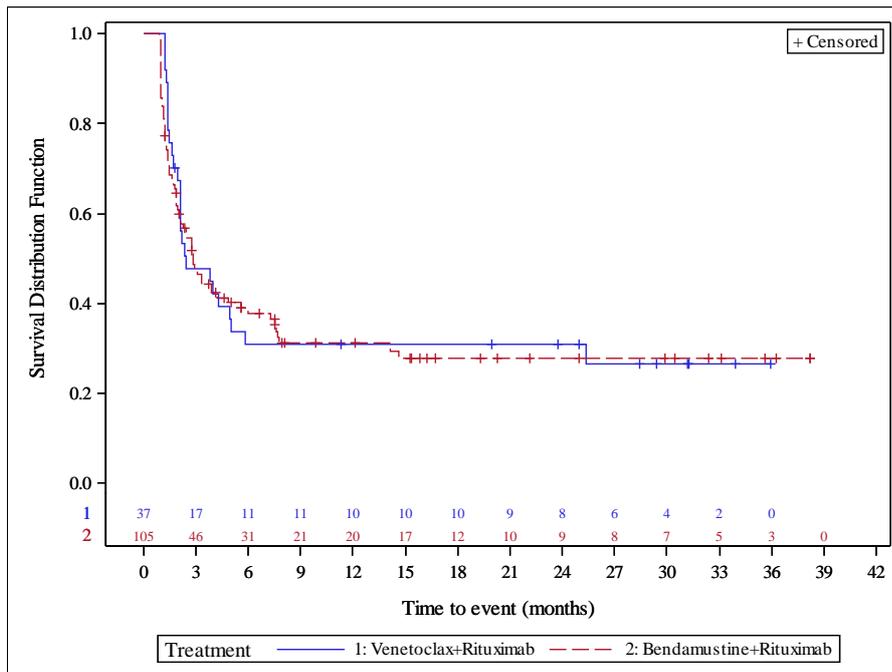


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-93: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (57,4)	90 (50,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,00 [0,68; 1,47] 0,9929
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	11,0 [5,4; NB]	10,8 [5,2; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen im VenR-Arm bei 39 Patienten (57,4 %) und im BR-Arm bei 90 Patienten (50,8 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 11,0 Monate ([95 %-KI]: [5,4; NB]), im BR-Arm waren es 10,8 Monate ([95 %-KI]: [5,2; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,00 ([95 %-KI]: [0,68; 1,47]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,9929).

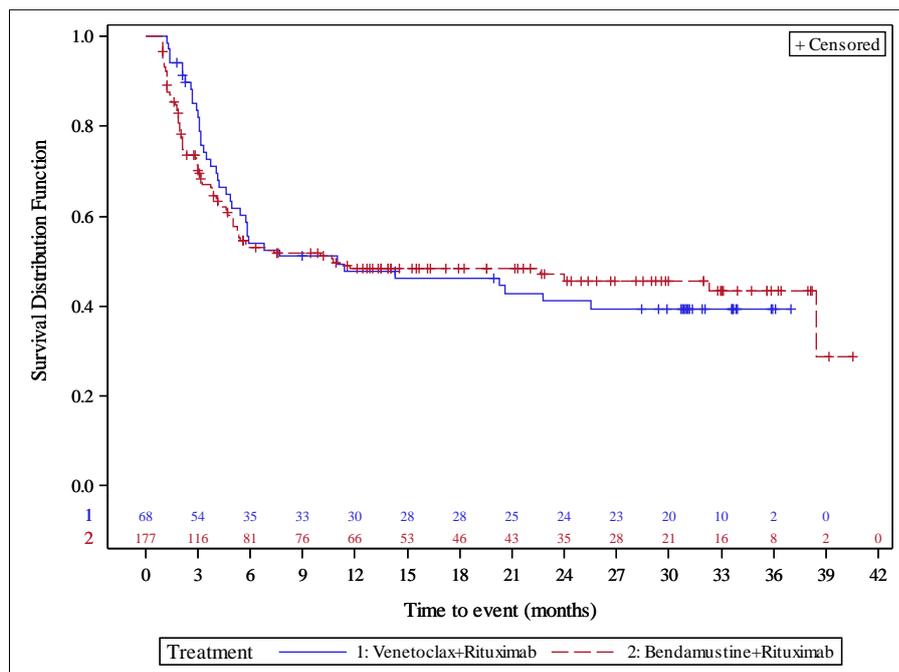


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	10 (14,7)	28 (15,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,80 [0,38; 1,68] 0,5606	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen im VenR-Arm bei 10 Patienten (14,7 %) und im BR-Arm bei 28 Patienten (15,8 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,80 ([95 %-KI]: [0,38; 1,68]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5606).

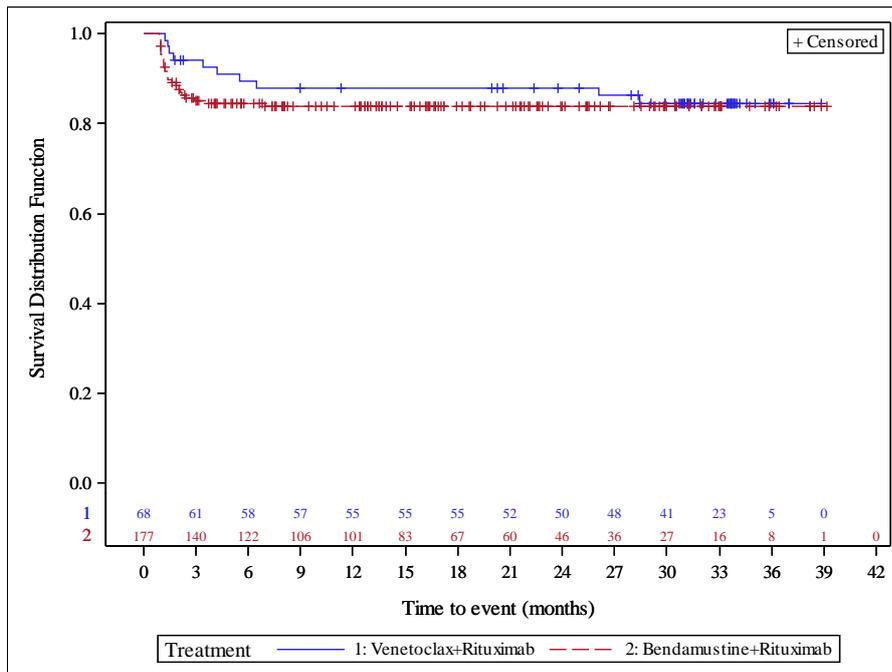


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-95: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	21 (70,0)	28 (45,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,37 [0,77; 2,43] 0,2848
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	6,3 [4,2; 25,6]	NB [5,3; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen im VenR-Arm bei 21 Patienten (70,0 %) und im BR-Arm bei 28 Patienten (45,2 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 6,3 Monate ([95 %-KI]: [4,2; 25,6]) und wurde im BR-Arm nicht erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,37 ([95 %-KI]: [0,77; 2,43]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2848).

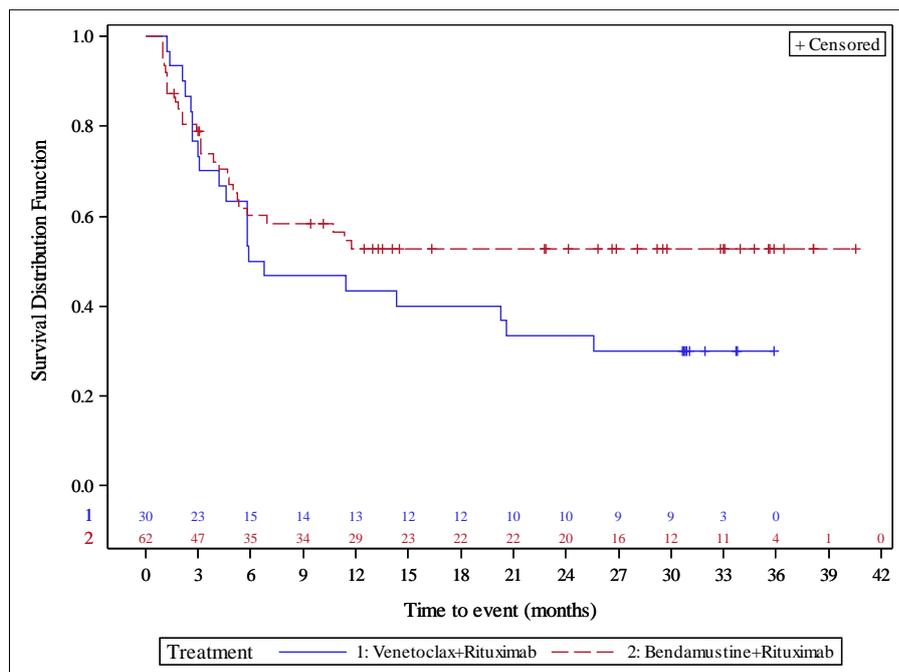


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-96: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	2 (6,7)	13 (21,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,27 [0,06; 1,25] 0,0747
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen im VenR-Arm bei 2 Patienten (6,7 %) und im BR-Arm bei 13 Patienten (21,0 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,27 ([95 %-KI]: [0,06; 1,25]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0747).

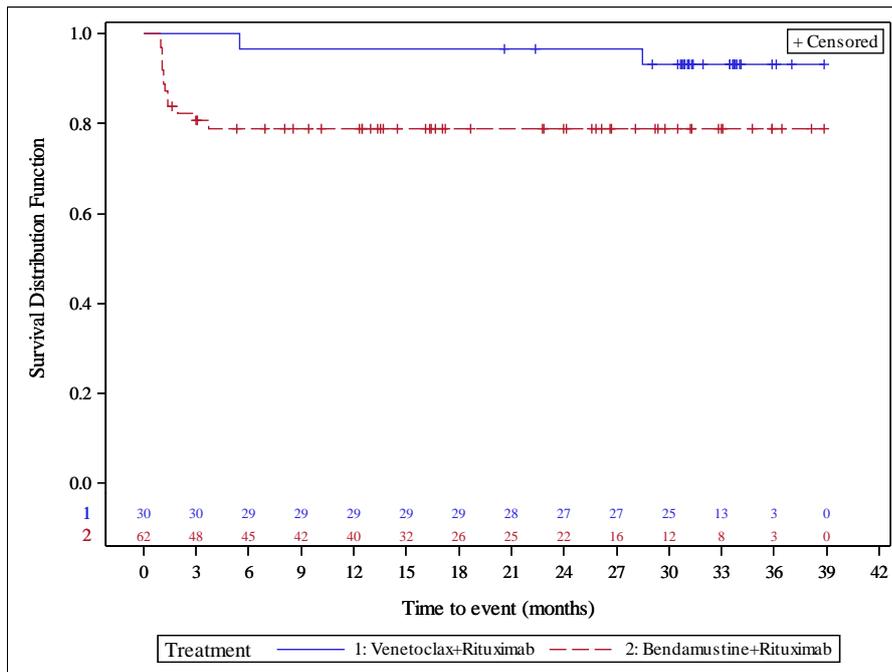


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analyse-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	17 (45,9)	60 (57,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,73 [0,42; 1,29] 0,2835
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	22,8 [4,9; NB]	5,2 [3,8; 22,6]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen im VenR-Arm bei 17 Patienten (45,9 %) und im BR-Arm bei 60 Patienten (57,1 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 22,8 Monate ([95 %-KI]: [4,9; NB]), im BR-Arm waren es 5,2 Monate ([95 %-KI]: [3,8; 22,6]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,73 ([95 %-KI]: [0,42; 1,29]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2835).

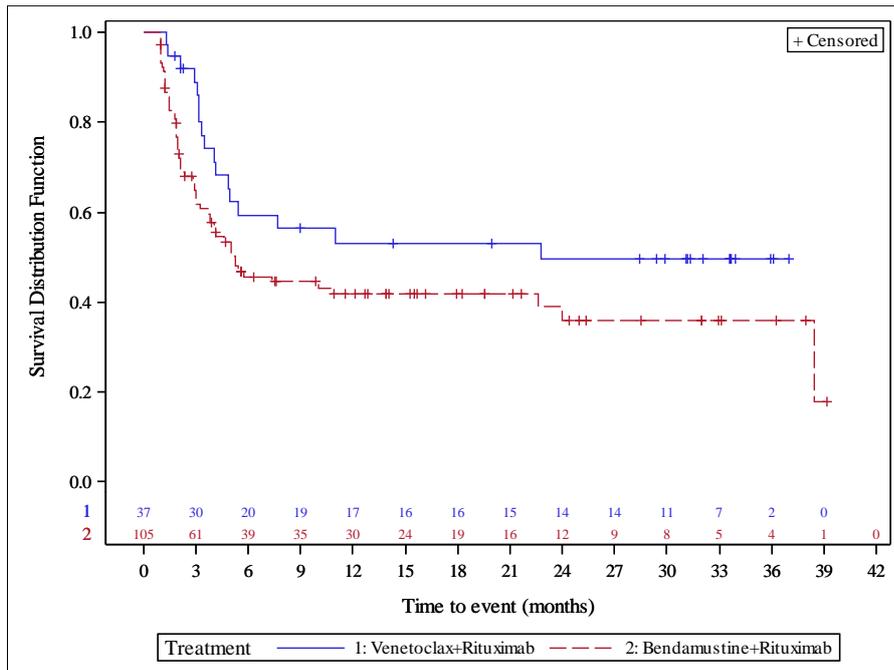


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-98: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	8 (21,6)	14 (13,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,42 [0,58; 3,47] 0,4426
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen im VenR-Arm bei 8 Patienten (21,6 %) und im BR-Arm bei 14 Patienten (13,3 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,42 ([95 %-KI]: [0,58; 3,47]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert 0,4426).

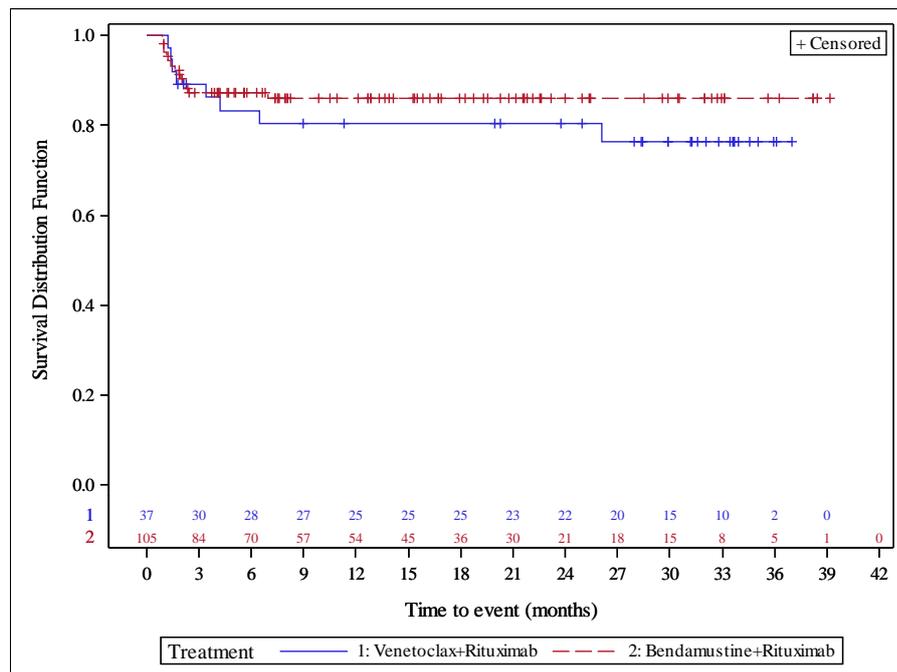


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-99: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (57,4)	117 (66,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,59 [0,40; 0,86] 0,0048
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	14,6 [4,9; NB]	4,9 [3,9; 7,6]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im VenR-Arm bei 39 Patienten (57,4 %) und im BR-Arm bei 117 Patienten (66,1 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 14,6 Monate ([95 %-KI]: [4,9; NB]), im BR-Arm waren es 4,9 Monate ([95 %-KI]: [3,9; 7,6]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,59 ([95 %-KI]: [0,40; 0,86]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0048). Das Risiko einer Verschlechterung des Symptoms Schmerzen war im VenR-Arm um 41 % vermindert.

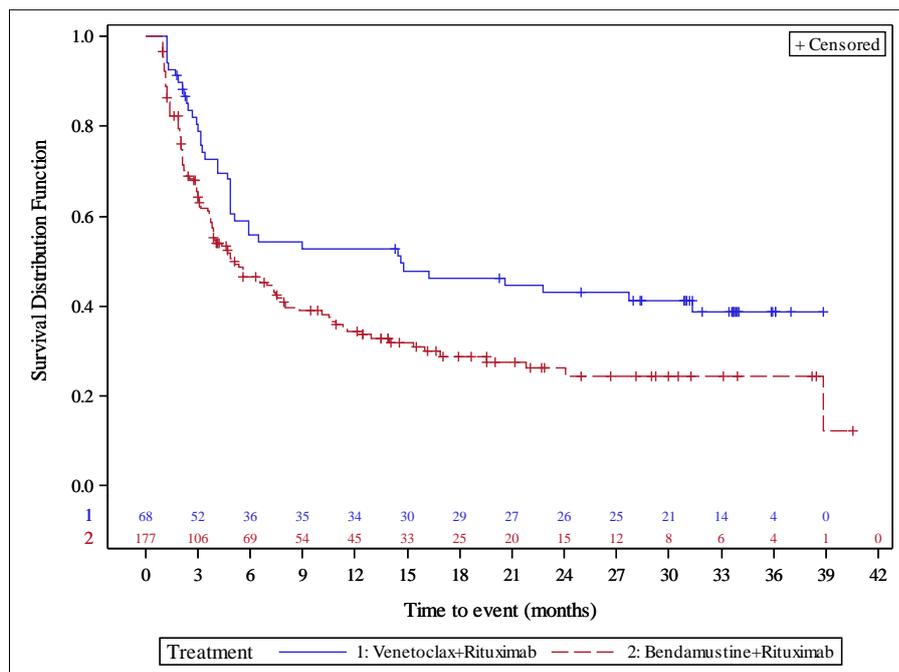


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-100: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	28 (41,2)	61 (34,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,18 [0,75; 1,87] 0,4653
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [2,8; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Schmerzen im VenR-Arm bei 28 Patienten (41,2 %) und im BR-Arm bei 61 Patienten (34,5 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,18 ([95 %-KI]: [0,75; 1,87]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4653).

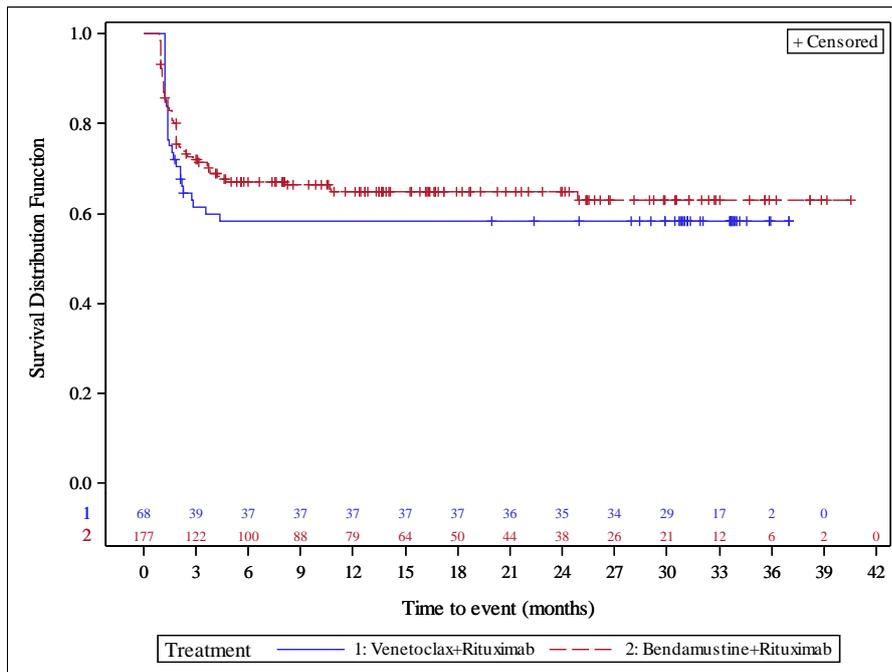


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-101: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	18 (60,0)	41 (66,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,70 [0,39; 1,23] 0,2113
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	13,5 [4,1; NB]	7,4 [3,9; 19,5]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im VenR-Arm bei 18 Patienten (60,0 %) und im BR-Arm bei 41 Patienten (66,1 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 13,5 Monate ([95 %-KI]: [4,1; NB]), im BR-Arm waren es 7,4 Monate ([95 %-KI]: [3,9; 19,5]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,70 ([95 %-KI]: [0,39; 1,23]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2113).

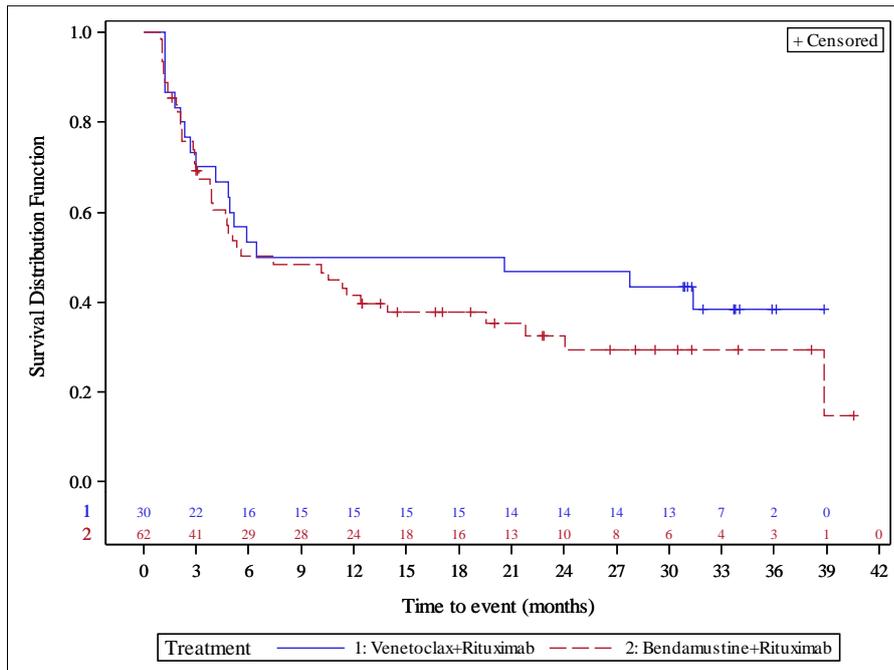


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-102: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	9 (30,0)	20 (32,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,86 [0,39; 1,92] 0,7133
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Schmerzen im VenR-Arm bei 9 Patienten (30 %) und im BR-Arm bei 20 Patienten (32,3 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,86 ([95 %-KI]: [0,39; 1,92]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7133).

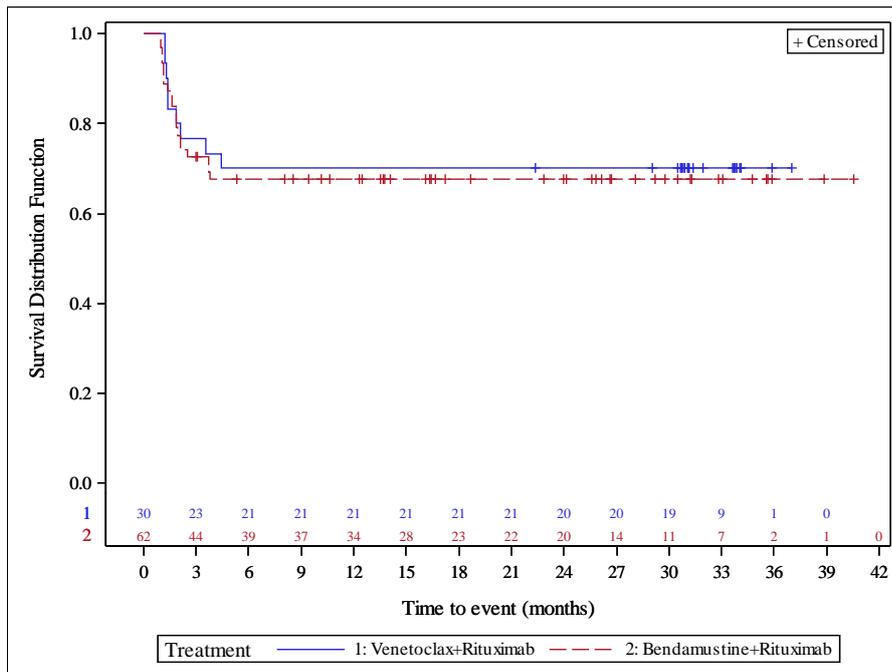


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-103: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	20 (54,1)	71 (67,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,41 [0,23; 0,71] 0,0011
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	14,6 [4,9; NB]	3,9 [3,0; 7,4]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im VenR-Arm bei 20 Patienten (54,1 %) und im BR-Arm bei 71 Patienten (67,6 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 14,6 Monate ([95 %-KI]: [4,9; NB]), im BR-Arm waren es 3,9 Monate ([95 %-KI]: [3,0; 7,4]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,41 ([95 %-KI]: [0,23; 0,71]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0011). Das Risiko einer Verschlechterung des Symptoms Schmerzen war im VenR-Arm um 59 % vermindert.

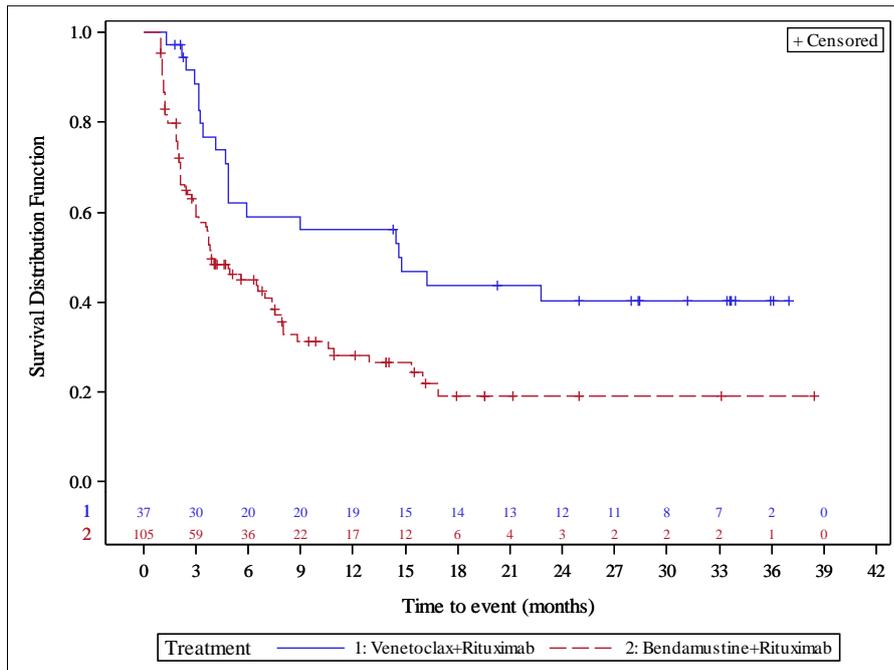


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-104: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)		
Anzahl Ereignisse n (%)	18 (48,6)	38 (36,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,44 [0,80; 2,60] 0,2141
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [1,6; NB]	NB [24,9; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Schmerzen im VenR-Arm bei 18 Patienten (48,6 %) und im BR-Arm bei 38 Patienten (36,2 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,44 ([95 %-KI]: [0,80; 2,60]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2141).

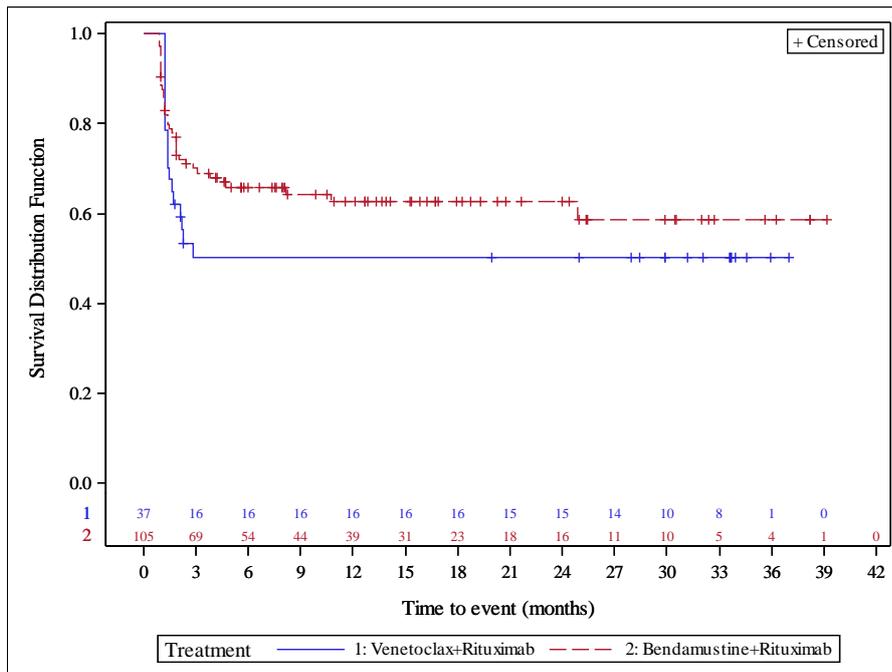


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-105: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	29 (42,6)	74 (41,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,86 [0,56; 1,34] 0,5155
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [20,6; NB]	32,0 [18,8; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Atemlosigkeit im VenR-Arm bei 29 Patienten (42,6 %) und im BR-Arm bei 74 Patienten (41,8 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde lediglich im BR-Arm erreicht und betrug 32 Monate ([95 %-KI]: [18,8; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,86 ([95 %-KI]: [0,56; 1,34]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5155).

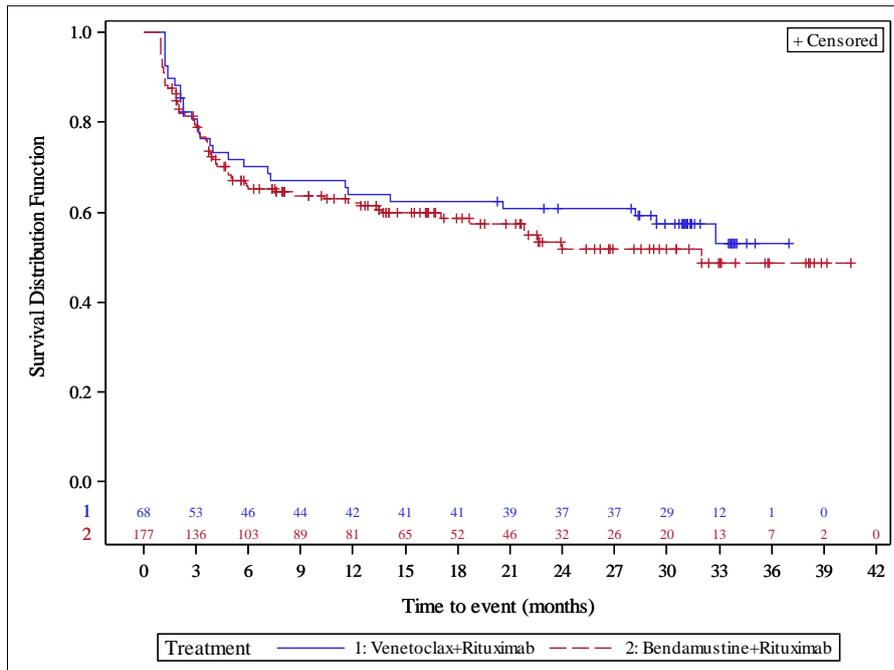


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-106: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	22 (32,4)	79 (44,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,63 [0,39; 1,02] 0,0584
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [7,0; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Atemlosigkeit im VenR-Arm bei 22 Patienten (32,4 %) und im BR-Arm bei 79 Patienten (44,6 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,63 ([95 %-KI]: [0,39; 1,02]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0584).

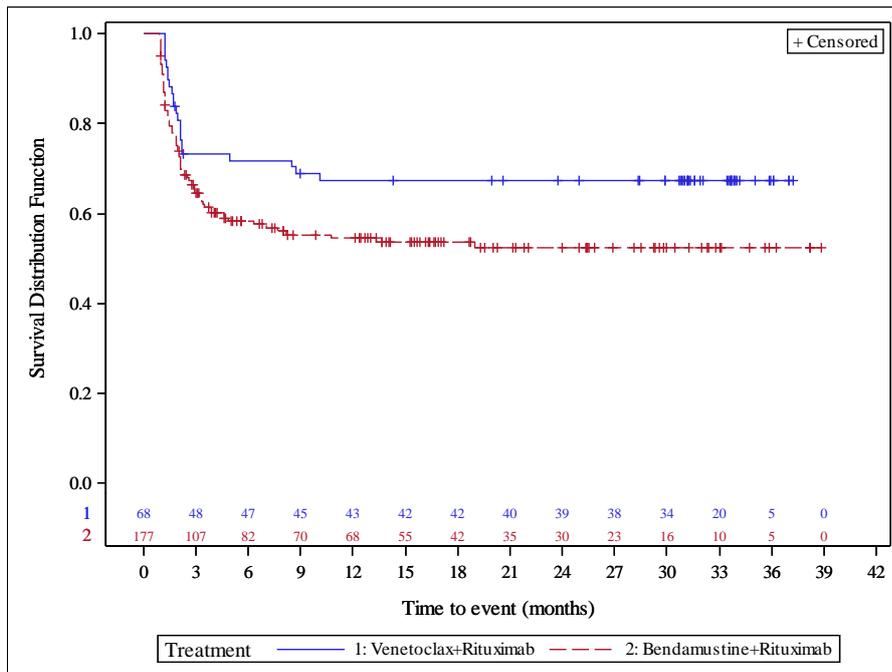


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-107: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	11 (36,7)	28 (45,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,57 [0,28; 1,18] 0,1259
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [20,6; NB]	NB [11,7; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Atemlosigkeit im VenR-Arm bei 11 Patienten (36,7 %) und im BR-Arm bei 28 Patienten (45,2 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,57 ([95 %-KI]: [0,28; 1,18]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1259).

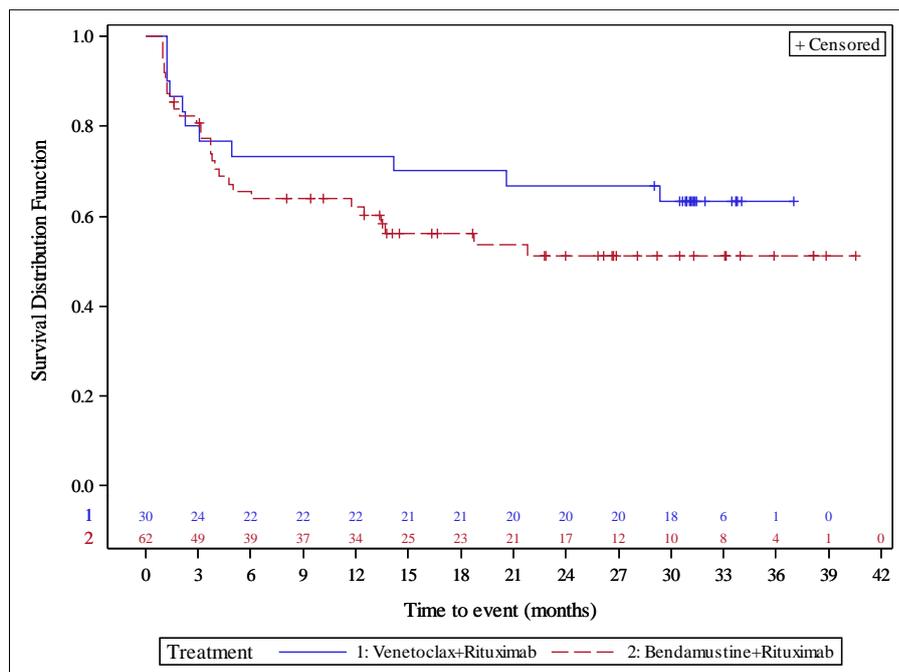


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-108: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	10 (33,3)	29 (46,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,63 [0,31; 1,32] 0,2170
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [8,7; NB]	NB [2,9; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Atemlosigkeit im VenR-Arm bei 10 Patienten (33,3 %) und im BR-Arm bei 29 Patienten (46,8 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,63 ([95 %-KI]: [0,31; 1,32]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2170).

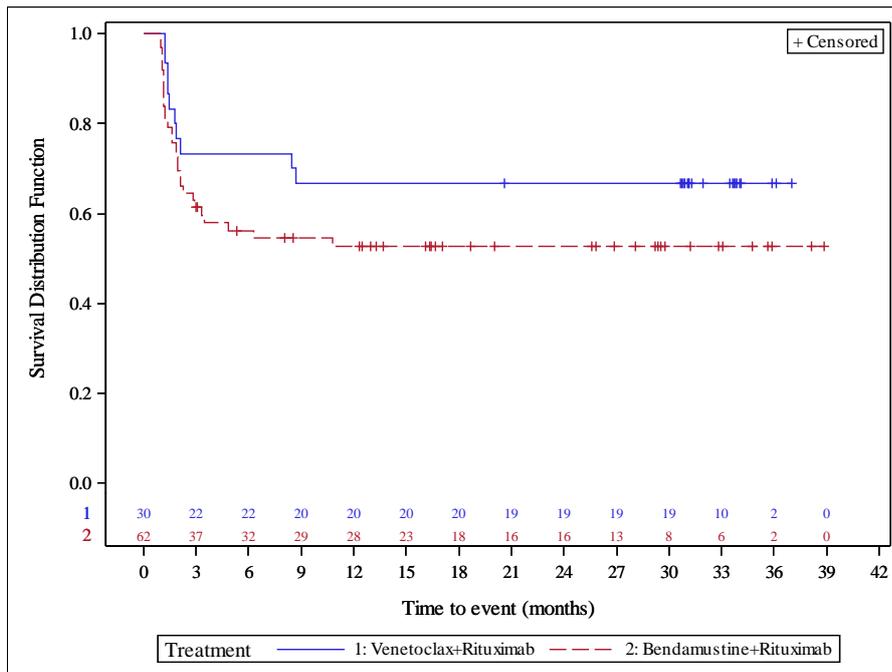


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-109: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	18 (48,6)	43 (41,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,11 [0,62; 1,99] 0,7251
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	32,8 [7,1; NB]	24,0 [17,1; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Atemlosigkeit im VenR-Arm bei 18 Patienten (48,6 %) und im BR-Arm bei 43 Patienten (41,0 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 32,8 Monate ([95 %-KI]: [7,1; NB]), im BR-Arm waren es 24 Monate ([95 %-KI]: [17,1; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,11 ([95 %-KI]: [0,62; 1,99]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7251).

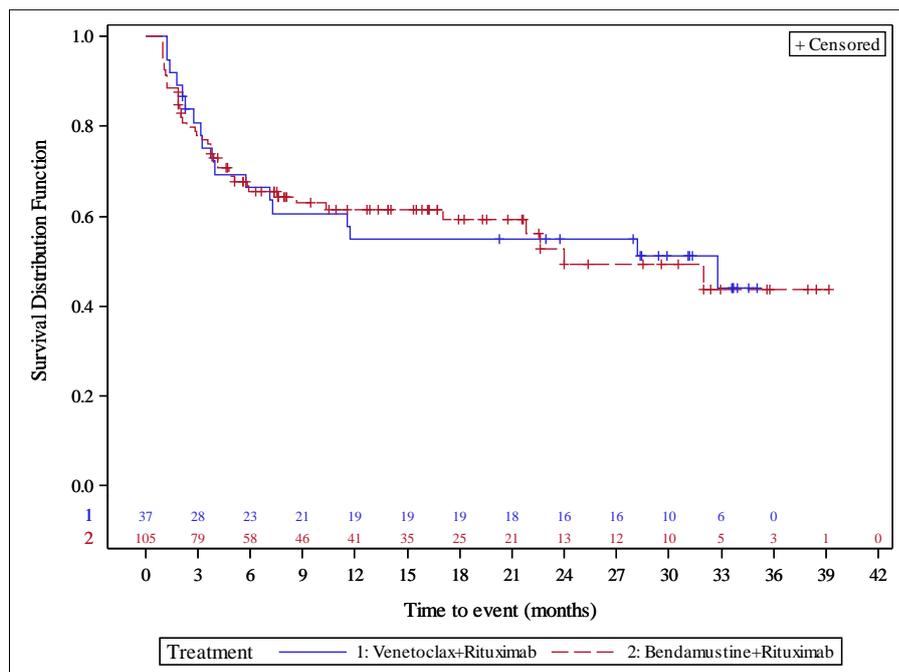


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-110: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	12 (32,4)	48 (45,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,60 [0,31; 1,15] 0,1166
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	19,0 [4,6; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Atemlosigkeit im VenR-Arm bei 12 Patienten (32,4 %) und im BR-Arm bei 48 Patienten (45,7 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde lediglich im BR-Arm erreicht und betrug 19 Monate ([95 %-KI]: [4,6; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,60 ([95 %-KI]: [0,31; 1,15]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1166).

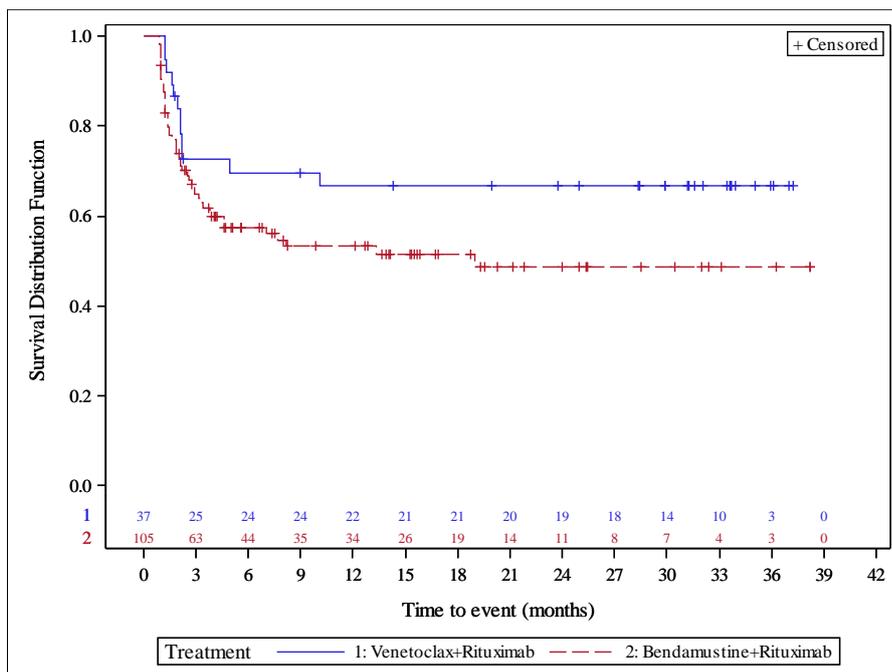


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-111: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	32 (47,1)	97 (54,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,62 [0,41; 0,93] 0,0190
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	31,7 [16,2; NB]	6,5 [4,7; 20,0]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit im VenR-Arm bei 32 Patienten (47,1 %) und im BR-Arm bei 97 Patienten (54,8 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 31,7 Monate ([95 %-KI]: [16,2; NB]), im BR-Arm waren es 6,5 Monate ([95 %-KI]: [4,7; 20,0]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,62 ([95 %-KI]: [0,41; 0,93]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0190). Das Risiko einer Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit war im VenR-Arm um 38 % vermindert.

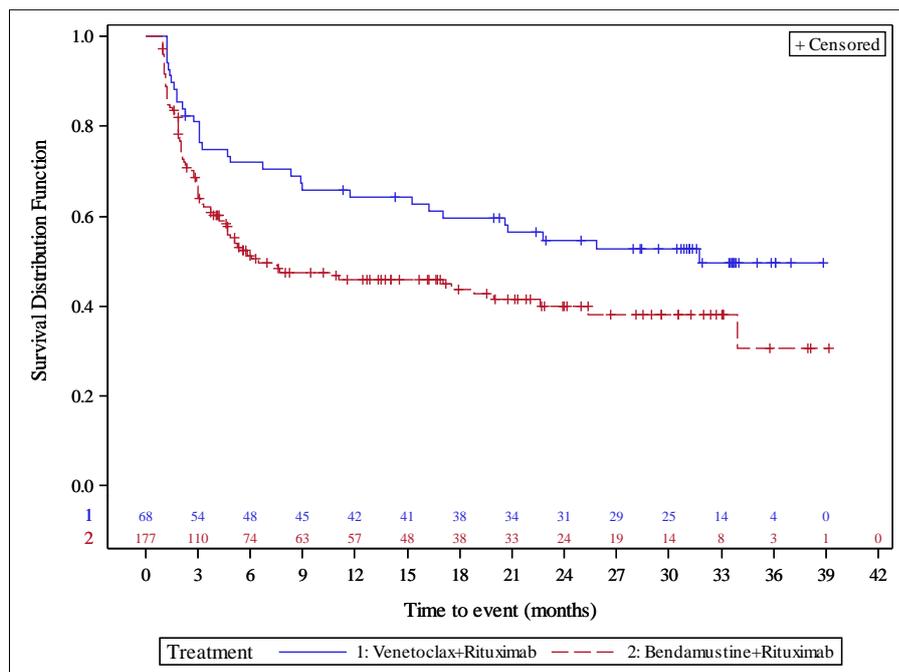


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-112: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	33 (48,5)	75 (42,4)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,17 [0,76; 1,79] 0,4718
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	20,0 [5,5; NB]	34,8 [11,2; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Schlaflosigkeit im VenR-Arm bei 33 Patienten (48,5 %) und im BR-Arm bei 75 Patienten (42,4 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 20 Monate ([95 %-KI]: [5,5; NB]), im BR-Arm waren es 34,8 Monate ([95 %-KI]: [11,2; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,17 ([95 %-KI]: [0,76; 1,79]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4718).

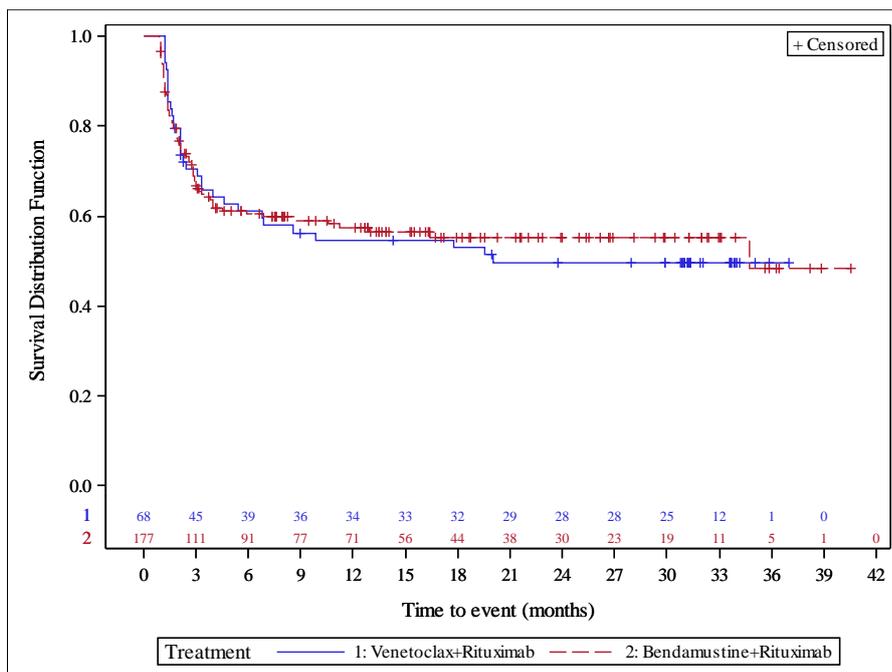


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-113: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	14 (46,7)	37 (59,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,56 [0,30; 1,06] 0,0694
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [8,3; NB]	5,8 [3,4; 33,9]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit im VenR-Arm bei 14 Patienten (46,7 %) und im BR-Arm bei 37 Patienten (59,7 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde lediglich im BR-Arm erreicht und betrug 5,8 Monate ([95 %-KI]: [3,4; 33,9]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,56 ([95 %-KI]: [0,30; 1,06]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0694).

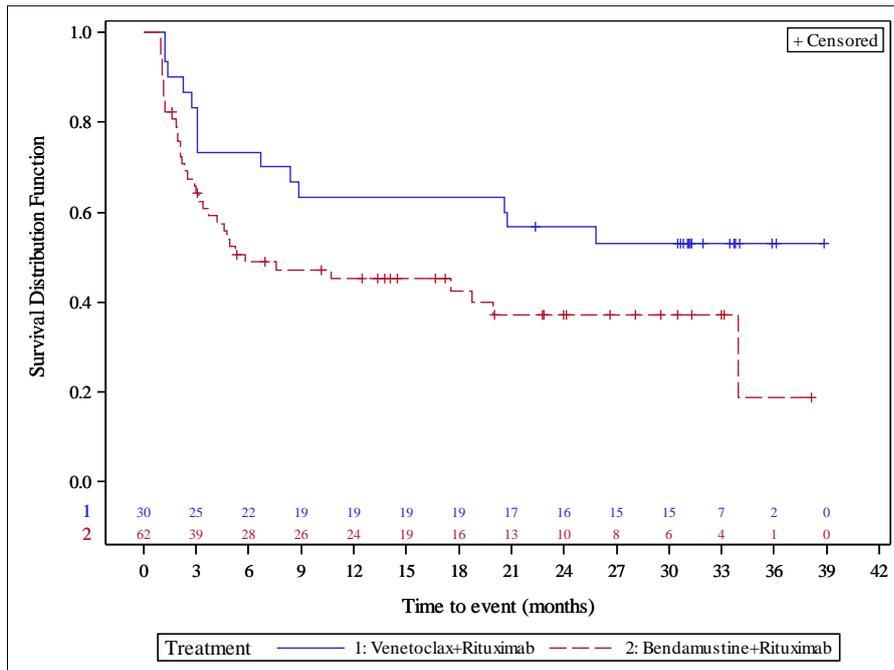


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-114: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	13 (43,3)	29 (46,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,81 [0,41; 1,62] 0,5576
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [5,5; NB]	34,8 [3,7; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Schlaflosigkeit im VenR-Arm bei 13 Patienten (43,3 %) und im BR-Arm bei 29 Patienten (46,8 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde lediglich im BR-Arm erreicht und betrug 34,8 Monate ([95 %-KI]: [3,7; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,81 ([95 %-KI]: [0,41; 1,62]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5576).

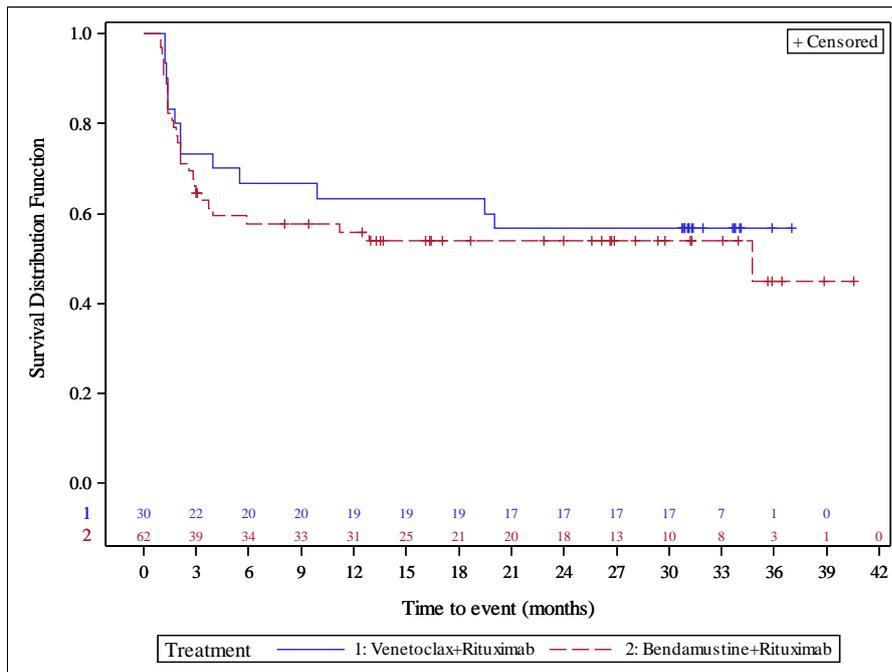


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-115: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	17 (45,9)	56 (53,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,65 [0,36; 1,15] 0,1333
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	31,7 [11,7; NB]	6,5 [3,9; 25,4]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit im VenR-Arm bei 17 Patienten (45,9 %) und im BR-Arm bei 56 Patienten (53,3 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 31,7 Monate ([95 %-KI]: [11,7; NB]), im BR-Arm waren es 6,5 Monate ([95 %-KI]: [3,9; 25,4]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,65 ([95 %-KI]: [0,36; 1,15]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1333).

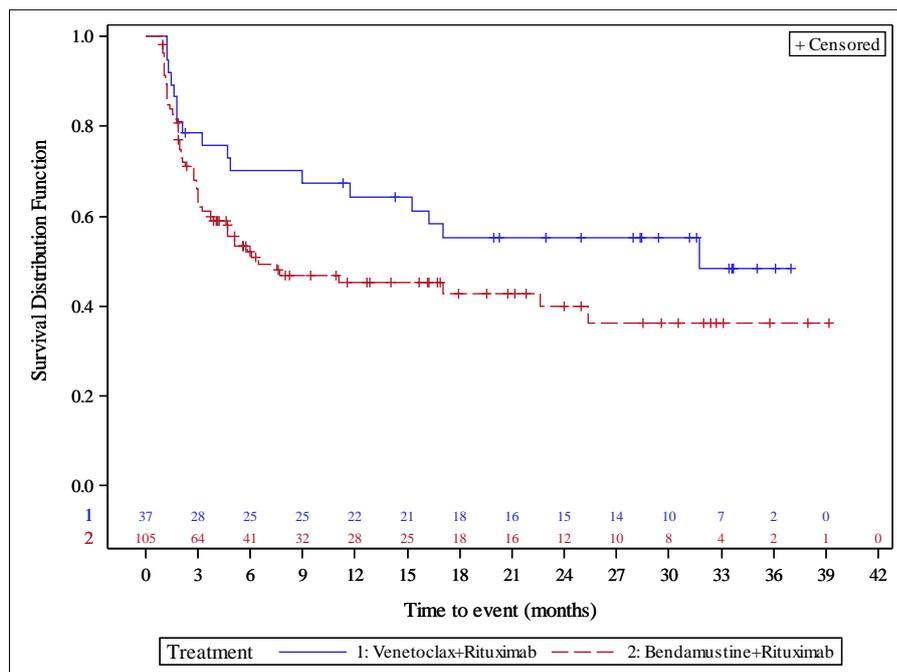


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-116: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	19 (51,4)	42 (40,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,49 [0,83; 2,69] 0,1815
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	8,6 [3,1; NB]	NB [8,7; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Schlaflosigkeit im VenR-Arm bei 19 Patienten (51,4 %) und im BR-Arm bei 42 Patienten (40,0 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde lediglich im VenR-Arm erreicht und betrug 8,6 Monate ([95 %-KI]: [3,1; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,49 ([95 %-KI]: [0,83; 2,69]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1815).

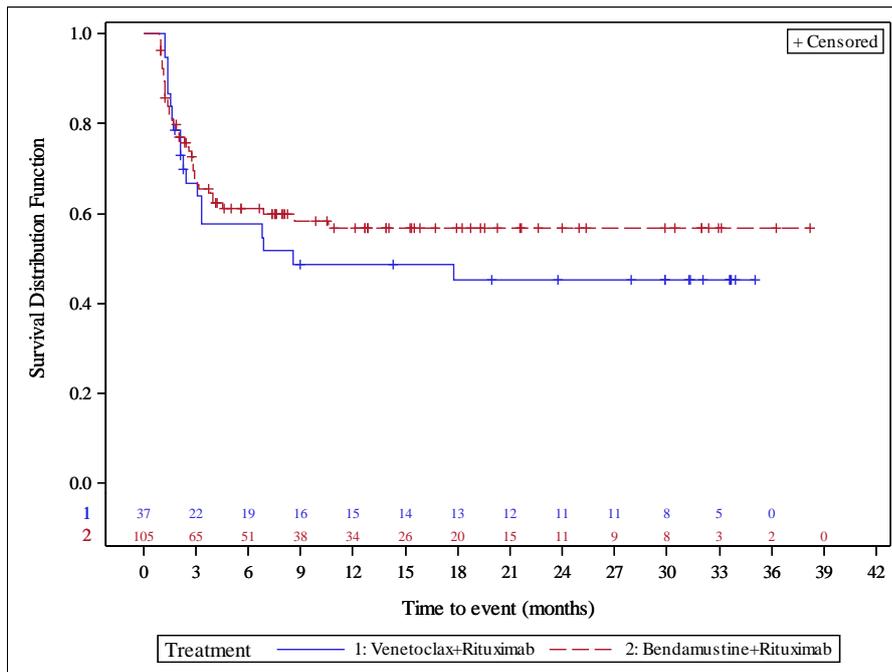


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-117: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (57,4)	83 (46,9)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,92 [0,62; 1,37] 0,6930
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	22,5 [10,2; 36,1]	21,8 [7,5; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Appetitlosigkeit im VenR-Arm bei 39 Patienten (57,4 %) und im BR-Arm bei 83 Patienten (46,9 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 22,5 Monate ([95 %-KI]: [10,2; 36,1]), im BR-Arm waren es 21,8 Monate ([95 %-KI]: [7,5; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,92 ([95 %-KI]: [0,62; 1,37]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,6930).

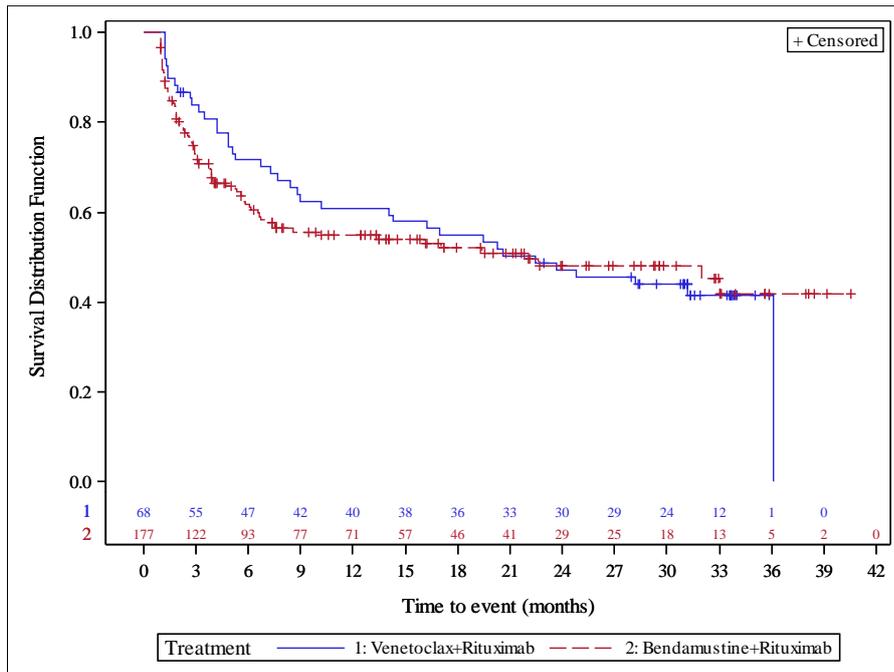


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-118: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	12 (17,6)	46 (26,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,61 [0,32; 1,16] 0,1233	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Appetitlosigkeit im VenR-Arm bei 12 Patienten (17,6 %) und im BR-Arm bei 46 Patienten (26,0 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,61 ([95 %-KI]: [0,32; 1,16]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1233).

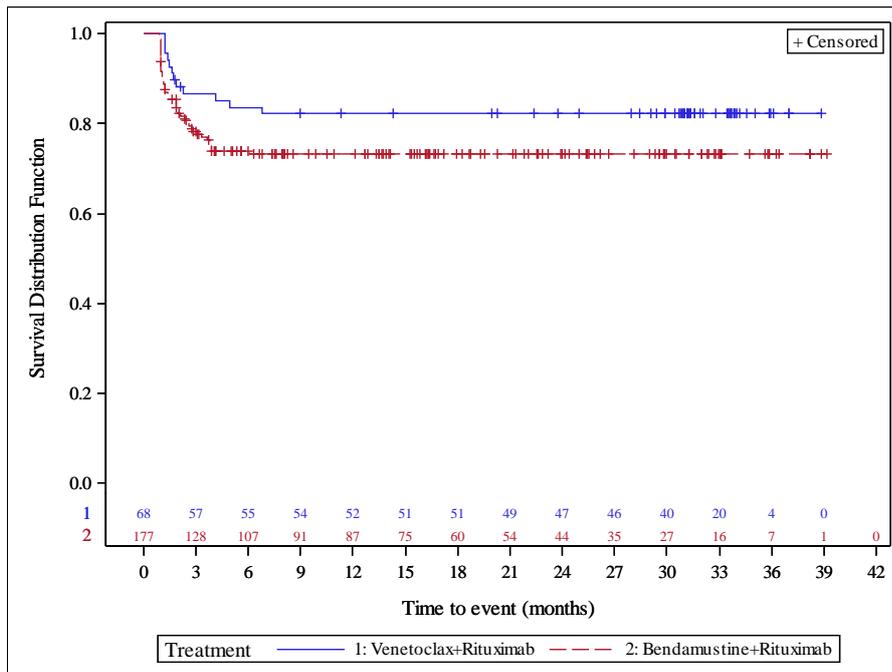


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-119: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (53,3)	29 (46,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,78 [0,41; 1,48] 0,4419
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	28,0 [14,1; NB]	33,0 [6,5; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Appetitlosigkeit im VenR-Arm bei 16 Patienten (53,3 %) und im BR-Arm bei 29 Patienten (46,8 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 28 Monate ([95 %-KI]: [14,1; NB]), im BR-Arm waren es 33,0 Monate ([95 %-KI]: [6,5; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,78 ([95 %-KI]: [0,41; 1,48]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4419).

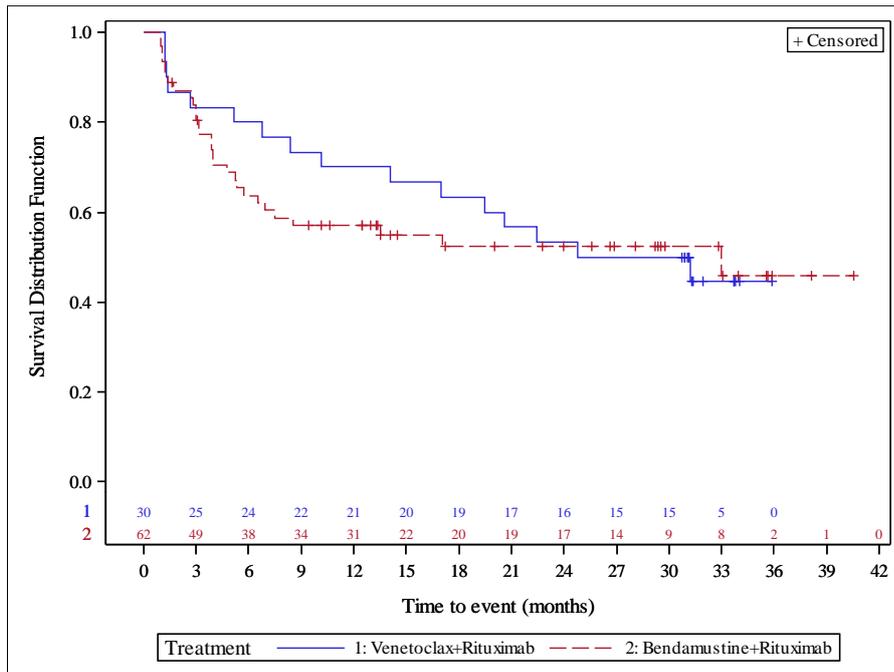


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-120: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	3 (10,0)	25 (40,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,19 [0,06; 0,64] 0,0024
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [3,9; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Appetitlosigkeit im VenR-Arm bei 3 Patienten (10,0 %) und im BR-Arm bei 25 Patienten (40,3 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,19 ([95 %-KI]: [0,06; 0,64]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von VenR (p-Wert: 0,0024). Die Chancen einer Verbesserung des Symptoms Appetitlosigkeit war im VenR-Arm um 81 % vermindert.

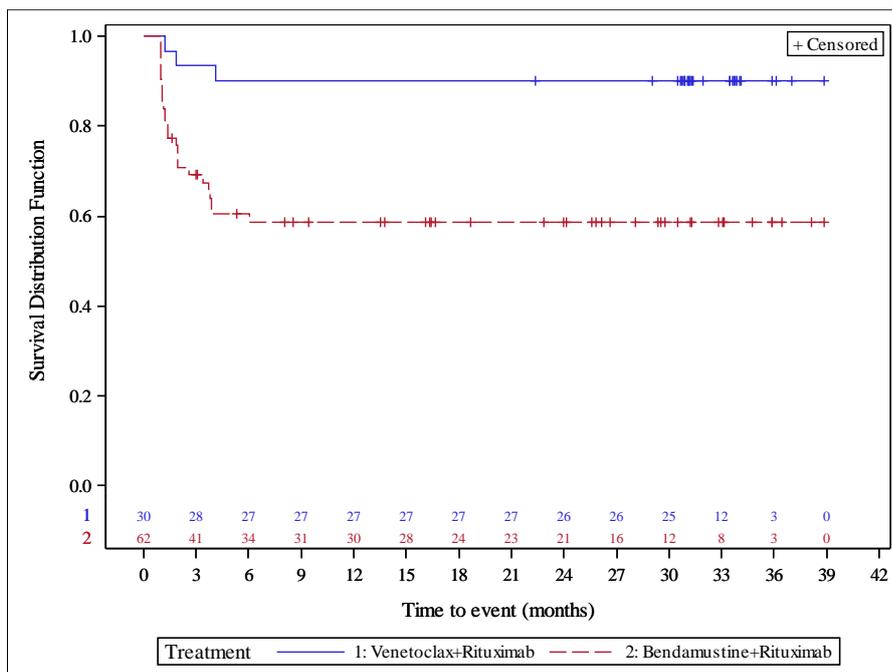


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-121: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	23 (62,2)	50 (47,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,06 [0,63; 1,79] 0,8235
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	14,3 [5,3; 36,1]	21,8 [5,8; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Appetitlosigkeit im VenR-Arm bei 23 Patienten (62,2 %) und im BR-Arm bei 50 Patienten (47,6 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 14,3 Monate ([95 %-KI]: [5,3; 36,1]), im BR-Arm waren es 21,8 Monate ([95 %-KI]: [5,8; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,06 ([95 %-KI]: [0,63; 1,79]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,8235).

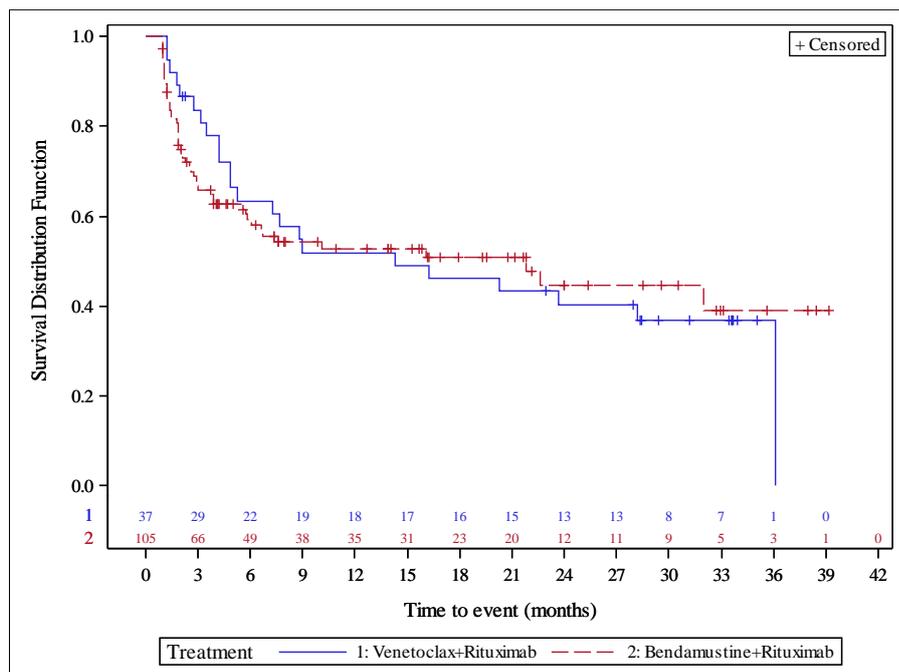


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-122: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)		
Anzahl Ereignisse n (%)	9 (24,3)	20 (19,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,23 [0,55; 2,72] 0,6149
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Appetitlosigkeit im VenR-Arm bei 9 Patienten (24,3 %) und im BR-Arm bei 20 Patienten (19,0 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,23 ([95 %-KI]: [0,55; 2,72]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,6149).

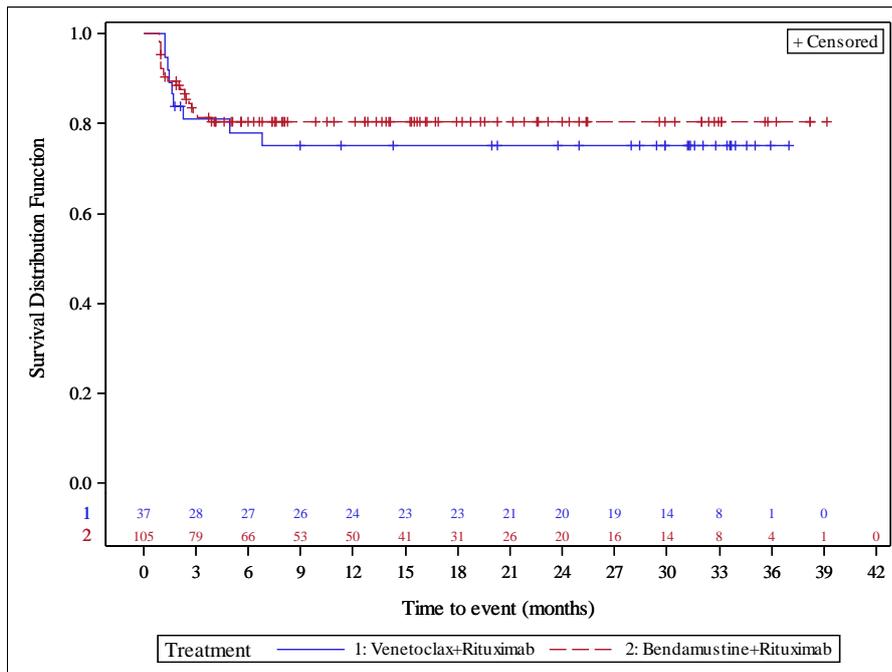


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-123: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	36 (52,9)	98 (55,4)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,69 [0,46; 1,03] 0,0651
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	20,1 [9,0; NB]	6,5 [4,8; 20,8]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Verstopfung im VenR-Arm bei 36 Patienten (52,9 %) und im BR-Arm bei 98 Patienten (55,4 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 20,1 Monate ([95 %-KI]: [9,0; NB]), im BR-Arm waren es 6,5 Monate ([95 %-KI]: [4,8; 20,8]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,69 ([95 %-KI]: [0,46; 1,03]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0651).

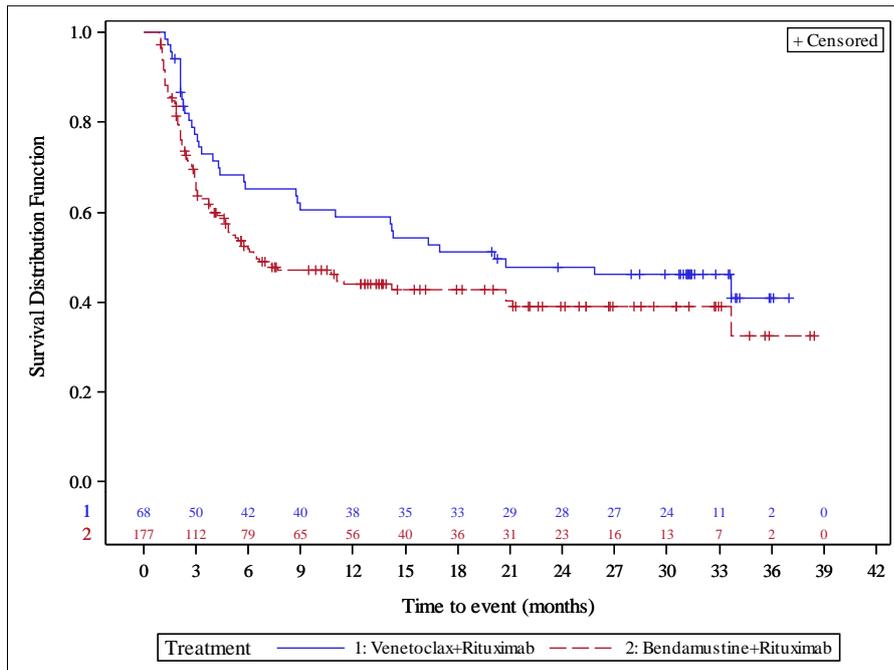


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-124: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	14 (20,6)	31 (17,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,09 [0,57; 2,07] 0,7986
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Verstopfung im VenR-Arm bei 14 Patienten (20,6 %) und im BR-Arm bei 31 Patienten (17,5 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,09 ([95 %-KI]: [0,57; 2,07]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7986).

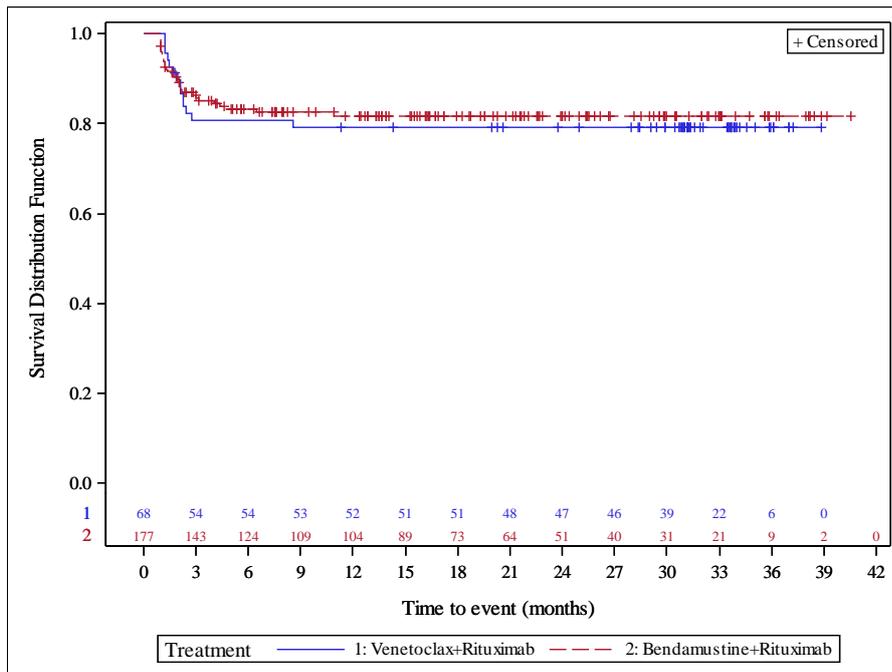


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-125: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	19 (63,3)	32 (51,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,11 [0,62; 1,97] 0,7315
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	15,3 [3,3; NB]	20,8 [4,9; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Verstopfung im VenR-Arm bei 19 Patienten (63,3 %) und im BR-Arm bei 32 Patienten (51,6 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 15,3 Monate ([95 %-KI]: [3,3; NB]), im BR-Arm waren es 20,8 Monate ([95 %-KI]: [4,9; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,11 ([95 %-KI]: [0,62; 1,97]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7315).

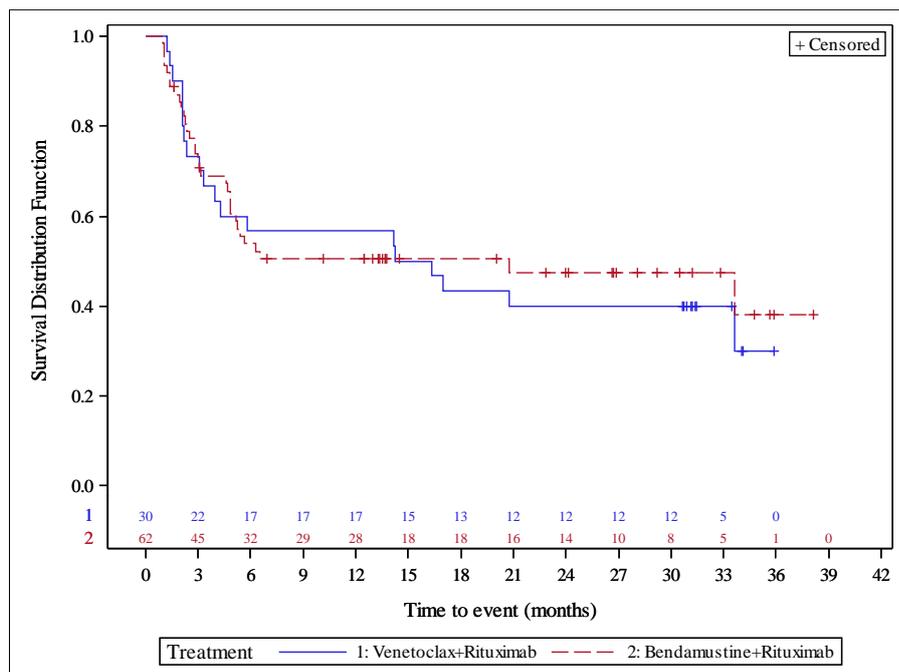


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-126: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	3 (10,0)	16 (25,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,32 [0,09; 1,12] 0,0601
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Verstopfung im VenR-Arm bei 3 Patienten (10 %) und im BR-Arm bei 16 Patienten (25,8 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,32 ([95 %-KI]: [0,09; 1,12]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0601).

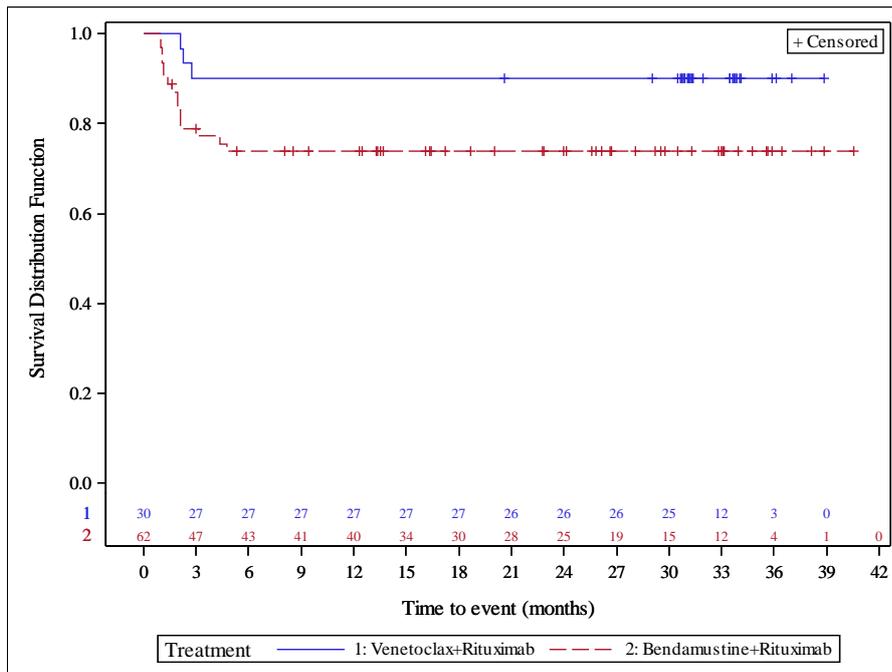


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-127: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (43,2)	61 (58,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,41 [0,22; 0,76] 0,0037
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [9,0; NB]	6,0 [3,0; 11,5]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Verstopfung im VenR-Arm bei 16 Patienten (43,2 %) und im BR-Arm bei 61 Patienten (58,1 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde lediglich im BR-Arm erreicht und betrug 6,0 Monate ([95 %-KI]: [3,0; 11,5]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,41 ([95 %-KI]: [0,22; 0,76]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0037). Das Risiko einer Verschlechterung des Symptoms Verstopfung war im VenR-Arm um 59 % vermindert.

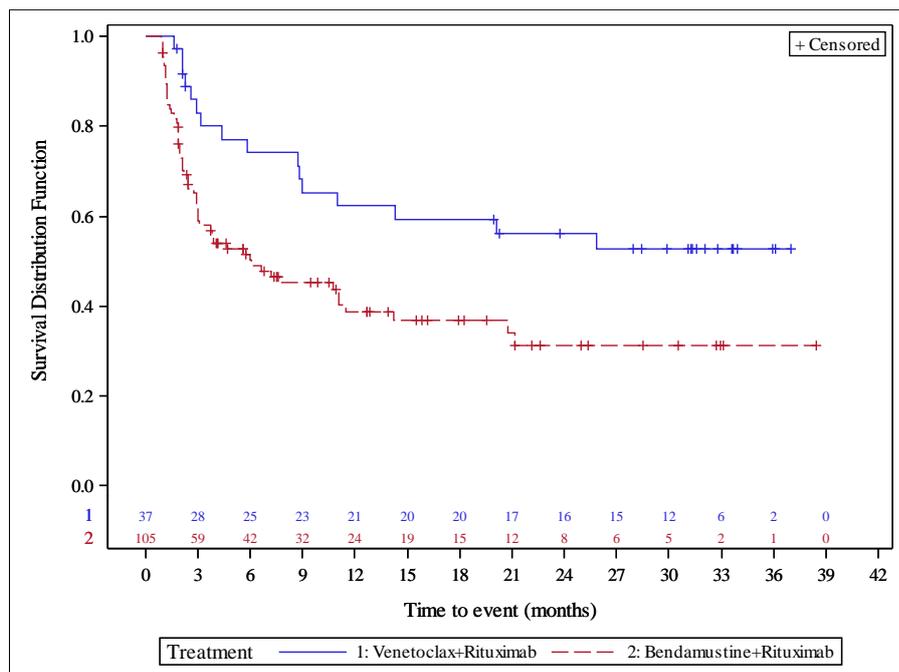


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-128: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	11 (29,7)	15 (14,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		2,08 [0,91; 4,72] 0,0754
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Verstopfung im VenR-Arm bei 11 Patienten (29,7 %) und im BR-Arm bei 15 Patienten (14,3 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 2,08 ([95 %-KI]: [0,91; 4,72]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0754).

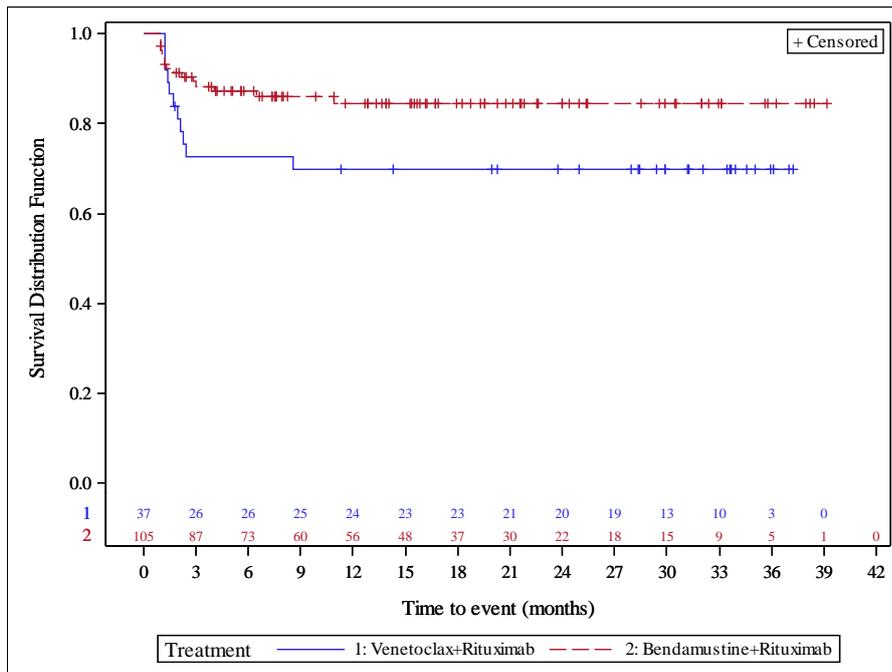


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-129: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)		
Anzahl Ereignisse n (%)	49 (72,1)	75 (42,4)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		2,15 [1,47; 3,12] < 0,0001
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	6,7 [3,1; 14,2]	32,3 [14,2; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Diarrhö im VenR-Arm bei 49 Patienten (72,1 %) und im BR-Arm bei 75 Patienten (42,4 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 6,7 Monate ([95 %-KI]: [3,1; 14,2]), im BR-Arm waren es 32,3 Monate ([95 %-KI]: [14,2; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 2,15 ([95 %-KI]: [1,47; 3,12]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von VenR (< 0,0001). Das Risiko einer Verschlechterung des Symptoms Diarrhö war im VenR-Arm um 115 % erhöht.

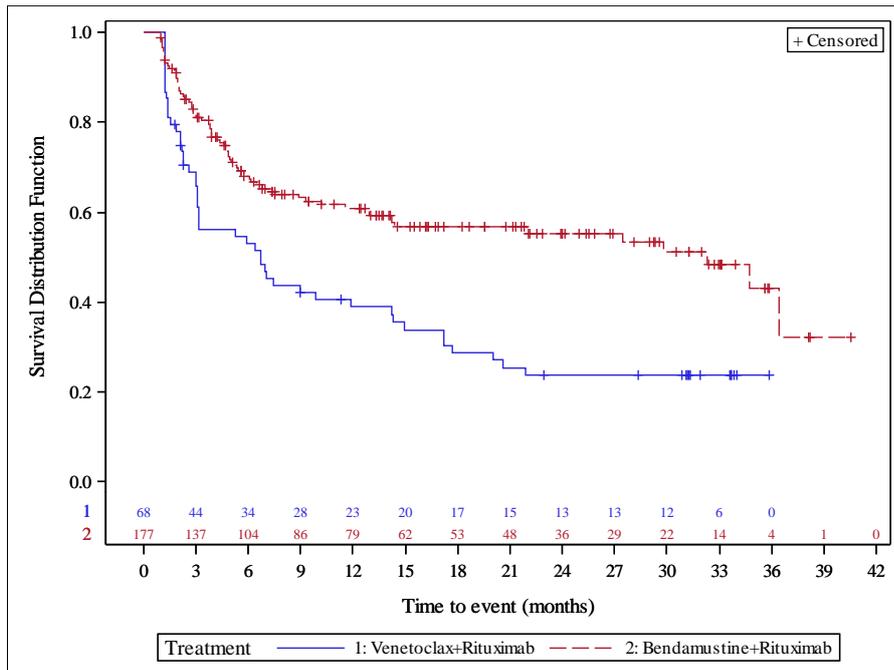


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-130: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)		
Anzahl Ereignisse n (%)	14 (20,6)	40 (22,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,72 [0,39; 1,36] 0,3118
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Diarrhö im VenR-Arm bei 14 Patienten (20,6 %) und im BR-Arm bei 40 Patienten (22,6 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,72 ([95 %-KI]: [0,39; 1,36]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3118).

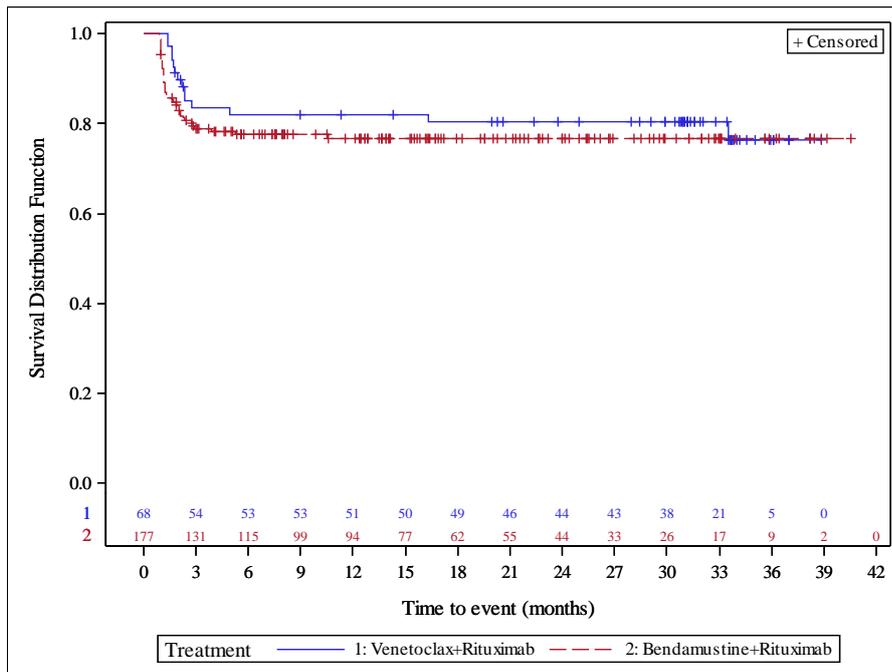


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-131: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)		
Anzahl Ereignisse n (%)	24 (80,0)	22 (35,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		3,32 [1,82; 6,08] < 0,0001
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	4,6 [3,0; 17,2]	34,8 [29,8; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Diarrhö im VenR-Arm bei 24 Patienten (80,0 %) und im BR-Arm bei 22 Patienten (35,5 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 4,6 Monate ([95 %-KI]: [3,0; 17,2]), im BR-Arm waren es 34,8 Monate ([95 %-KI]: [29,8; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 3,32 ([95 %-KI]: [1,82; 6,08]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko einer Verschlechterung des Symptoms Diarrhö war im VenR-Arm um 232 % erhöht.

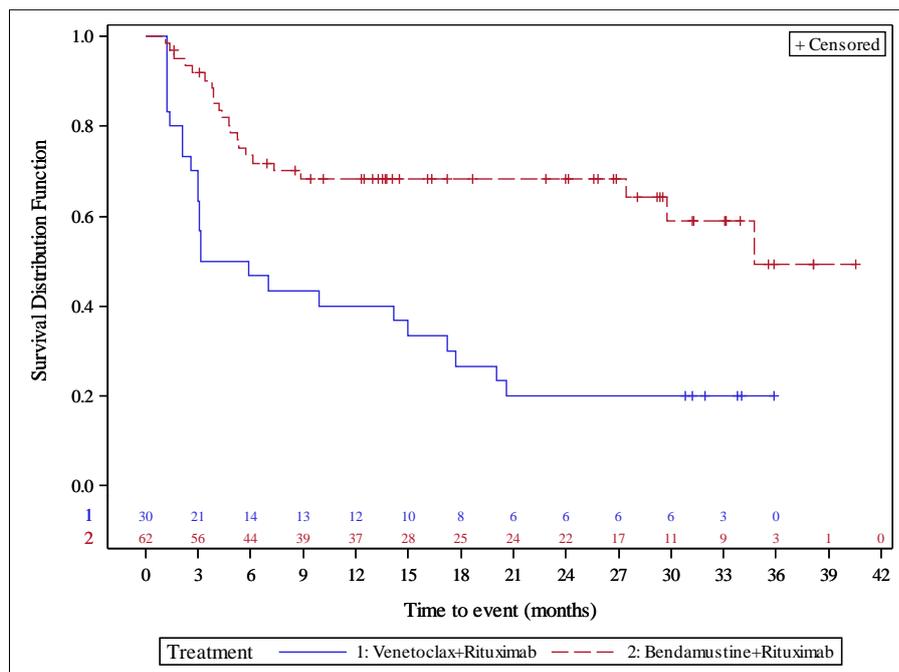


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-132: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)		
Anzahl Ereignisse n (%)	4 (13,3)	18 (29,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,28 [0,08; 0,95] 0,0291
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Diarrhö im VenR-Arm bei 4 Patienten (13,3 %) und im BR-Arm bei 18 Patienten (29,0 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,28 ([95 %-KI]: [0,08; 0,95]); der Vergleich der Behandlungsgruppen statistisch signifikant zuungunsten von VenR (p-Wert: 0,0291). Die Chancen einer Verbesserung des Symptoms Diarrhö war im VenR-Arm um 72 % vermindert.

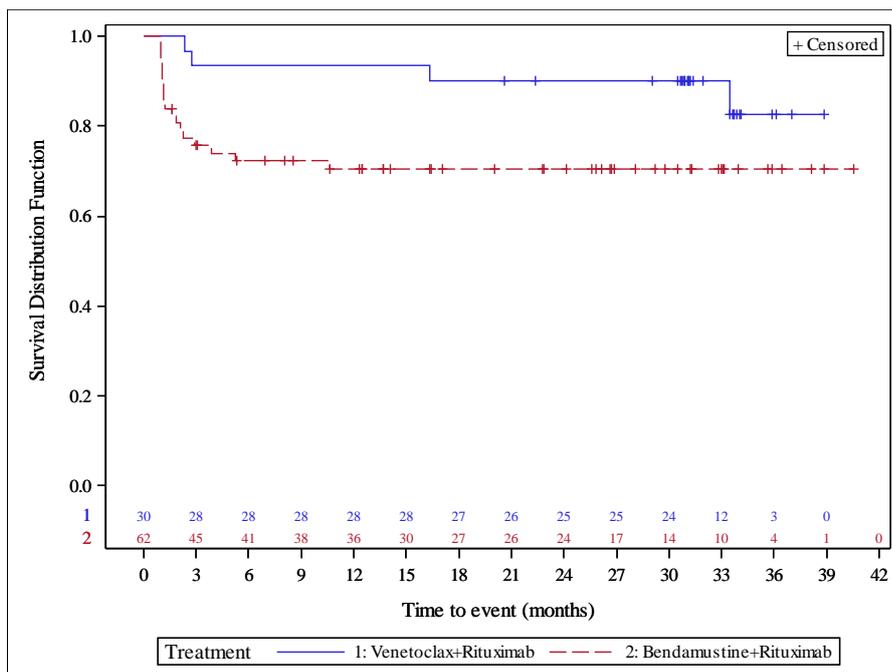


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-133: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)		
Anzahl Ereignisse n (%)	24 (64,9)	48 (45,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,40 [0,84; 2,34] 0,1924
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	6,9 [3,2; 17,2]	14,2 [7,6; 36,4]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Diarrhö im VenR-Arm bei 24 Patienten (64,9 %) und im BR-Arm bei 48 Patienten (45,7 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 6,9 Monate ([95 %-KI]: [3,2; 17,2]), im BR-Arm waren es 14,2 Monate ([95 %-KI]: [7,6; 36,4]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,40 ([95 %-KI]: [0,84; 2,34]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1924).

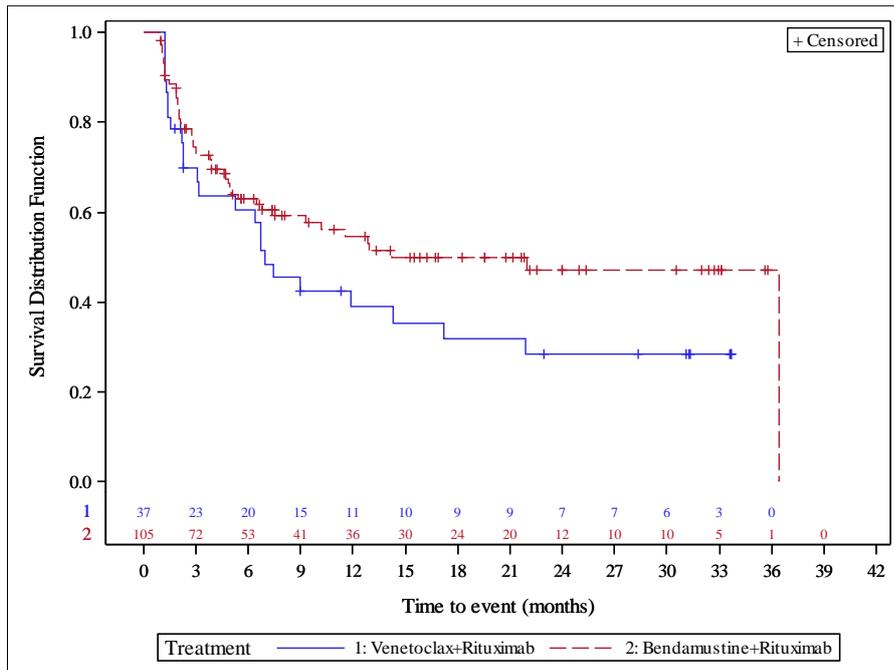


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-134: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)		
Anzahl Ereignisse n (%)	10 (27,0)	19 (18,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,46 [0,66; 3,21] 0,3458
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Diarrhö im VenR-Arm bei 10 Patienten (27 %) und im BR-Arm bei 19 Patienten (18,1 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,46 ([95 %-KI]: [0,66; 3,21]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3458).

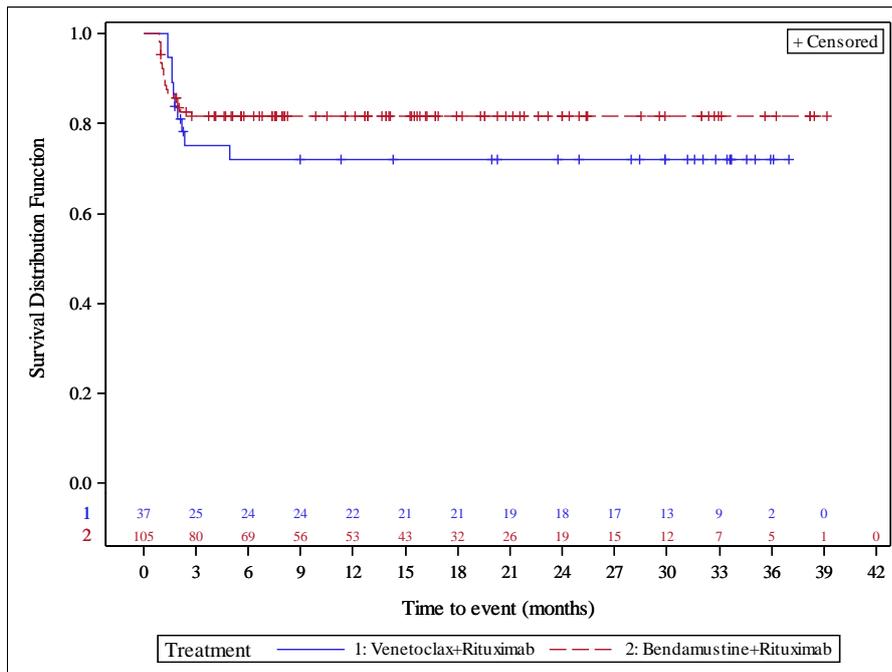


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-135: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (38,2)	63 (35,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,85 [0,53; 1,35] 0,4769
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [22,8; NB]	NB [24,0; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Finanzielle Belastung im VenR-Arm bei 26 Patienten (38,2 %) und im BR-Arm bei 63 Patienten (35,6 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,85 ([95 %-KI]: [0,53; 1,35]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4769).

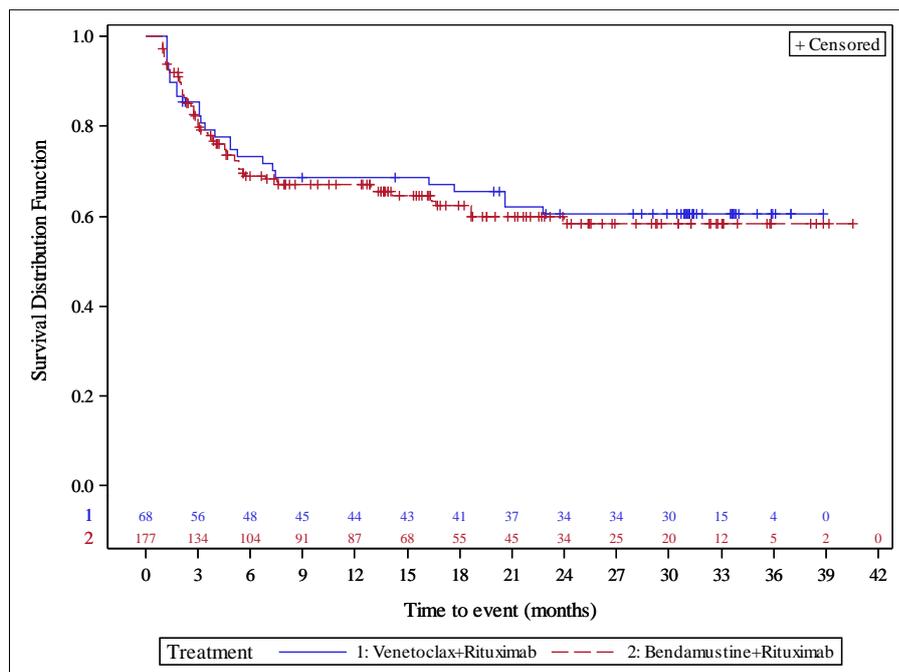


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-136: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	12 (17,6)	42 (23,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,64 [0,34; 1,23] 0,1757	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Finanzielle Belastung im VenR-Arm bei 12 Patienten (17,6 %) und im BR-Arm bei 42 Patienten (23,7 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,64 ([95 %-KI]: [0,34; 1,23]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1757).

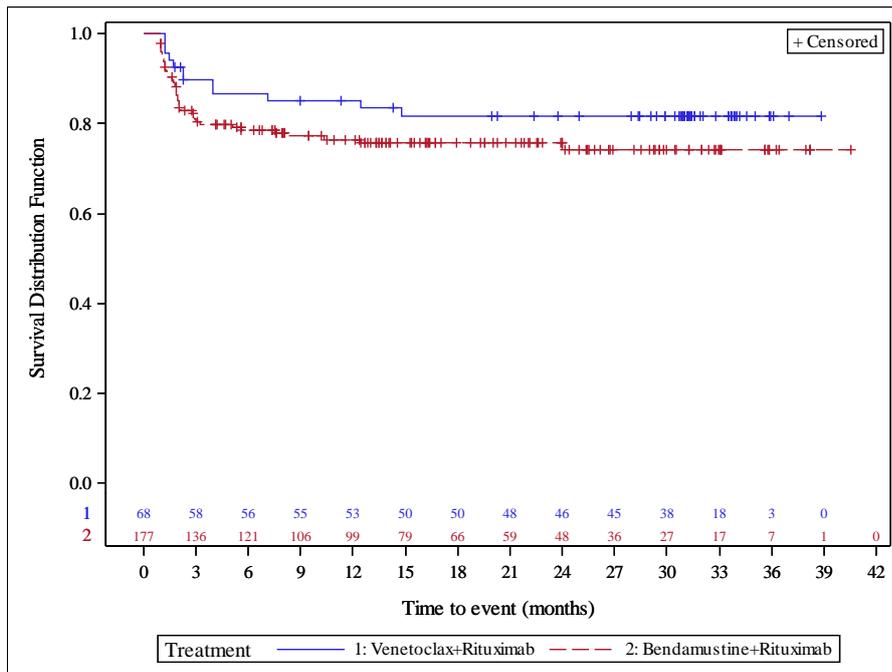


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-137: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	9 (30,0)	19 (30,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,80 [0,36; 1,80] 0,5900
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Finanzielle Belastung im VenR-Arm bei 9 Patienten (30,0 %) und im BR-Arm bei 19 Patienten (30,6 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,80 ([95 %-KI]: [0,36; 1,80]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5900).

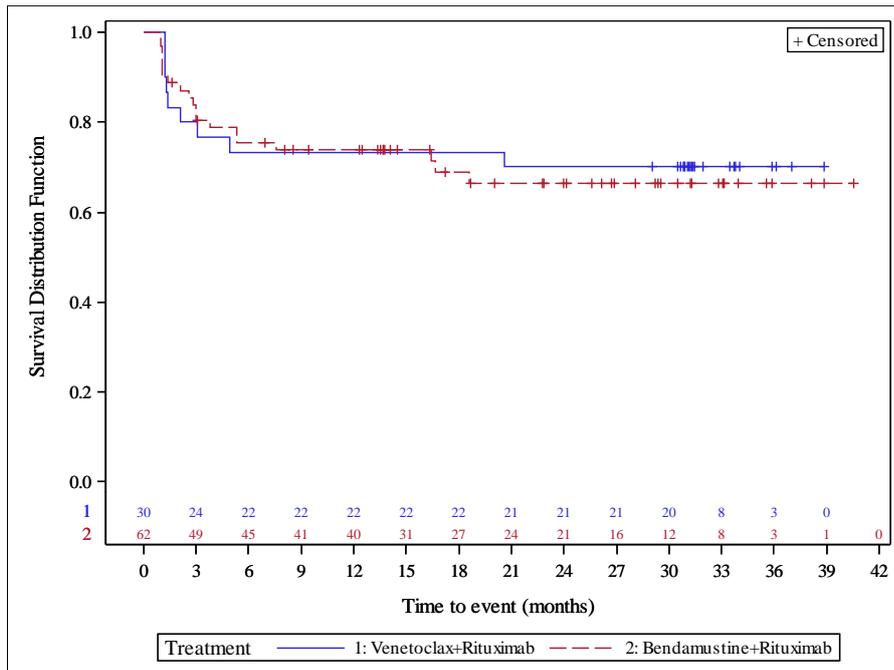


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-138: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	5 (16,7)	14 (22,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,64 [0,23; 1,81] 0,3991
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Finanzielle Belastung im VenR-Arm bei 5 Patienten (16,7 %) und im BR-Arm bei 14 Patienten (22,6 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,64 ([95 %-KI]: [0,23; 1,81]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3991).

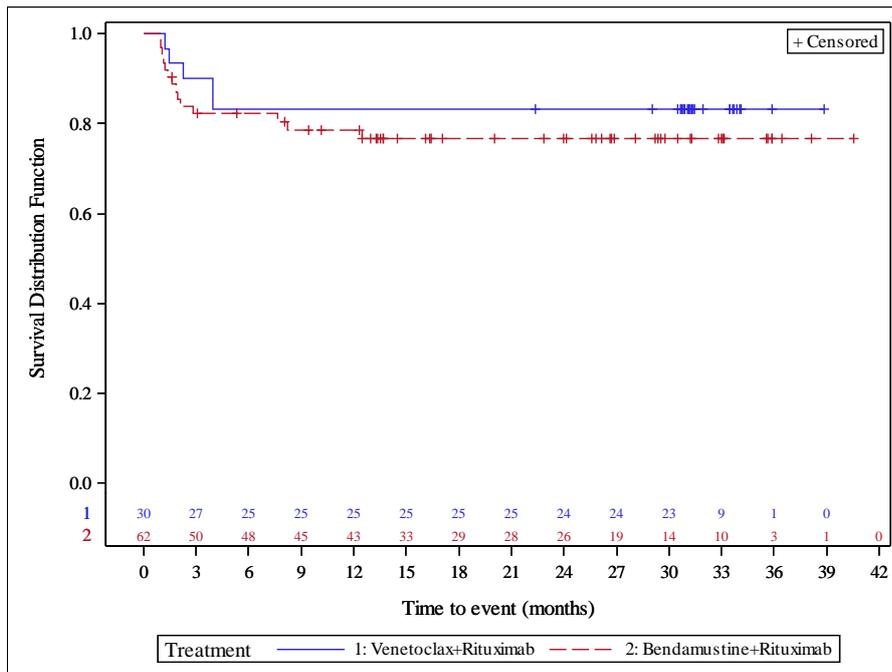


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-139: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	17 (45,9)	42 (40,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,89 [0,49; 1,61] 0,7045
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	22,8 [7,5; NB]	24,0 [12,9; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des Symptoms Finanzielle Belastung im VenR-Arm bei 17 Patienten (45,9 %) und im BR-Arm bei 42 Patienten (40,0 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 22,8 Monate ([95 %-KI]: [7,5; NB]), im BR-Arm waren es 24,0 Monate ([95 %-KI]: [12,9; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,89 ([95 %-KI]: [0,49; 1,61]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7045).

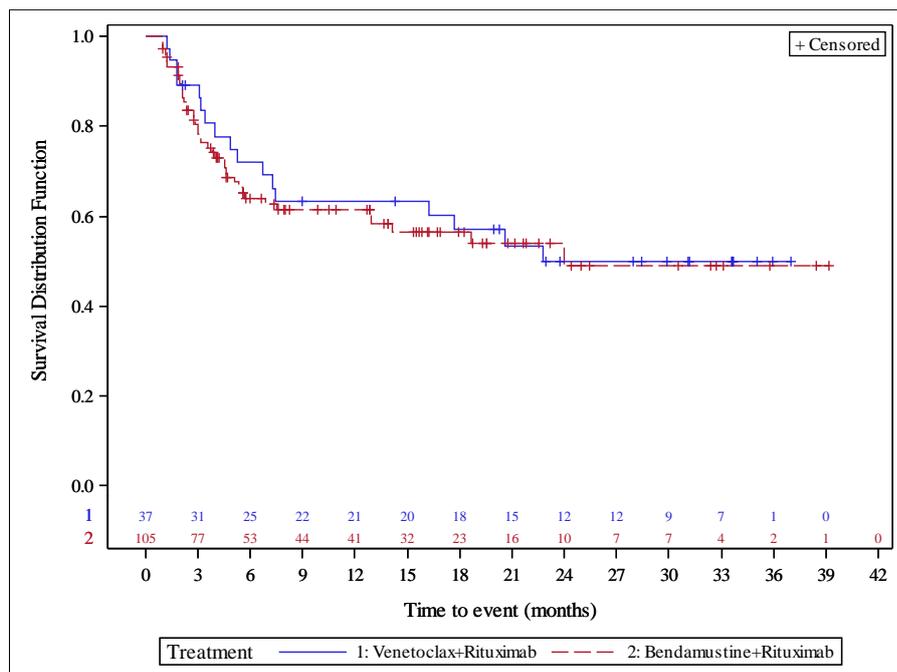


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-140: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung)		
Anzahl Ereignisse n (%)	7 (18,9)	25 (23,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,71 [0,30; 1,67] 0,4296
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des Symptoms Finanzielle Belastung im VenR-Arm bei 7 Patienten (18,9 %) und im BR-Arm bei 25 Patienten (23,8 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,71 ([95 %-KI]: [0,30; 1,67]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4296).

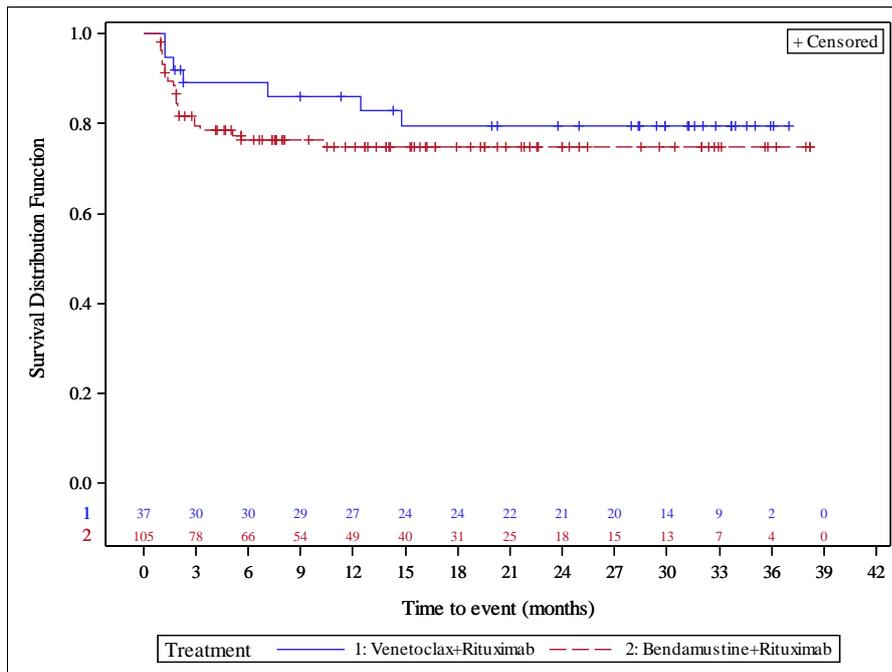


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

4.3.1.3.1.8.2 EQ-5D-VAS**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-141: Ergebnisse für EQ-5D-VAS (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtpopulation													
EQ-5D-VAS													
EOCTR-Visite	71	70,62 (20,04)	62	79,32 (16,74)	62	9,76 (2,00)	178	67,36 (21,91)	140	73,96 (18,13)	140	4,15 (1,29)	5,61 (2,38) [0,95; 10,27] 0,0184
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.</p> <p>EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

In der Gesamtpopulation wurde bei der EQ-5D-VAS zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 9,76 Punkte (SD: 2,00) erreicht, im BR-Arm eine Verbesserung um 4,15 Punkte (SD: 1,29). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 5,61 (2,38) [0,95; 10,27]; 0,0184).

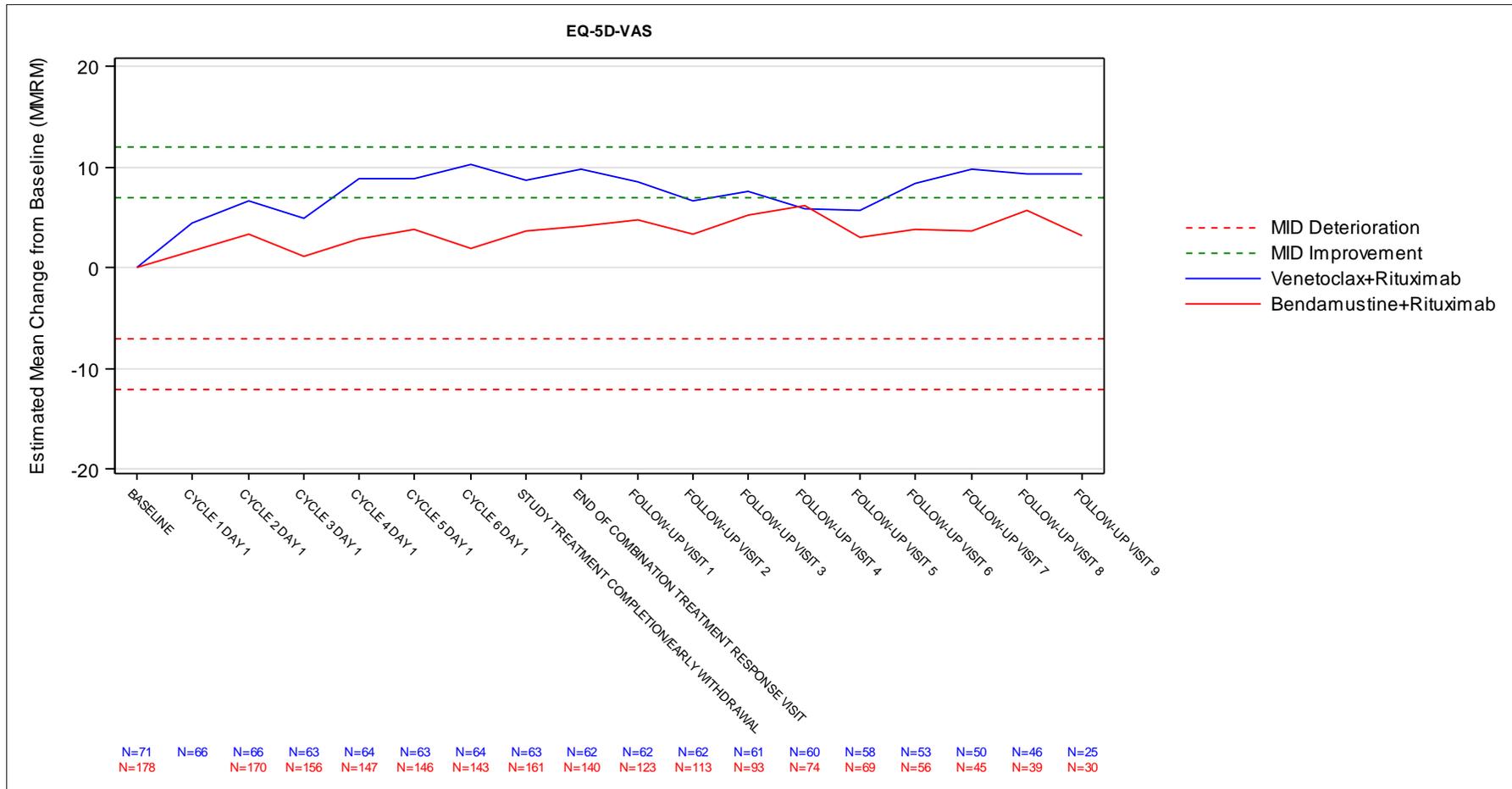


Abbildung 102: Verlauf der EQ-5D-VAS für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-142: Ergebnisse für EQ-5D-VAS (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
CIT-Population													
EQ-5D-VAS													
EOCTR-Visite	30	75,17 (17,57)	28	82,61 (15,18)	28	9,21 (2,53)	62	70,29 (19,51)	55	74,82 (16,66)	55	3,67 (1,78)	5,54 (3,10) [-0,54; 11,63] 0,0743
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.</p> <p>CIT: Chemo-Immuntherapie; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

In der CIT-Population wurde bei der EQ-5D-VAS zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 9,21 Punkte (SD: 2,53) erreicht, im BR-Arm eine Verbesserung um 3,67 Punkte (SD: 1,78). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,0743).

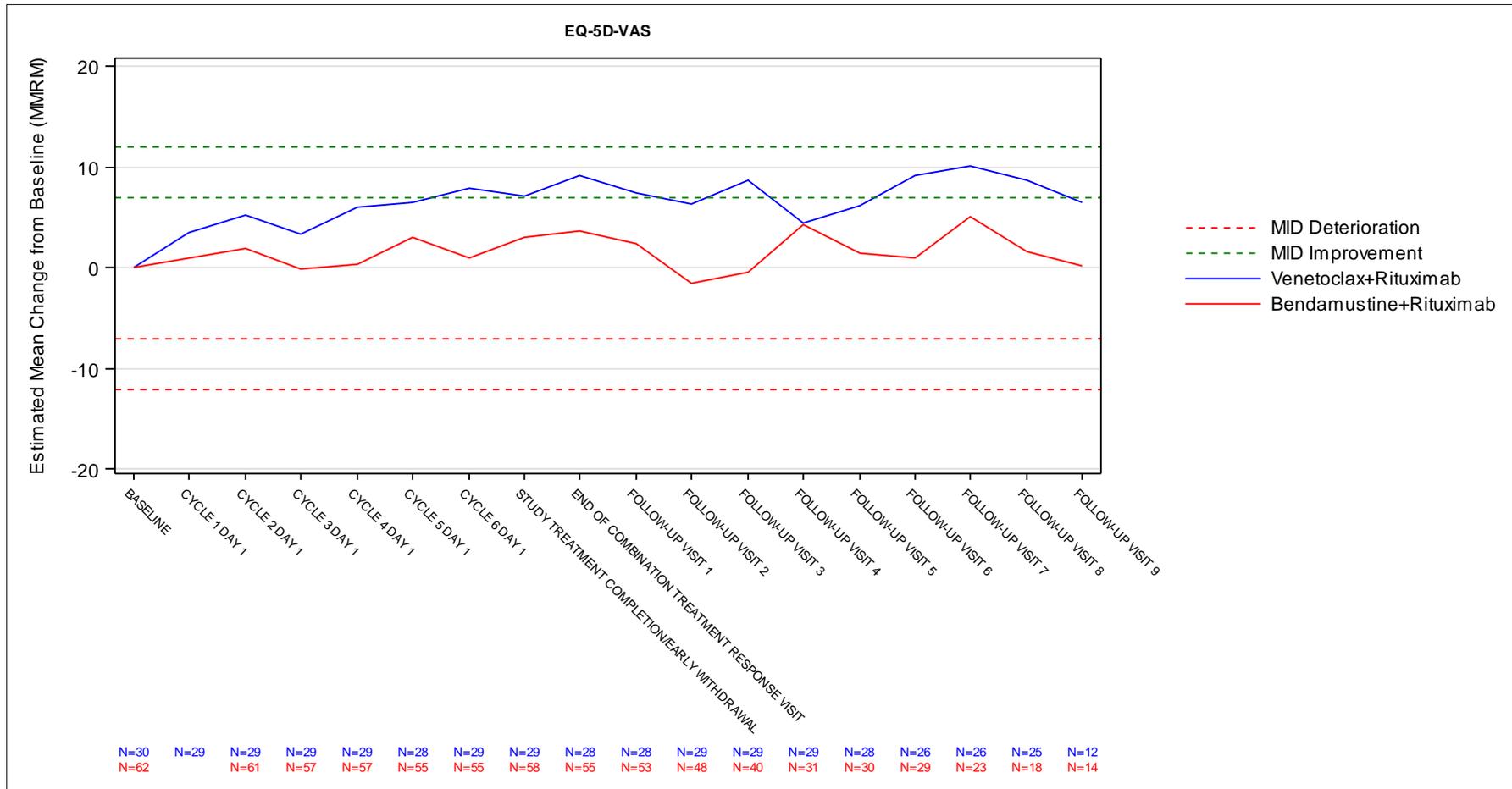


Abbildung 103: Verlauf der EQ-5D-VAS für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-143: Ergebnisse für EQ-5D-VAS (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Hochrisiko-Population													
EQ-5D-VAS													
EOCTR-Visite	40	68,80 (19,20)	33	78,76 (12,73)	33	11,26 (2,92)	107	65,19 (23,51)	80	72,71 (19,31)	80	4,43 (1,81)	6,84 (3,44) [0,10; 13,58] 0,0468
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.</p> <p>EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

In der Hochrisiko-Population wurde bei der EQ-5D-VAS zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 11,26 Punkte (SD: 2,92) erreicht, im BR-Arm eine Verbesserung um 4,43 Punkte (SD: 1,81). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 6,84 (3,44) [0,10; 13,58]; 0,0468).

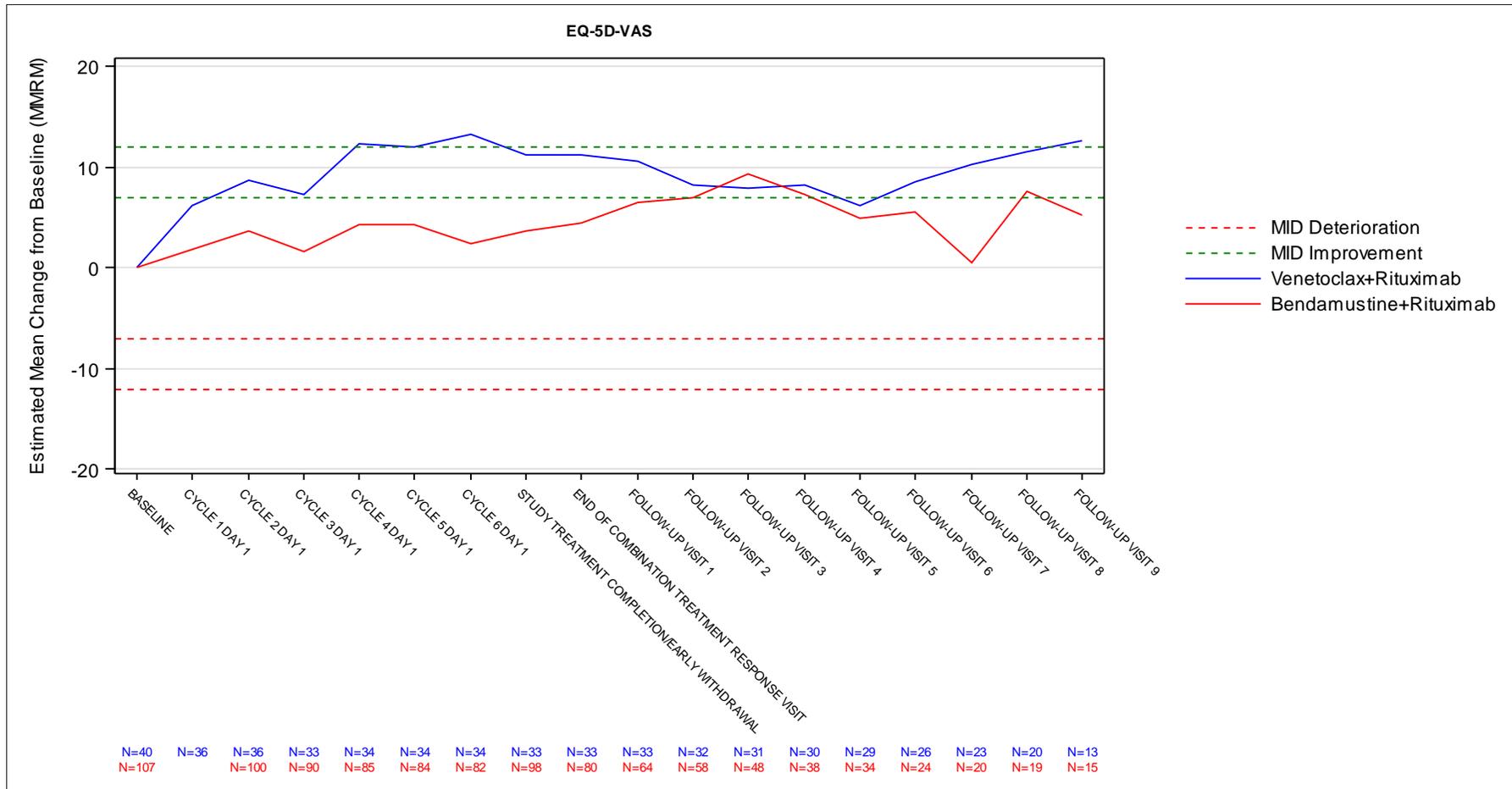


Abbildung 104: Verlauf der EQ-5D-VAS für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-144: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=71	Bendamustin+Rituximab N=178
Gesamtpopulation		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung		
Anzahl Ereignisse n (%)	37 (52,1)	104 (58,4)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,67 [0,46; 0,99] 0,0426
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	22,2 [7,3; NB]	6,0 [4,0; 15,4]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 37 Patienten (52,1 %) und im BR-Arm bei 104 Patienten (58,4 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 22,2 Monate ([95 %-KI]: [7,3; NB]), im BR-Arm waren es 6,0 Monate ([95 %-KI]: [4,0; 15,4]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,67 ([95 %-KI]: [0,46; 0,99]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0426). Das Risiko einer Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 7 Punkte war im VenR-Arm um 33 % reduziert.

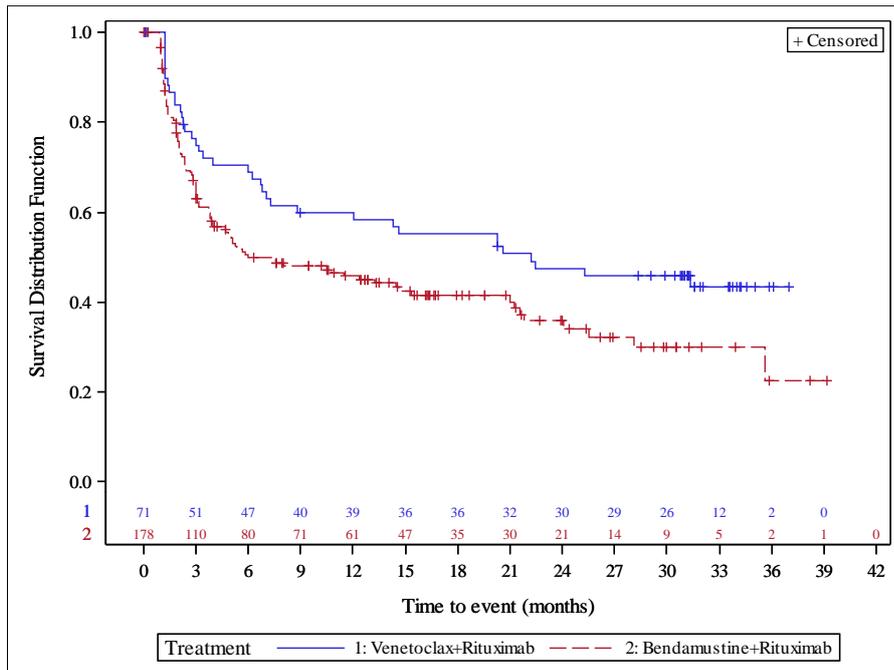


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-145: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=71	Bendamustin+Rituximab N=178
Gesamtpopulation		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung		
Anzahl Ereignisse n (%)	47 (66,2)	107 (60,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,94 [0,66; 1,36] 0,7500	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	3,6 [2,2; 10,6]	3,8 [2,6; 6,4]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 47 Patienten (66,2 %) und im BR-Arm bei 107 Patienten (60,1 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 3,6 Monate ([95 %-KI]: [2,2; 10,6]), im BR-Arm waren es 3,8 Monate ([95 %-KI]: [2,6; 6,4]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,94 ([95 %-KI]: [0,66; 1,36]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7500).

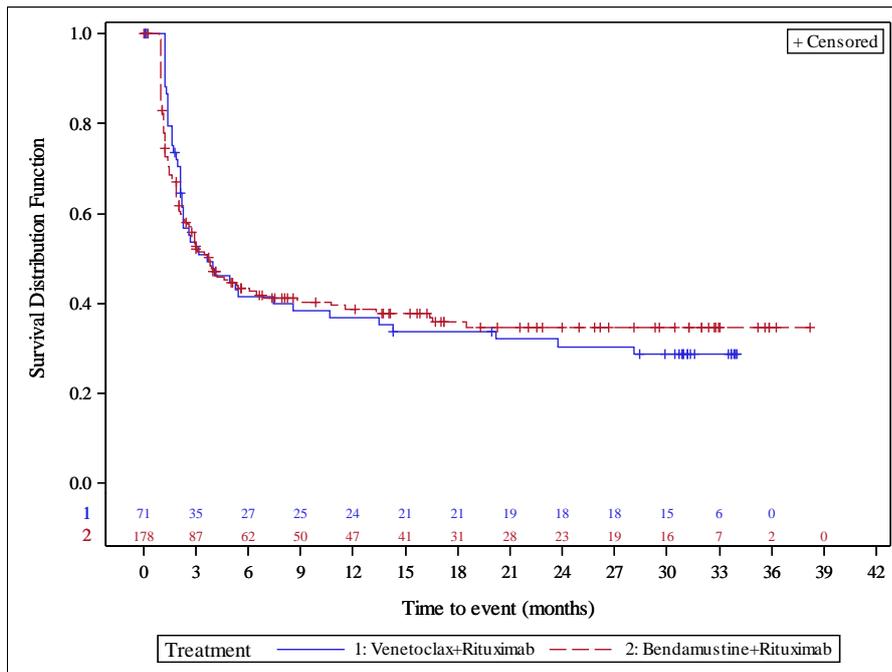


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-PopulationTabelle 4-146: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung		
Anzahl Ereignisse n (%)	15 (50,0)	37 (59,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,66 [0,36; 1,23] 0,1859
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	31,4 [6,8; NB]	12,4 [4,7; 25,6]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 15 Patienten (50,0 %) und im BR-Arm bei 37 Patienten (59,7 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 31,4 Monate ([95 %-KI]: [6,8; NB]), im BR-Arm waren es 12,4 Monate ([95 %-KI]: [4,7; 25,6]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,66 ([95 %-KI]: [0,36; 1,23]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1859).

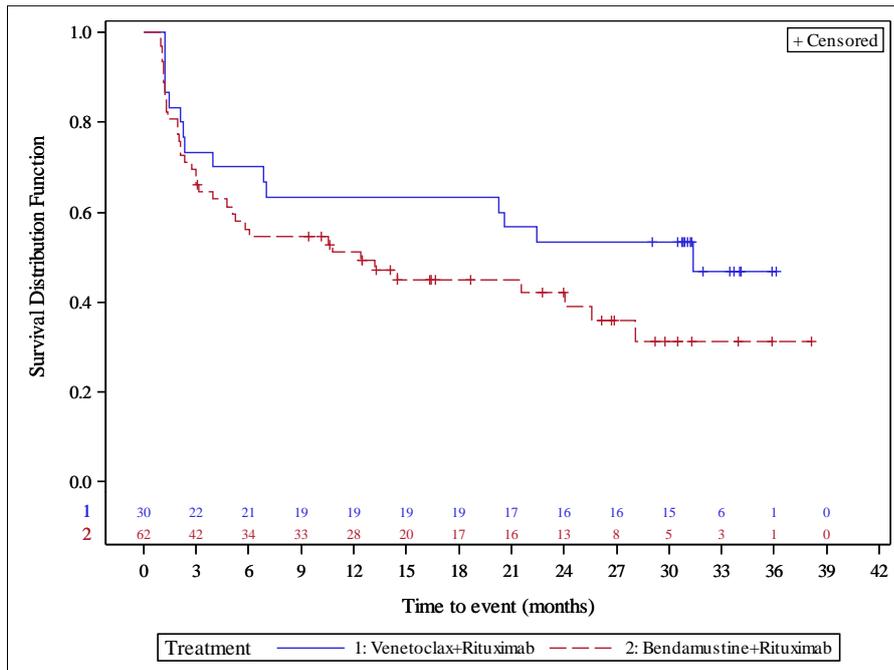


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-147: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung		
Anzahl Ereignisse n (%)	19 (63,3)	41 (66,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,66 [0,37; 1,16] 0,1415	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	11,0 [2,7; NB]	3,0 [1,9; 6,9]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 19 Patienten (63,3 %) und im BR-Arm bei 41 Patienten (66,1 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 11,0 Monate ([95 %-KI]: [2,7; NB]), im BR-Arm waren es 3,0 Monate ([95 %-KI]: [1,9; 6,9]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,66 ([95 %-KI]: [0,37; 1,16]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1415).

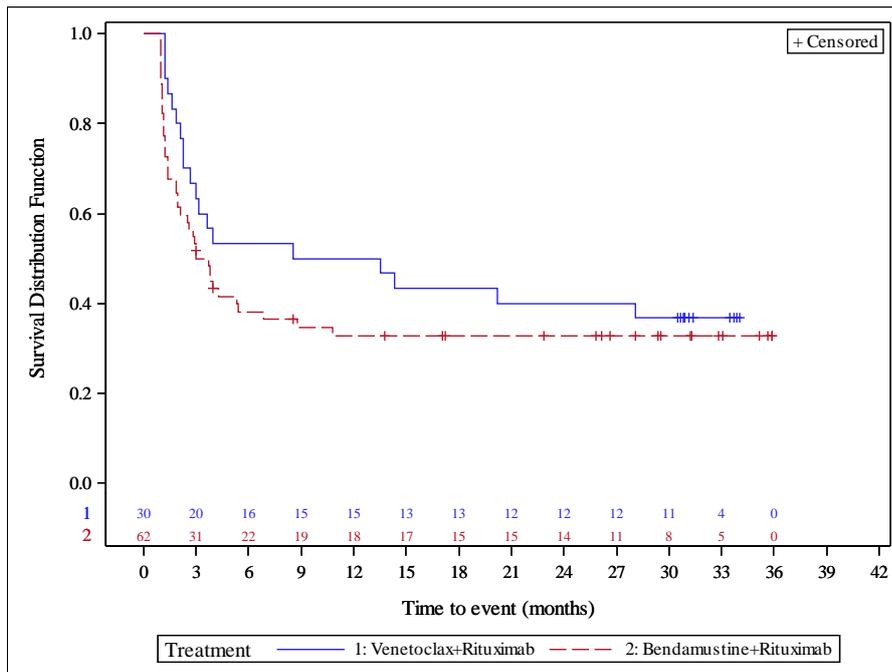


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-148: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analyseset, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=40	Bendamustin+Rituximab N=107
Hochrisiko-Population		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung		
Anzahl Ereignisse n (%)	22 (55,0)	62 (57,9)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,71 [0,42; 1,19] 0,1867
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	14,6 [6,2; NB]	5,0 [3,0; 15,4]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 22 Patienten (55,0 %) und im BR-Arm bei 62 Patienten (57,9 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 14,6 Monate ([95 %-KI]: [6,2; NB]), im BR-Arm waren es 5,0 Monate ([95 %-KI]: [3,0; 15,4]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,71 ([95 %-KI]: [0,42; 1,19]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1867).

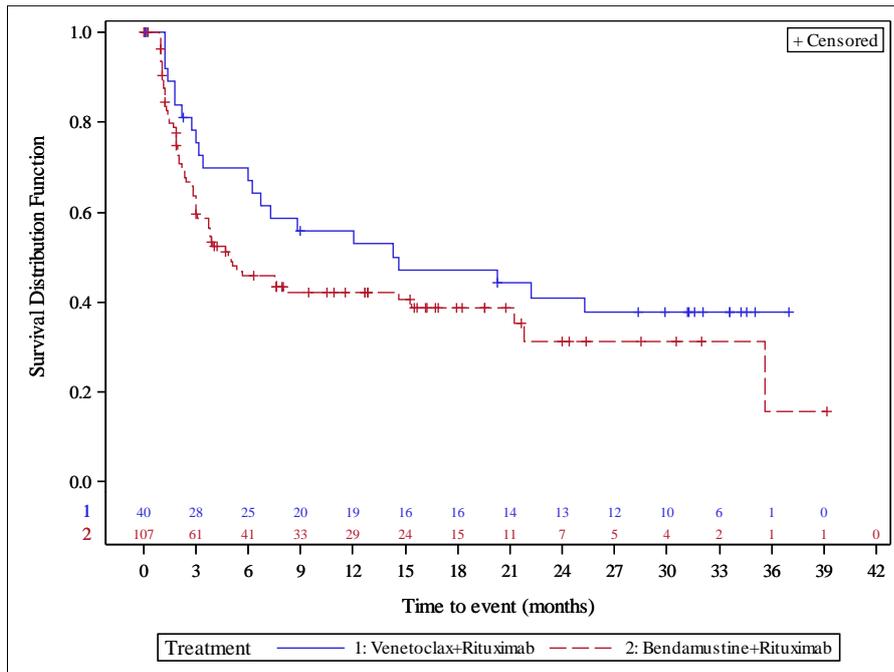


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-149: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=40	Bendamustin+Rituximab N=107
Hochrisiko-Population		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung		
Anzahl Ereignisse n (%)	28 (70,0)	59 (55,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	1,54 [0,94; 2,52] 0,0812	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	2,2 [1,7; 5,2]	4,6 [2,8; 16,6]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 28 Patienten (70,0 %) und im BR-Arm bei 59 Patienten (55,1 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 2,2 Monate ([95 %-KI]: [1,7; 5,2]), im BR-Arm waren es 4,6 Monate ([95 %-KI]: [2,8; 16,6]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,54 ([95 %-KI]: [0,94; 2,52]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0812).

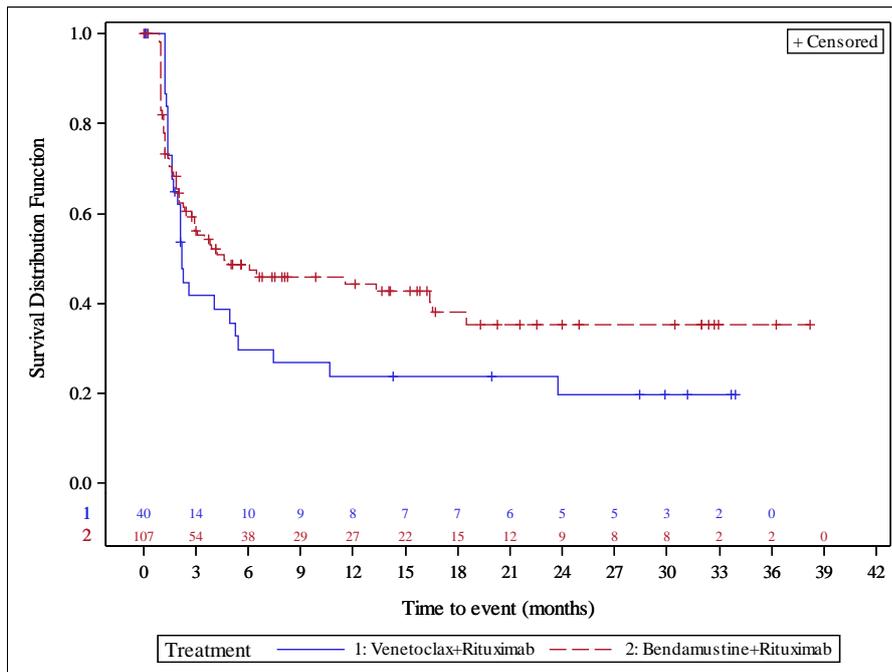


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-150: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=71	Bendamustin+Rituximab N=178
Gesamtpopulation		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung		
Anzahl Ereignisse n (%)	30 (42,3)	69 (38,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,91 [0,59; 1,41] 0,6732
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [20,2; NB]	NB [21,3; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 30 Patienten (42,3 %) und im BR-Arm bei 69 Patienten (38,8 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde weder im VenR Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,91 ([95 %-KI]: [0,59; 1,41]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,6723).

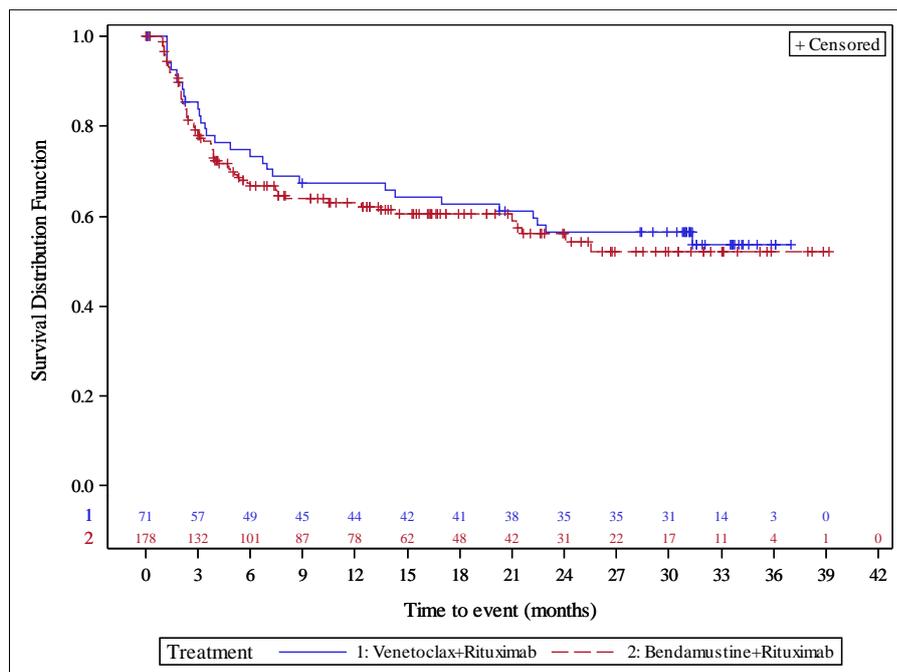


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-151: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=71	Bendamustin+Rituximab N=178
Gesamtpopulation		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung		
Anzahl Ereignisse n (%)	35 (49,3)	75 (42,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	1,07 [0,71; 1,61] 0,7543	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	22,9 [4,9; NB]	NB [10,7; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 35 Patienten (49,3 %) und im BR-Arm bei 75 Patienten (42,1 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde lediglich im VenR-Arm erreicht und betrug 22,9 Monate ([95 %-KI]: [4,9; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,07 ([95 %-KI]: [0,71; 1,61]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7543).

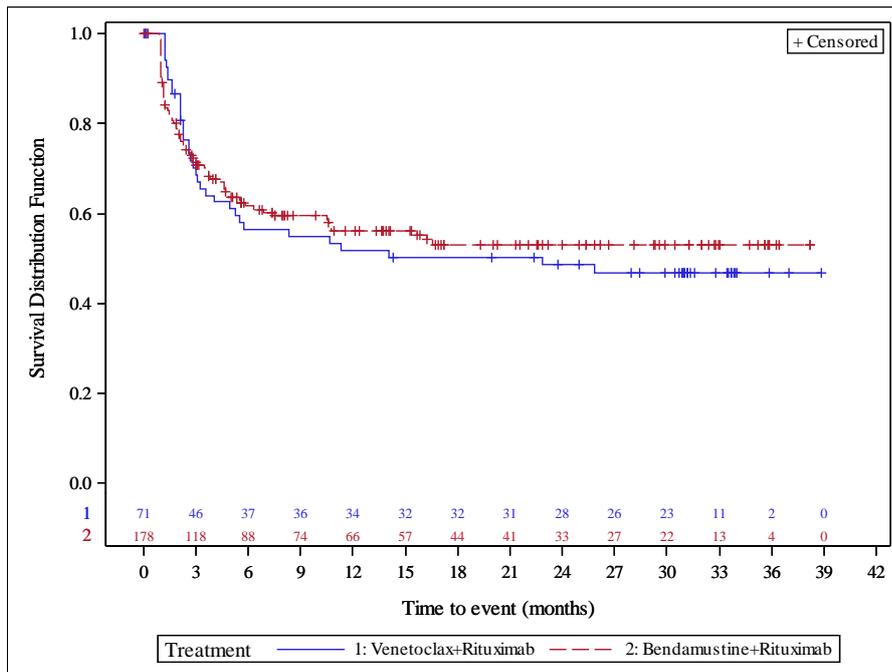


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-152: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung		
Anzahl Ereignisse n (%)	11 (36,7)	24 (38,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,79 [0,38; 1,67] 0,5417
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [22,5; NB]	NB [21,6; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT-Chemo-Immuntherapie; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 11 Patienten (36,7 %) und im BR-Arm bei 24 Patienten (38,7 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,79 ([95 %-KI]: [0,38; 1,67]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5417).

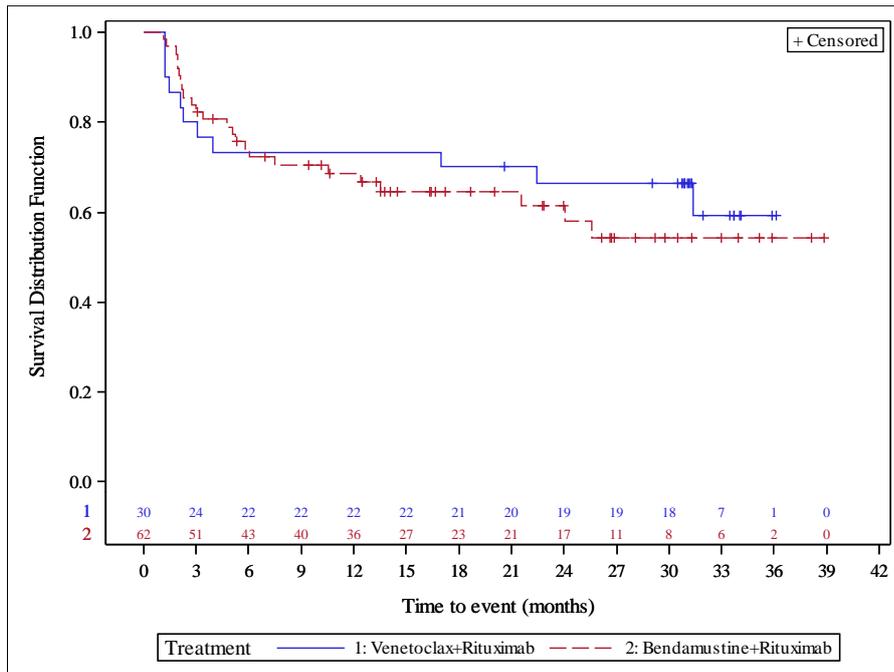


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-153: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung		
Anzahl Ereignisse n (%)	13 (43,3)	30 (48,4)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,63 [0,33; 1,23] 0,1707	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [8,3; NB]	15,6 [5,6; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT-Chemo-Immuntherapie; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 13 Patienten (43,3 %) und im BR-Arm bei 30 Patienten (48,4 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde lediglich im BR-Arm erreicht und betrug 15,6 Monate ([95 %-KI]: [5,6; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,63 ([95 %-KI]: [0,33; 1,23]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1707).

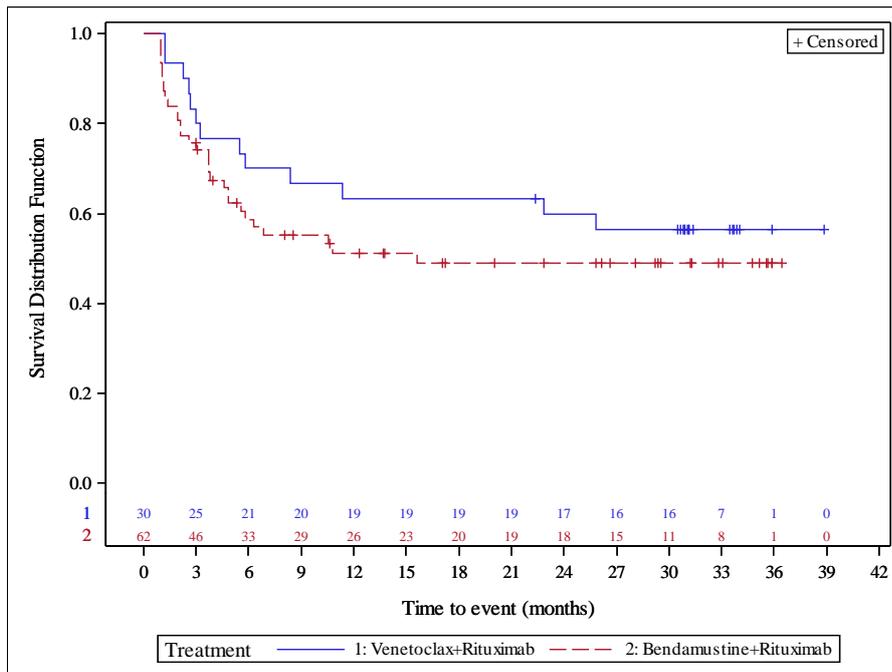


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-154: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analyseset, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=40	Bendamustin+Rituximab N=107
Hochrisiko-Population		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung		
Anzahl Ereignisse n (%)	19 (47,5)	43 (40,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,91 [0,52; 1,60] 0,7361
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	22,2 [7,3; NB]	NB [7,6; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 19 Patienten (47,5 %) und im BR-Arm bei 43 Patienten (40,2 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde lediglich im VenR-Arm erreicht und betrug 22,2 Monate ([95 %-KI]: [7,3; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,91 ([95 %-KI]: [0,52; 1,60]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7361).

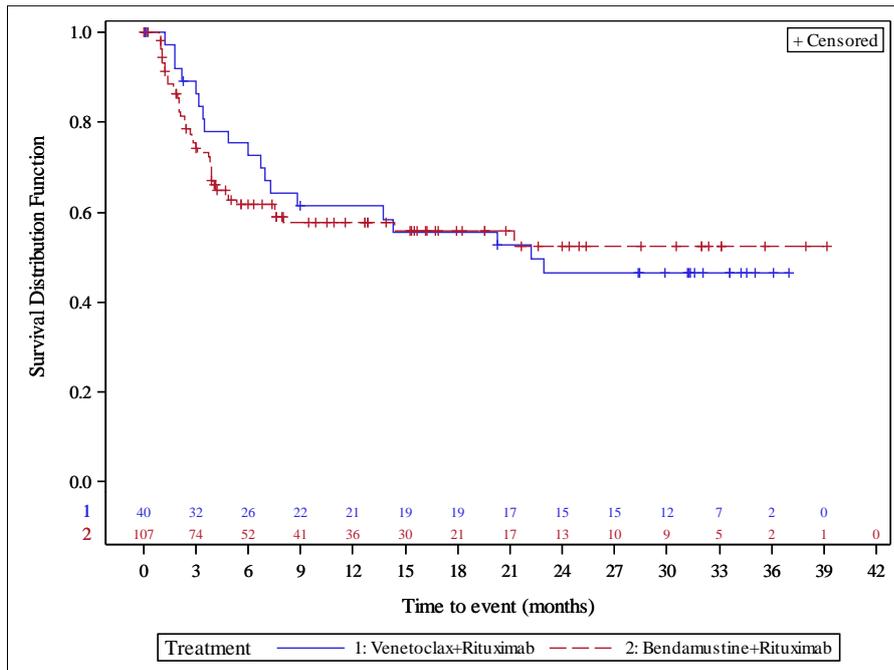


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-155: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EQ-5D-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=40	Bendamustin+Rituximab N=107
Hochrisiko-Population		
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung		
Anzahl Ereignisse n (%)	22 (55,0)	42 (39,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	1,75 [1,02; 3,00] 0,0392	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	4,0 [2,3; NB]	NB [10,6; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 22 Patienten (55,0 %) und im BR-Arm bei 42 Patienten (39,3 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde lediglich im VenR-Arm erreicht und betrug 4,0 Monate ([95 %-KI]: [2,3; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,75 ([95 %-KI]: [1,02; 3,00]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0392). Die Chancen für eine Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 12 Punkte waren im VenR-Arm um 75 % erhöht.

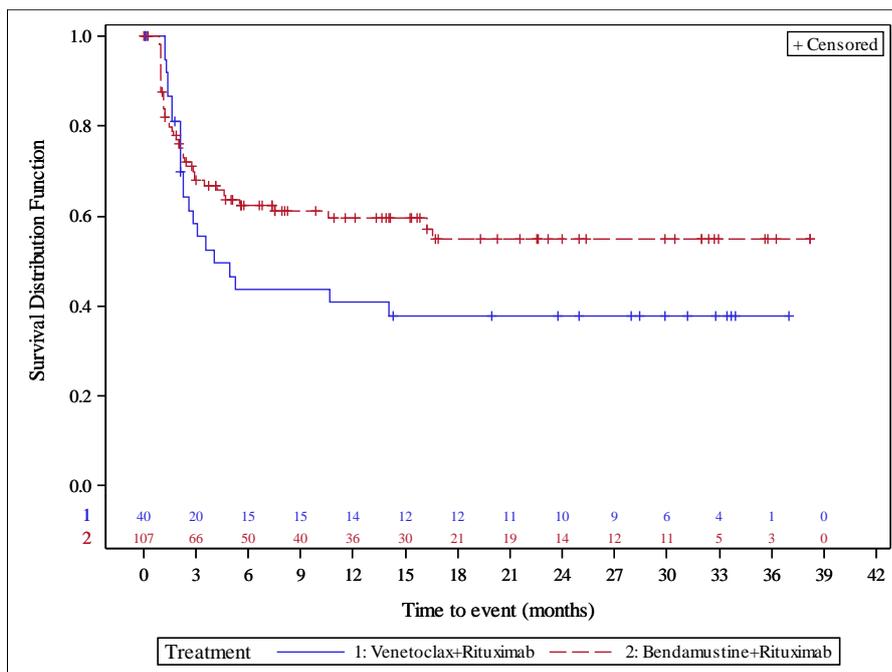


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

4.3.1.3.1.8.3 Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-156: Auftreten von B-Symptomen (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Gesamtpopulation				
Screening (Tag -28 bis -1)				
Gesamtrate B-Symptome	193	67 (34,7)	191	67 (35,1)
Gewichtsverlust	193	11 (5,7)	191	13 (6,8)
Nachtschweiß	193	63 (32,6)	191	60 (31,4)
Fieber	193	4 (2,1)	191	4 (2,1)
Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	187	60 (32,1)	-	-
Gewichtsverlust	187	4 (2,1)	-	-
Nachtschweiß	187	59 (31,6)	-	-
Fieber	187	2 (1,1)	-	-
Zyklus 1 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	184	17 (9,2)	180	51 (28,3)
Gewichtsverlust	184	0	180	10 (5,6)
Nachtschweiß	184	17 (9,2)	180	47 (26,1)
Fieber	184	0	180	4 (2,2)
Zyklus 2 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	183	7 (3,8)	175	30 (17,1)
Gewichtsverlust	183	0	175	2 (1,1)
Nachtschweiß	183	6 (3,3)	175	26 (14,9)
Fieber	183	1 (0,5)	175	4 (2,3)
Zyklus 3 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	182	10 (5,5)	163	20 (12,3)
Gewichtsverlust	182	1 (0,5)	163	3 (1,8)
Nachtschweiß	182	9 (4,9)	163	18 (11,0)
Fieber	182	0	163	3 (1,8)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Zyklus 4 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	87	3 (3,4)	85	8 (9,4)
Gewichtsverlust	87	1 (1,1)	85	0
Nachtschweiß	87	2 (2,3)	85	8 (9,4)
Fieber	87	0	85	0
Zyklus 4 Interim				
Gesamtrate B-Symptome	161	3 (1,9)	153	10 (6,5)
Gewichtsverlust	161	0	153	1 (0,7)
Nachtschweiß	161	3 (1,9)	153	10 (6,5)
Fieber	161	0	153	0
Zyklus 5 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	177	8 (4,5)	153	12 (7,8)
Gewichtsverlust	177	0	153	0
Nachtschweiß	177	7 (4,0)	153	12 (7,8)
Fieber	177	1 (0,6)	153	0
Zyklus 6 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	175	2 (1,1)	147	7 (4,8)
Gewichtsverlust	175	0	147	0
Nachtschweiß	175	2 (1,1)	147	7 (4,8)
Fieber	175	0	147	0
Beendigung der Studienbehandlung/Vorzeitiges Ausscheiden				
Gesamtrate B-Symptome	185	4 (2,2)	178	13 (7,3)
Gewichtsverlust	185	0	178	1 (0,6)
Nachtschweiß	185	2 (1,1)	178	13 (7,3)
Fieber	185	2 (1,1)	178	1 (0,6)
EOCTR-Visite				
Gesamtrate B-Symptome	176	2 (1,1)	152	11 (7,2)
Gewichtsverlust	176	0	152	0
Nachtschweiß	176	2 (1,1)	152	11 (7,2)
Fieber	176	0	152	0

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Follow-up Visite 1				
Gesamtrate B-Symptome	176	1 (0,6)	135	5 (3,7)
Gewichtsverlust	176	0	135	0
Nachtschweiß	176	1 (0,6)	135	4 (3,0)
Fieber	176	0	135	1 (0,7)
Follow-up Visite 2				
Gesamtrate B-Symptome	175	1 (0,6)	122	6 (4,9)
Gewichtsverlust	175	0	122	1 (0,8)
Nachtschweiß	175	1 (0,6)	122	6 (4,9)
Fieber	175	0	122	0
Follow-up Visite 3				
Gesamtrate B-Symptome	166	2 (1,2)	103	5 (4,9)
Gewichtsverlust	166	0	103	1 (1,0)
Nachtschweiß	166	2 (1,2)	103	4 (3,9)
Fieber	166	0	103	2 (1,9)
Follow-up Visite 4				
Gesamtrate B-Symptome	170	2 (1,2)	87	4 (4,6)
Gewichtsverlust	170	0	87	0
Nachtschweiß	170	2 (1,2)	87	4 (4,6)
Fieber	170	0	87	0
Follow-up Visite 5				
Gesamtrate B-Symptome	166	1 (0,6)	78	2 (2,6)
Gewichtsverlust	166	0	78	1 (1,3)
Nachtschweiß	166	1 (0,6)	78	2 (2,6)
Fieber	166	0	78	0
Follow-up Visite 6				
Gesamtrate B-Symptome	157	5 (3,2)	65	1 (1,5)
Gewichtsverlust	157	0	65	1 (1,5)
Nachtschweiß	157	5 (3,2)	65	0
Fieber	157	0	65	0

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Follow-up Visite 7				
Gesamtrate B-Symptome	148	5 (3,4)	51	0
Gewichtsverlust	148	0	51	0
Nachtschweiß	148	5 (3,4)	51	0
Fieber	148	0	51	0
Follow-up Visite 8				
Gesamtrate B-Symptome	134	2 (1,5)	44	2 (4,5)
Gewichtsverlust	134	0	44	0
Nachtschweiß	134	2 (1,5)	44	2 (4,5)
Fieber	134	0	44	0
Beendigung der Studie/Vorzeitiges Ausscheiden				
Gesamtrate B-Symptome	1	1 (100,0)	7	3 (42,9)
Gewichtsverlust	1	0	7	0
Nachtschweiß	1	1 (100,0)	7	3 (42,9)
Fieber	1	1 (100,0)	7	1 (14,3)
EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; ITT: Intention-to-Treat				

Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 67 Patienten (34,7 %) im VenR-Arm und bei 67 Patienten (35,1 %) im BR-Arm B-Symptome beobachtet. Nach der Ramp-up-Phase im VenR-Arm hatten zu Zyklus 1, Tag 1 nur noch 17 Patienten (9,2 %) und im BR-Arm 51 Patienten (28,3 %) B-Symptome. Die Anwesenheit der B-Symptome wurde in beiden Armen verringert, so dass zur EOCTR-Visite im VenR-Arm 2 Patienten (1,1 %) und im BR-Arm 11 Patienten (7,2 %) B-Symptome aufwiesen. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die B-Symptome über die Zeit in beiden Armen zurückgingen.

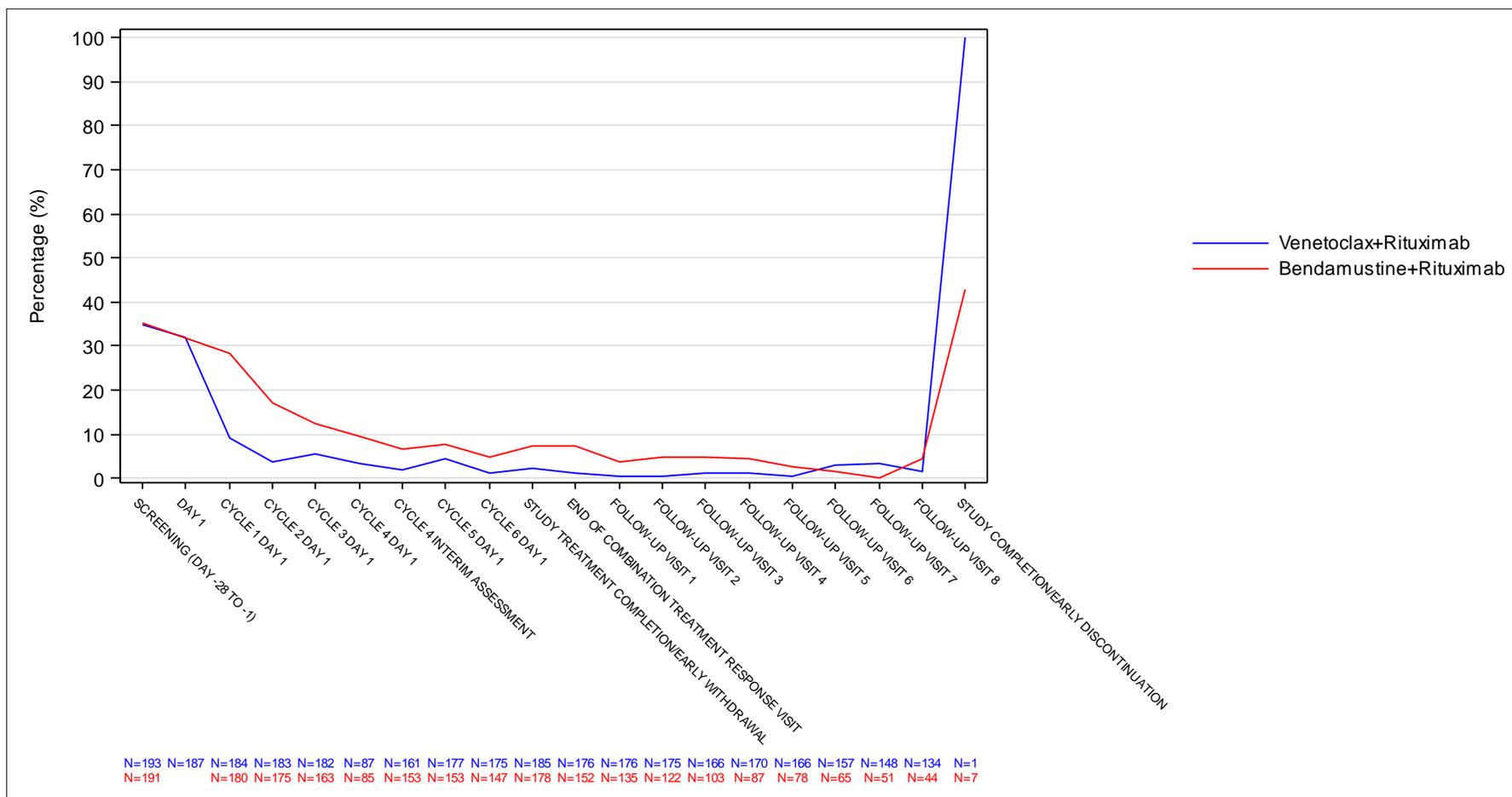


Abbildung 117: Auftreten von B-Symptomen (Gesamtrate) für die Gesamtpopulation

Prozentsatz der Patienten mit B-Symptomen zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-157: Auftreten von B-Symptomen (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, CIT-Population)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
CIT-Population				
Screening (Tag -28 bis -1)				
Gesamtrate B-Symptome	74	24 (32,4)	64	22 (34,4)
Gewichtsverlust	74	2 (2,7)	64	4 (6,3)
Nachtschweiß	74	23 (31,1)	64	19 (29,7)
Fieber	74	0	64	2 (3,1)
Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	72	25 (34,7)	-	-
Gewichtsverlust	72	2 (2,8)	-	-
Nachtschweiß	72	25 (34,7)	-	-
Fieber	72	0	-	-
Zyklus 1 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	74	8 (10,8)	61	16 (26,2)
Gewichtsverlust	74	0	61	2 (3,3)
Nachtschweiß	74	8 (10,8)	61	16 (26,2)
Fieber	74	0	61	0
Zyklus 2 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	72	4 (5,6)	62	8 (12,9)
Gewichtsverlust	72	0	62	0
Nachtschweiß	72	4 (5,6)	62	7 (11,3)
Fieber	72	0	62	1
Zyklus 3 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	72	4 (5,6)	60	7 (11,7)
Gewichtsverlust	72	1 (1,4)	60	2 (3,3)
Nachtschweiß	72	3 (4,2)	60	6 (10,0)
Fieber	72	0	60	1 (1,7)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Zyklus 4 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	33	1 (3,0)	28	2 (7,1)
Gewichtsverlust	33	0	28	0
Nachtschweiß	33	1 (3,0)	28	2 (7,1)
Fieber	33	0	28	0
Zyklus 4 Interim				
Gesamtrate B-Symptome	65	2 (3,1)	57	4 (7,0)
Gewichtsverlust	65	0	57	0
Nachtschweiß	65	2 (3,1)	57	4 (7,0)
Fieber	65	0	57	0
Zyklus 5 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	70	2 (2,9)	56	6 (10,7)
Gewichtsverlust	70	0	56	0
Nachtschweiß	70	2 (2,9)	56	6 (10,7)
Fieber	70	0	56	0
Zyklus 6 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	70	1 (1,4)	54	1 (1,9)
Gewichtsverlust	70	0	54	0
Nachtschweiß	70	1 (1,4)	54	1 (1,9)
Fieber	70	0	54	0
Beendigung der Studienbehandlung/Vorzeitiges Ausscheiden				
Gesamtrate B-Symptome	74	2 (2,7)	63	3 (4,8)
Gewichtsverlust	74	0	63	0
Nachtschweiß	74	2 (2,7)	63	3 (4,8)
Fieber	74	0	63	0
EOCTR-Visite				
Gesamtrate B-Symptome	71	0	56	4 (7,1)
Gewichtsverlust	71	0	56	0
Nachtschweiß	71	0	56	4 (7,1)
Fieber	71	0	56	0

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Follow-Up Visite 1				
Gesamtrate B-Symptome	74	1 (1,4)	54	1 (1,9)
Gewichtsverlust	74	0	54	0
Nachtschweiß	74	1 (1,4)	54	1 (1,9)
Fieber	74	0	54	0
Follow-Up Visite 2				
Gesamtrate B-Symptome	73	1 (1,4)	49	3 (6,1)
Gewichtsverlust	73	0	49	0
Nachtschweiß	73	1 (1,4)	49	3 (6,1)
Fieber	73	0	49	0
Follow-Up Visite 3				
Gesamtrate B-Symptome	68	2 (2,9)	42	3 (7,1)
Gewichtsverlust	68	0	42	0
Nachtschweiß	68	2 (2,9)	42	2 (4,8)
Fieber	68	0	42	1 (2,4)
Follow-Up Visite 4				
Gesamtrate B-Symptome	71	2 (2,8)	36	2 (5,6)
Gewichtsverlust	71	0	36	0
Nachtschweiß	71	2 (2,8)	36	2 (5,6)
Fieber	71	0	36	0
Follow-Up Visite 5				
Gesamtrate B-Symptome	70	1 (1,4)	33	0
Gewichtsverlust	70	0	33	0
Nachtschweiß	70	1 (1,4)	33	0
Fieber	70	0	33	0
Follow-Up Visite 6				
Gesamtrate B-Symptome	68	4 (5,9)	32	0
Gewichtsverlust	68	0	32	0
Nachtschweiß	68	4 (5,9)	32	0
Fieber	68	0	32	0

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Follow-Up Visite 7				
Gesamtrate B-Symptome	66	4 (6,1)	27	0
Gewichtsverlust	66	0	27	0
Nachtschweiß	66	4 (6,1)	27	0
Fieber	66	0	27	0
Follow-Up Visite 8				
Gesamtrate B-Symptome	61	2 (3,3)	23	2 (8,7)
Gewichtsverlust	61	0	23	0
Nachtschweiß	61	2 (3,3)	23	2 (8,7)
Fieber	61	0	23	0
Beendigung der Studie/Vorzeitiges Ausscheiden				
Gesamtrate B-Symptome	0	0	1	1 (100,0)
Gewichtsverlust	0	0	1	0
Nachtschweiß	0	0	1	1 (100,0)
Fieber	0	0	1	1 (100,0)
CIT: Chemo-Immuntherapie; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; ITT: Intention-to-Treat				

Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 24 Patienten (32,4 %) im VenR-Arm und bei 22 Patienten (34,4 %) im BR-Arm B-Symptome beobachtet. Durch die Ramp-up-Phase im VenR-Arm hatten zu Zyklus 1, Tag 1 nur noch 8 Patienten (10,8 %) und im BR-Arm 16 Patienten (26,2 %) B-Symptome. Die Anwesenheit der B-Symptome wurde in beiden Armen verringert, so dass zur EOCTR-Visite im VenR-Arm kein Patient und im BR-Arm 4 Patienten (7,1 %) B-Symptome aufwiesen. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die B-Symptome über die Zeit in beiden Armen zurückgingen.

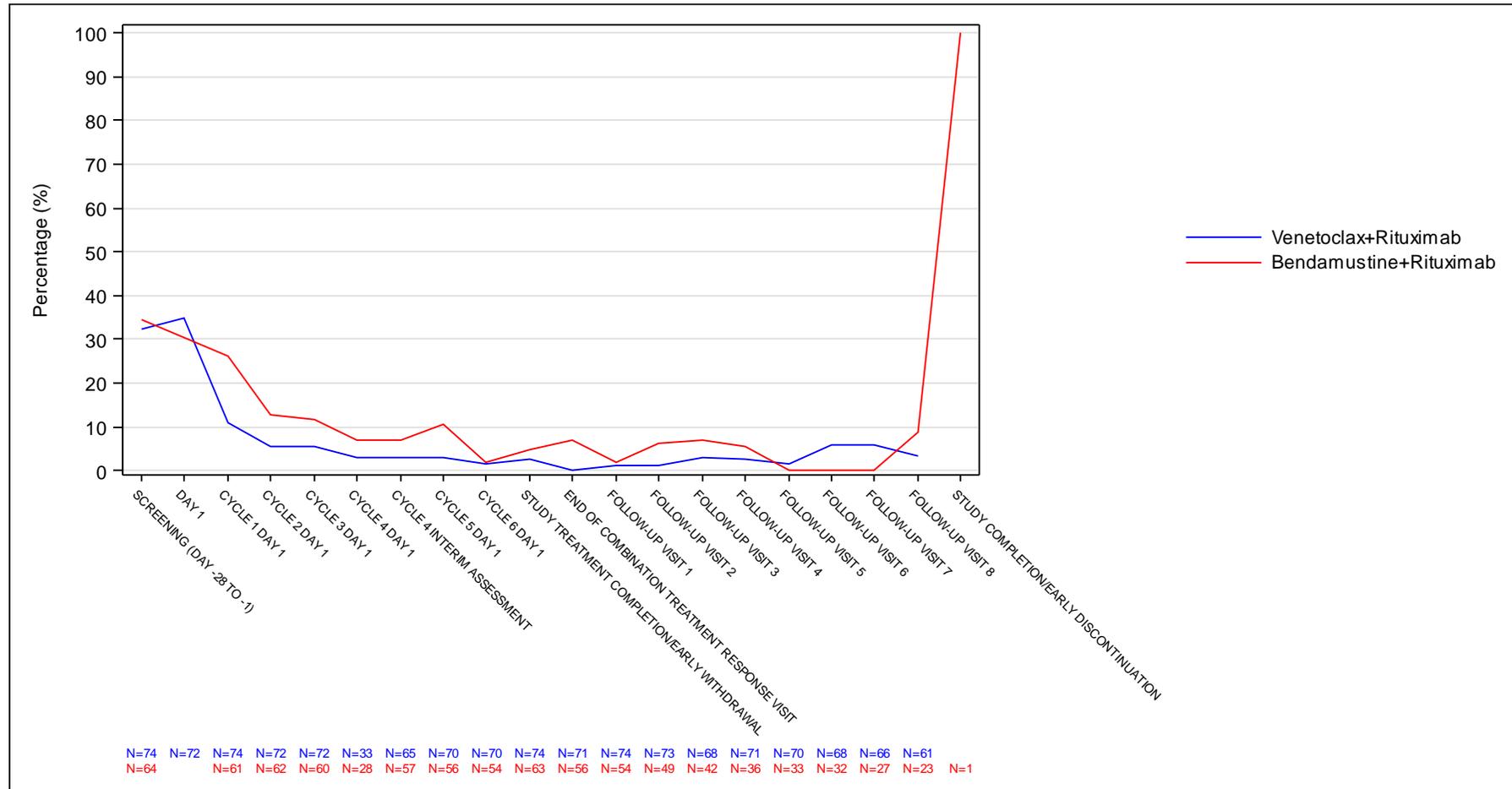


Abbildung 118: Auftreten von B-Symptomen (Gesamtrate) für die CIT-Population

Prozentsatz der Patienten mit B-Symptomen zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-158: Auftreten von B-Symptomen (MURANO-Studie, ITT-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Hochrisiko-Population				
Screening (Tag -28 bis -1)				
Gesamtrate B-Symptome	115	41 (35,7)	117	41 (35,0)
Gewichtsverlust	115	8 (7,0)	117	9 (7,7)
Nachtschweiß	115	38 (33,0)	117	37 (31,6)
Fieber	115	4 (3,5)	117	2 (1,7)
Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	111	33 (29,7)	-	-
Gewichtsverlust	111	2 (1,8)	-	-
Nachtschweiß	111	32 (28,8)	-	-
Fieber	111	2 (1,8)	-	-
Zyklus 1 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	106	9 (8,5)	109	32 (29,4)
Gewichtsverlust	106	0	109	7 (6,4)
Nachtschweiß	106	9 (8,5)	109	29 (26,6)
Fieber	106	0	109	4 (3,7)
Zyklus 2 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	107	3 (2,8)	104	21 (20,2)
Gewichtsverlust	107	0	104	2 (1,9)
Nachtschweiß	107	2 (1,9)	104	18 (17,3)
Fieber	107	1 (0,9)	104	3 (2,9)
Zyklus 3 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	106	6 (5,7)	93	12 (12,9)
Gewichtsverlust	106	0	93	1 (1,1)
Nachtschweiß	106	6 (5,7)	93	11 (11,8)
Fieber	106	0	93	2 (2,2)

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Zyklus 4 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	51	2 (3,9)	54	6 (11,1)
Gewichtsverlust	51	1 (2,0)	54	0
Nachtschweiß	51	1 (2,0)	54	6 (11,1)
Fieber	51	0	54	0
Zyklus 4 Interim				
Gesamtrate B-Symptome	93	1 (1,1)	88	6 (6,8)
Gewichtsverlust	93	0	88	1 (1,1)
Nachtschweiß	93	1 (1,1)	88	6 (6,8)
Fieber	93	0	88	0
Zyklus 5 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	103	6 (5,8)	89	5 (5,6)
Gewichtsverlust	103	0	89	0
Nachtschweiß	103	5 (4,9)	89	5 (5,6)
Fieber	103	1 (1,0)	89	0
Zyklus 6 Tag 1				
Gesamtrate B-Symptome	102	1 (1,0)	85	5 (5,9)
Gewichtsverlust	102	0	85	0
Nachtschweiß	102	1 (1,0)	85	5 (5,9)
Fieber	102	0	85	0
Beendigung der Studienbehandlung/Vorzeitiges Ausscheiden				
Gesamtrate B-Symptome	107	2 (2,0)	106	9 (8,5)
Gewichtsverlust	107	0	106	1 (0,9)
Nachtschweiß	107	2 (2,0)	106	9 (8,5)
Fieber	107	0	106	1 (0,9)
EOCTR-Visite				
Gesamtrate B-Symptome	102	2 (2,0)	88	6 (6,8)
Gewichtsverlust	102	0	88	0
Nachtschweiß	102	2 (2,0)	88	6 (6,8)
Fieber	102	0	88	0

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Follow-Up Visite 1				
Gesamtrate B-Symptome	99	0	74	4 (5,4)
Gewichtsverlust	99	0	74	0
Nachtschweiß	99	0	74	3 (4,1)
Fieber	99	0	74	1 (1,4)
Follow-Up Visite 2				
Gesamtrate B-Symptome	99	0	65	3 (4,6)
Gewichtsverlust	99	0	65	1 (1,5)
Nachtschweiß	99	0	65	3 (4,6)
Fieber	99	0	65	0
Follow-Up Visite 3				
Gesamtrate B-Symptome	95	0	54	2 (3,7)
Gewichtsverlust	95	0	54	1 (1,9)
Nachtschweiß	95	0	54	2 (3,7)
Fieber	95	0	54	1 (1,9)
Follow-Up Visite 4				
Gesamtrate B-Symptome	96	0	45	2 (4,4)
Gewichtsverlust	96	0	45	0
Nachtschweiß	96	0	45	2 (4,4)
Fieber	96	0	45	0
Follow-Up Visite 5				
Gesamtrate B-Symptome	93	0	39	2 (5,1)
Gewichtsverlust	93	0	39	1 (2,6)
Nachtschweiß	93	0	39	2 (5,1)
Fieber	93	0	39	0
Follow-Up Visite 6				
Gesamtrate B-Symptome	87	1 (1,1)	29	0
Gewichtsverlust	87	0	29	0
Nachtschweiß	87	1 (1,1)	29	0
Fieber	87	0	29	0

Zeitpunkt	Venetoclax+ Rituximab		Bendamustin+ Rituximab	
	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)	Patienten mit Untersuchung N	Patienten mit B-Symptomen n (%)
Follow-Up Visite 7				
Gesamtrate B-Symptome	80	1 (1,3)	21	0
Gewichtsverlust	80	0	21	0
Nachtschweiß	80	1 (1,3)	21	0
Fieber	80	0	21	0
Follow-Up Visite 8				
Gesamtrate B-Symptome	70	0	19	0
Gewichtsverlust	70	0	19	0
Nachtschweiß	70	0	19	0
Fieber	70	0	19	0
Beendigung der Studie/Vorzeitiges Ausscheiden				
Gesamtrate B-Symptome	1	1 (100,0)	6	2 (33,3)
Gewichtsverlust	1	0	6	0
Nachtschweiß	1	1 (100,0)	6	2 (33,3)
Fieber	1	1 (100,0)	6	0
EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; ITT: Intention-to-Treat				

Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 41 Patienten (35,7 %) im VenR-Arm und bei 41 Patienten (35,0 %) im BR-Arm B-Symptome beobachtet. Durch die Ramp-up-Phase im VenR-Arm hatten zu Zyklus 1, Tag 1 nur noch 9 Patienten (8,5 %) und im BR-Arm 32 Patienten (29,4 %) B-Symptome. Die Anwesenheit der B-Symptome wurde in beiden Armen verringert, so dass zur EOCTR-Visite im VenR-Arm 2 Patienten (2,0 %) Patienten und im BR-Arm 6 Patienten (6,8 %) B-Symptome aufwiesen. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die B-Symptome über die Zeit in beiden Armen zurückgingen.

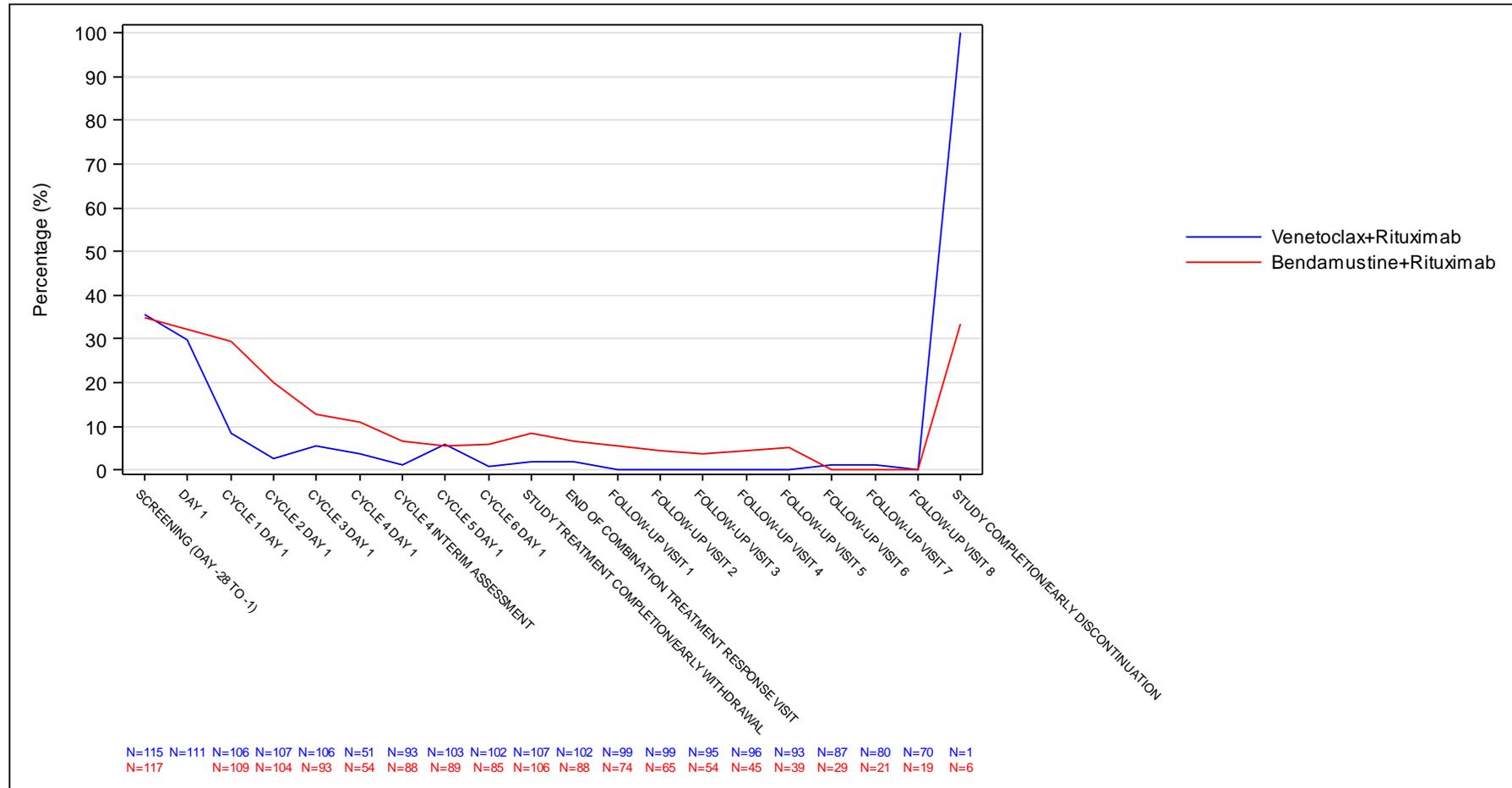


Abbildung 119: Auftreten von B-Symptomen (Gesamtrate) für die Hochrisiko-Population

Prozentsatz der Patienten mit B-Symptomen zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-159: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum Wiederauftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten mit B-Symptomen zu Baseline, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=67 ^a	Bendamustin+Rituximab N=67 ^a
Gesamtpopulation		
Zeit bis zum Wiederauftreten		
Anzahl Ereignisse n (%)	25 (37,3)	32 (47,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,52 [0,30; 0,91] 0,0180
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [30,4; NB]	16,9 [2,8; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Patienten mit mindestens einem B-Symptom zu Baseline</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation wurde die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen nur im BR-Arm erreicht, diese lag bei 16,9 Monaten. Im VenR-Arm traten bei 25 Patienten (37,3 %) wieder B-Symptome auf, im BR-Arm bei 32 Patienten (47,8 %). Der Vergleich der Behandlungsarme (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,30; 0,91]; 0,0180) war statistisch signifikant zugunsten von VenR. Das Risiko für das Wiederauftreten von B-Symptomen war im VenR-Arm um 48 % vermindert.

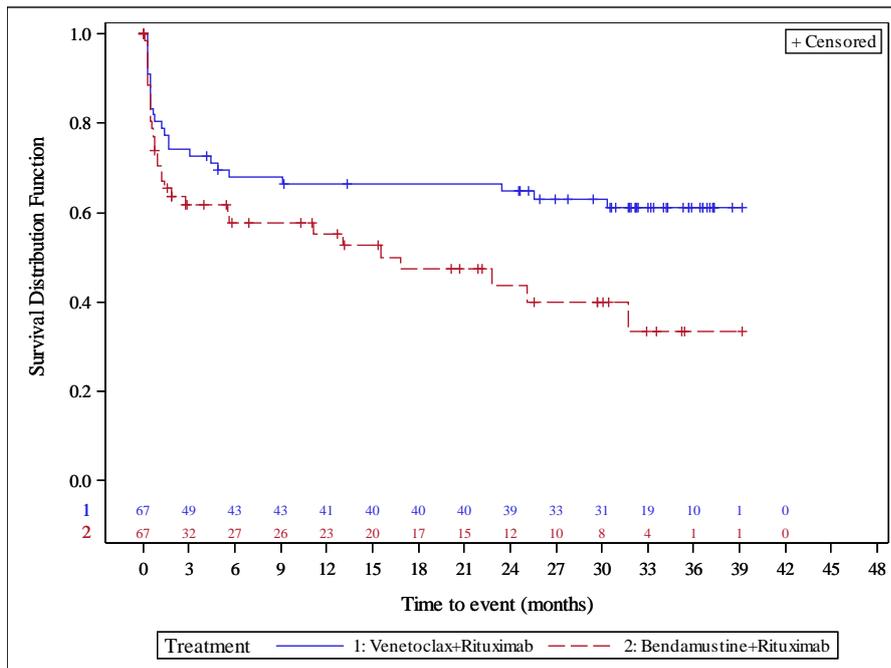


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Wiederauftreten der B-Symptome für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-160: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum ersten Auftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten ohne B-Symptome zu Baseline, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=126 ^a	Bendamustin+Rituximab N=124 ^a
Gesamtpopulation		
Zeit bis zum ersten Auftreten		
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (20,6)	28 (22,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,87 [0,50; 1,52] 0,6334	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Patienten ohne B-Symptome zu Baseline 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Im VenR-Arm traten bei 26 Patienten (20,6 %) im Laufe der Studie das erste Mal B-Symptome auf, im BR-Arm bei 28 Patienten (22,6 %). Der Vergleich der Behandlungsarme (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,87 [0,50; 1,52]; 0,6334) war nicht statistisch signifikant.

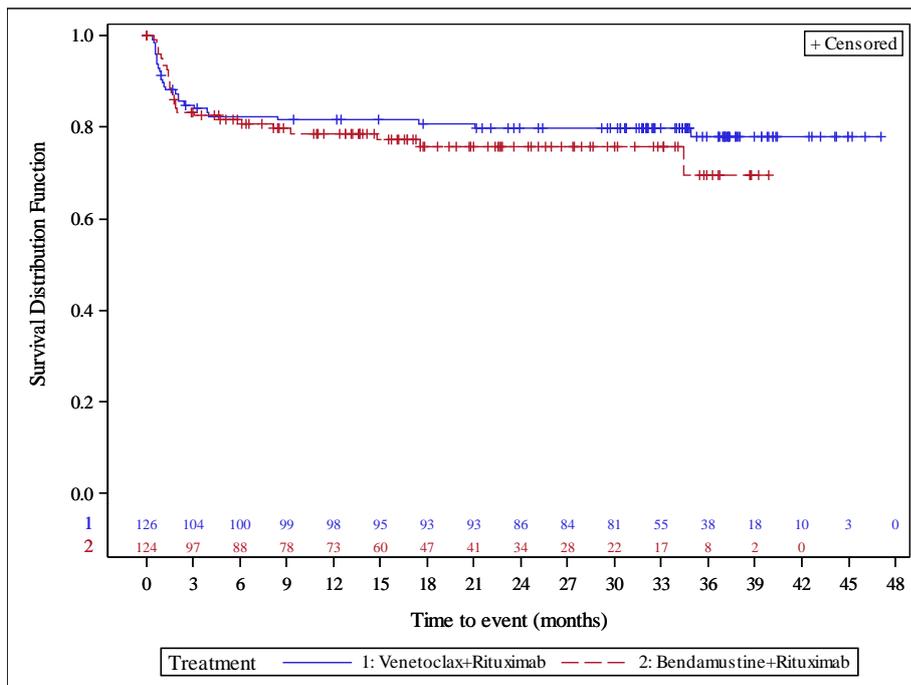


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis ersten Auftreten der B-Symptome für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-161: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum Wiederauftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten mit B-Symptomen zu Baseline, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=24 ^b	Bendamustin+Rituximab N=22 ^b
CIT-Population		
Zeit bis zum Wiederauftreten		
Anzahl Ereignisse n (%)	9 (37,5)	12 (54,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,42 [0,16; 1,11] 0,0652
Analyse zur AHR ₁₅ ^a [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Modell)		[0,21; 0,86] 0,0795
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [23,5; NB]	13,0 [0,5; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier (71) b: Patienten mit mindestens einem B-Symptom zu Baseline 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population wurde die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten lediglich im BR-Arm erreicht (13,0 Monate). Im VenR-Arm hatten zum Datenschnitt von 8. Mai 2018 9 Patienten (37,5 %) und im BR-Arm 12 Patienten (54,5 %) ein Wiederauftreten der B-Symptome. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests (p-Wert: 0,0652), sowie des Cox-PH-Modells (p-Wert: 0,0795) war jeweils nicht statistisch signifikant. Das IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen (71) zeigt, dass unter bestimmten Voraussetzungen eine bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % (AHR₁₅) angewendet werden kann. Diese Bedingungen sind durch ein statistisch signifikantes Ergebnis auf Studienebene bezüglich des Cox-PH-Modells (p-Wert=0,0216), ein nicht signifikantes Ergebnis in der Zielpopulation (p-Wert=0,0795), ein gleichgerichtetes HR der Nichtzielpopulation (HR=0,57) und einen nicht signifikanten Interaktionstest zwischen der Zielpopulation und der Nichtzielpopulation (p-Wert=0,5742) erfüllt. Bei der vom IQWiG vorgeschlagenen Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % ergibt sich für die CIT-Population ein 85 %-KI von [0,21; 0,86] und mit einem p-Wert von 0,0795 ein zum

Niveau 15 % statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von VenR. Das Risiko des Wiederauftretens von B-Symptomen ist bei einer Therapie mit VenR um 58 % reduziert.

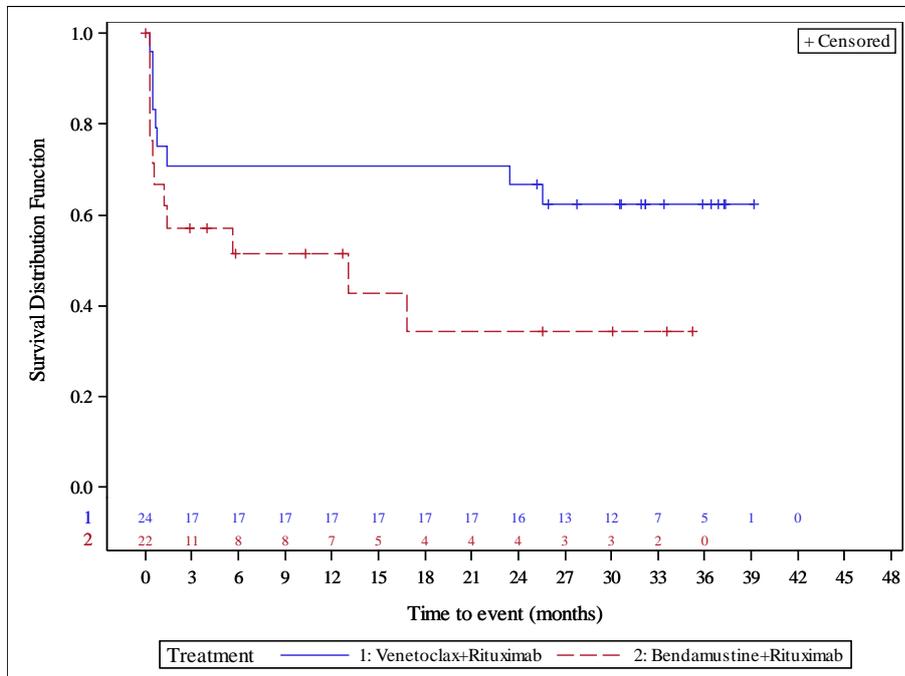


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Wiederauftreten der B-Symptome für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-162: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum ersten Auftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten ohne B-Symptome zu Baseline, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=50 ^a	Bendamustin+Rituximab N=42 ^a
CIT-Population		
Zeit bis zum ersten Auftreten		
Anzahl Ereignisse n (%)	10 (20,0)	8 (19,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	1,06 [0,41; 2,75] 0,9005	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [34,4; NB]

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=50 ^a	Bendamustin+Rituximab N=42 ^a
a: Patienten ohne B-Symptome zu Baseline HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten in keinem der beiden Arme erreicht. Im VenR-Arm hatten zum Datenschnitt von 8. Mai 2018 10 Patienten (20,0 %) und im BR-Arm 8 Patienten (19,0 %) ein Auftreten von B-Symptomen. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests (p-Wert: 0,9005) war nicht statistisch signifikant.

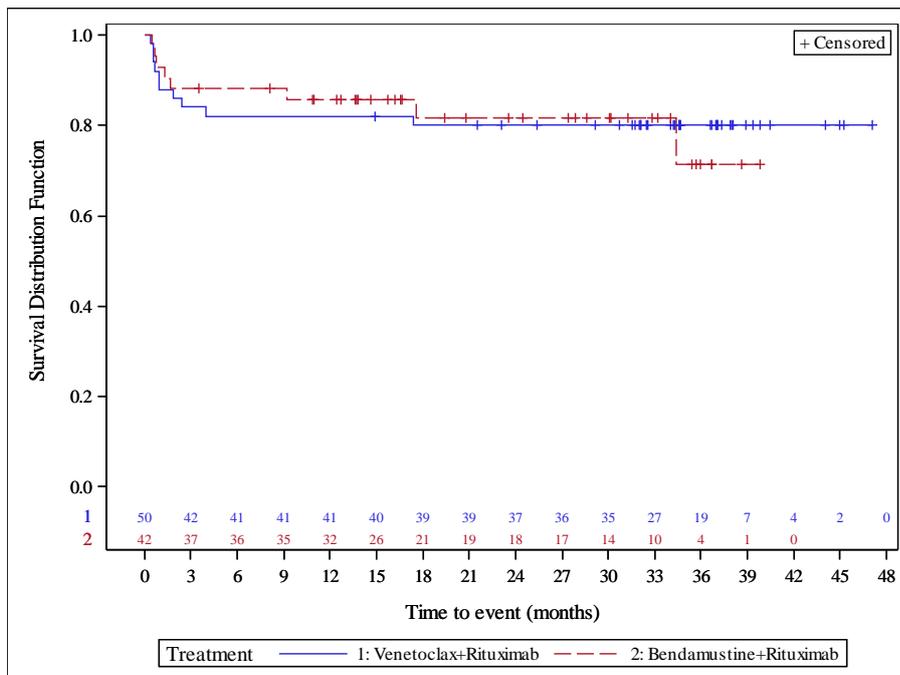


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten der B-Symptome für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-163: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum Wiederauftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten mit B-Symptomen zu Baseline, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=41 ^a	Bendamustin+Rituximab N=41 ^a
Hochrisiko-Population		
Zeit bis zum Wiederauftreten		
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (39,0)	19 (46,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,59 [0,29; 1,21] 0,1455
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [5,6; NB]	15,6 [1,9; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Patienten mit mindestens einem B-Symptom zu Baseline</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen nur im BR-Arm erreicht, diese lag bei 15,6 Monaten. Im VenR-Arm traten bei 16 Patienten (39,0 %) wieder B-Symptome auf und im BR-Arm bei 19 Patienten (46,3 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,59 ([95 %-KI]: [0,29; 1,21]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1455).

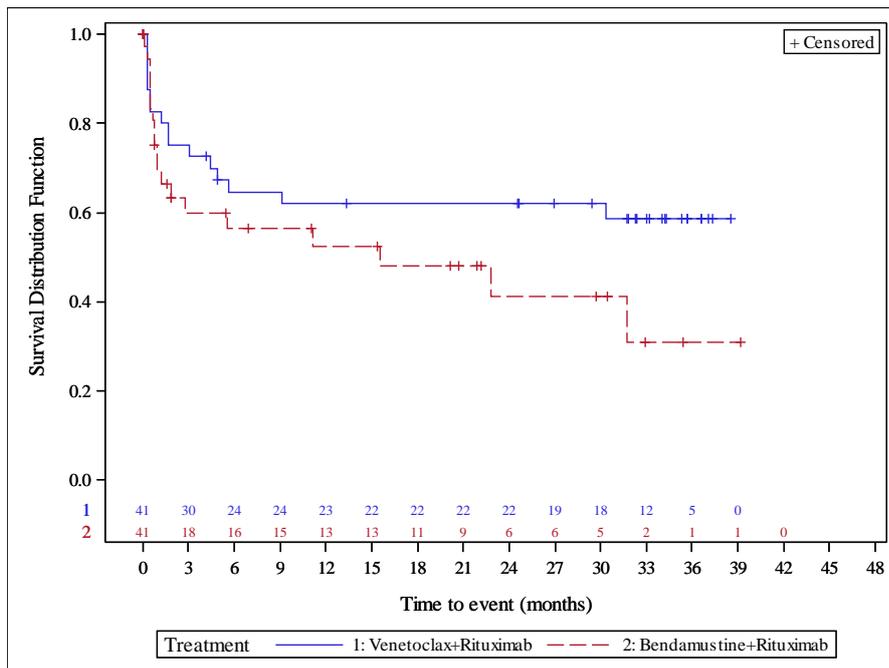


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Wiederauftreten der B-Symptome für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-164: Ergebnisse für B-Symptome: Zeit bis zum ersten Auftreten (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Patienten ohne B-Symptome zu Baseline, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=74 ^a	Bendamustin+Rituximab N=76 ^a
Hochrisiko-Population		
Zeit bis zum ersten Auftreten		
Anzahl Ereignisse n (%)	15 (20,3)	19 (25,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,70 [0,35; 1,43] 0,3295
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=74 ^a	Bendamustin+Rituximab N=76 ^a
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Patienten ohne B-Symptome zu Baseline 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Im VenR-Arm traten bei 15 Patienten (20,3 %) im Laufe der Studie das erste Mal B-Symptome auf, im BR-Arm bei 19 Patienten (25,0 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,70 ([95 %-KI]: [0,35; 1,43]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3295).

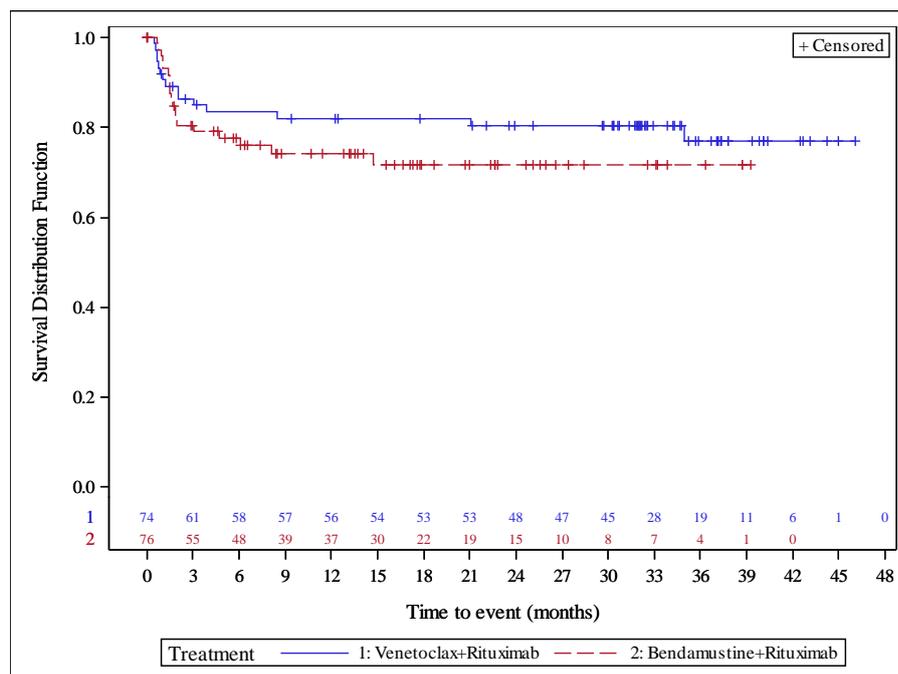


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten der B-Symptome für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30– RCT

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

Tabelle 4-165: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	<p>EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö). Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstaus/Lebensqualität. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert.</p> <p>Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen folgende Funktionsskalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion <p>Für die oben genannten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus werden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung der Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt. • Zeit bis zur Verschlechterung: Abnahme der Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verbesserung: Zunahme der Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. <p>Die Population, auf der die Auswertung der PRO-Daten basiert (EORTC QLQ-C30-Analyseset), schließt alle randomisierten Patienten ein, die einen Baseline Wert und mindestens einen Wert nach Baseline hatten.</p>
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; PRO: patientenberichteter Endpunkt	

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

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

Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen) operationalisiert.

Im Rahmen der PRO-Analysen wurde im Behandlungsarm VenR der Tag 1 der Ramp-up-Phase als Baseline-Wert festgelegt, da dies der erste Tag war, an dem den Patienten die Studienbehandlung verabreicht wurde. Für den Behandlungsarm BR war der Baseline-Wert der Tag 1 des ersten Zyklus vor Start der Kombinationstherapie. Aufgrund eines Fehlers in einer früheren Protokollversion wurden im VenR-Arm über mehrere Monate keine PRO-Messungen zu Baseline erhoben. Als der Fehler bemerkt wurde, wurde das Protokoll berichtigt. Aus diesem Grund war im VenR-Arm die Compliance für den Baseline-Wert zu Tag 1 der Ramp-up-Phase entsprechend niedrig.

Werte zum EORTC QLQ-C30 wurden zu den Tagen 1 der Zyklen 1-6 und anschließend zu den Follow-up-Visiten erhoben.

Die PRO-Analysen basierten auf allen randomisierten Patienten, die nach der Baseline Messung noch mindestens eine Untersuchung für patientenberichtete Endpunkte dokumentiert hatten. Eine Imputation von fehlenden Werten erfolgte nicht.

Zur Berechnung der Veränderung der Skalen zum Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert wurden MMRM-Analysen durchgeführt. Das Modell wurde bezüglich Baseline Wert, Behandlung, Visite und dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert. Es fließen alle Patienten ins Modell ein, die mindestens zu einer Visite und

zu Baseline einen Wert haben. Die Darstellung der Veränderung der Skalen von Baseline bis zum Bewertungszeitpunkt erfolgt zum Zeitpunkt Ende der Kombinationstherapie (EOCTR-Visite), da diese Visite als am relevantesten erachtet wird. Neben der tabellarischen Darstellung der Veränderung der Skalen zum Zeitpunkt Ende der Kombinationstherapie (EOCTR-Visite) erfolgt eine grafische Veranschaulichung der Verläufe der Skalen zu diesem Zeitpunkt.

Im Rahmen der Time-to-event-Analysen wurde das HR und 95 %-KI mit Hilfe eines stratifizierten Cox-PH-Modells berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren 17p-Deletionsstatus (ja/nein), Risikostatus (hoch/niedrig) und geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa oder Asien).

Die Analysen mittels MMRM sowie die Zeit bis zur Verschlechterung und die Zeit bis zur Verbesserung dienen im vorliegenden Dossier als primäre Analysen.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellt.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der MURANO-Studie nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß Randomisierung ausgewertet wurde. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 nicht identifiziert werden. Um die Validität des Fragebogens sicherzustellen und die Anforderungen der Behörden zu erfüllen, wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 vom Patienten ausgefüllt, bevor andere studienspezifische Untersuchungen durchgeführt wurden und die Studienmedikation verabreicht wurde.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-167: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungseffekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtpopulation													
Globaler Gesundheitsstatus													
EOCTR-Visite	68	67,16 (22,25)	61	74,18 (18,37)	61	9,18 (2,29)	176	63,02 (21,45)	143	69,70 (18,38)	142	4,80 (1,47)	4,38 (2,72) [-0,96; 9,72] 0,1075
Körperliche Funktion													
EOCTR-Visite	68	83,53 (15,26)	62	87,85 (11,61)	62	4,57 (1,74)	177	82,59 (17,46)	142	86,15 (15,05)	142	2,70 (1,11)	1,87 (2,06) [-2,18; 5,91] 0,3657
Rollenfunktion													
EOCTR-Visite	68	83,58 (21,06)	62	86,29 (18,73)	62	4,92 (2,62)	177	78,25 (25,67)	143	82,17 (21,45)	143	1,89 (1,68)	3,03 (3,11) [-3,08; 9,14] 0,3307
Kognitive Funktion													
EOCTR-Visite	68	89,71 (14,97)	61	89,62 (14,00)	61	1,23 (2,13)	176	86,55 (16,78)	143	84,73 (20,60)	142	-2,67 (1,37)	3,91 (2,53) [-1,06; 8,87] 0,1235
Emotionale Funktion													
EOCTR-Visite	68	82,11 (15,92)	61	85,93 (16,63)	61	4,97 (2,13)	176	78,98 (22,47)	143	81,88 (19,81)	142	1,76 (1,37)	3,21 (2,53) [-1,75; 8,17] 0,2046

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Veränderung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Veränderung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesamtpopulation													
Soziale Funktion													
EOCTR-Visite	68	85,29 (21,26)	61	87,43 (20,56)	61	2,79 (2,64)	176	82,48 (22,06)	143	82,87 (24,22)	142	-1,39 (1,69)	4,18 (3,14) [-1,97; 10,34] 0,1824
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.</p> <p>EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich des globalen Gesundheitsstatus zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 9,18 Punkte (SD: 2,29) erreicht, im BR-Arm um 4,80 Punkte (SD: 1,47). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,1075).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich der Funktionsskala „körperliche Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 4,57 Punkte (SD: 1,74) erreicht, im BR-Arm um 2,70 Punkte (SD: 1,11). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,3657).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich der Funktionsskala „Rollenfunktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 4,92 Punkte (SD: 2,62) erreicht, im BR-Arm um 1,89 Punkte (SD: 1,68). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,3307).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 1,23 Punkte (SD: 2,13) erreicht. Im BR-Arm zeigte sich eine Verschlechterung um 2,67 Punkte (SD: 1,37). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,1235).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 4,97 Punkte (SD: 2,13) erreicht, im BR-Arm um 1,76 Punkte (SD: 1,37). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,2046).

In der Gesamtpopulation wurde bezüglich der Funktionsskala „Soziale Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 2,79 Punkte (SD: 2,64) erreicht. Im BR-Arm zeigte sich eine Verschlechterung um 1,39 Punkte (SD: 1,69). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,1824).

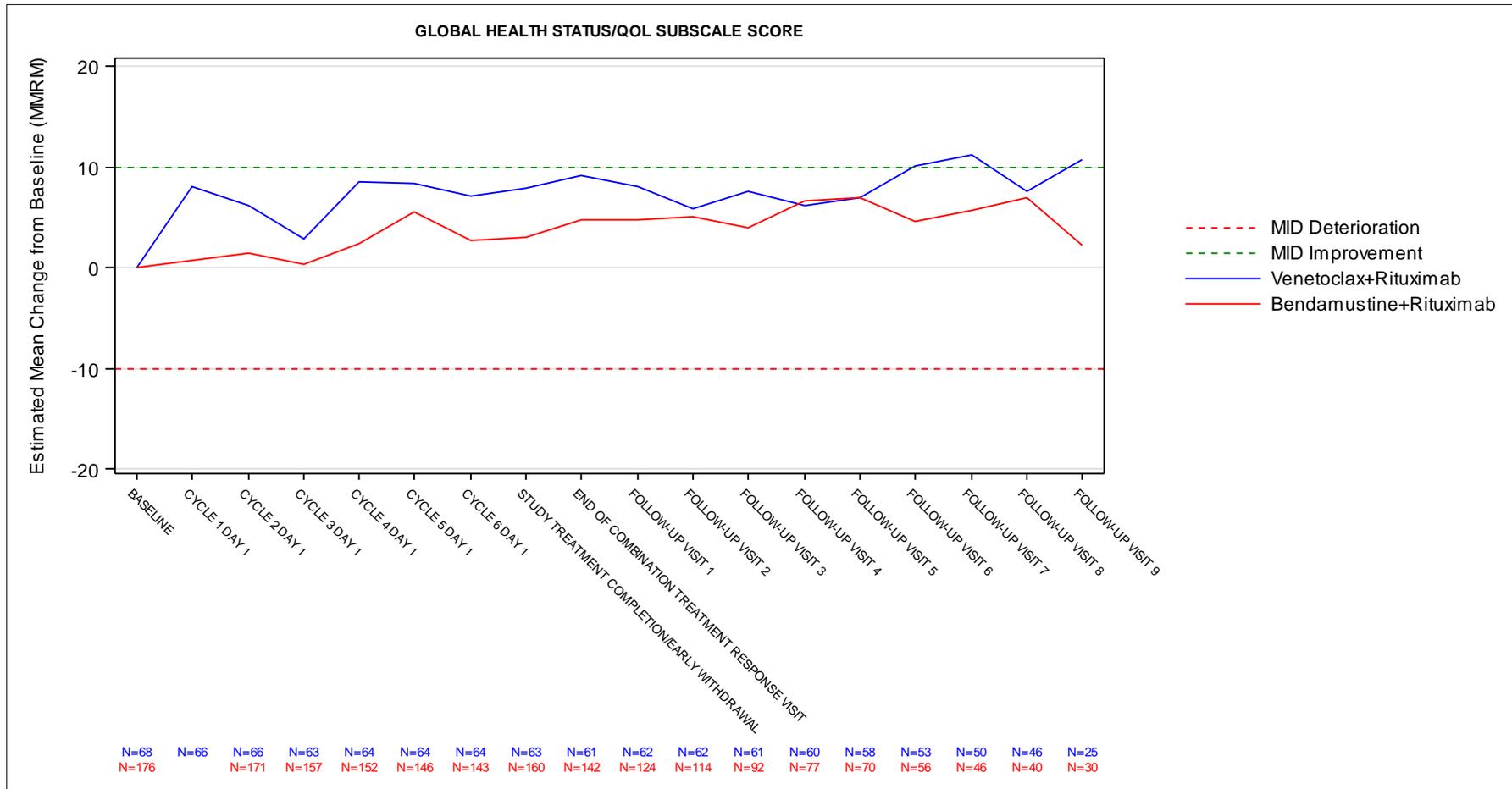


Abbildung 126: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

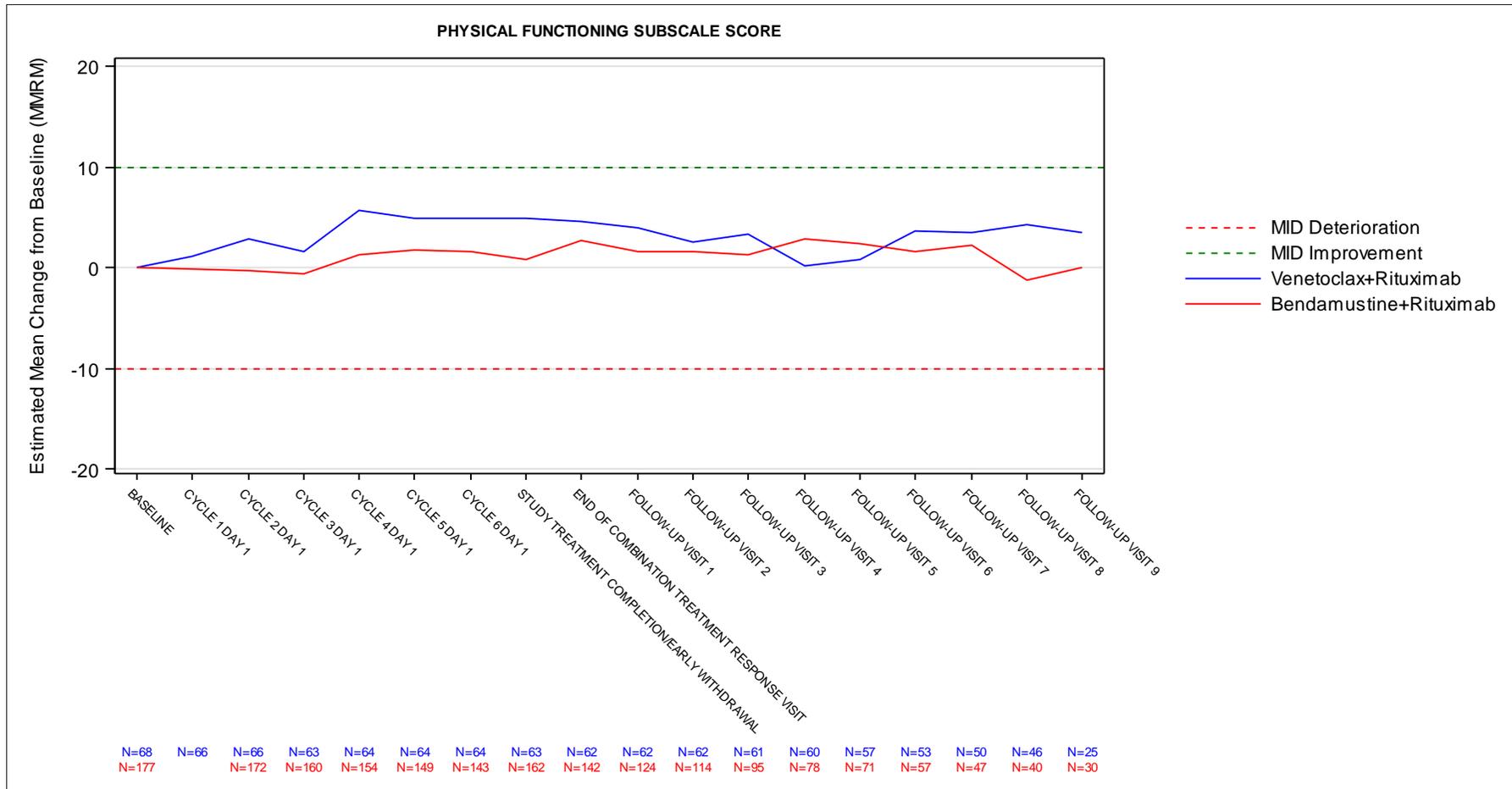


Abbildung 127: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

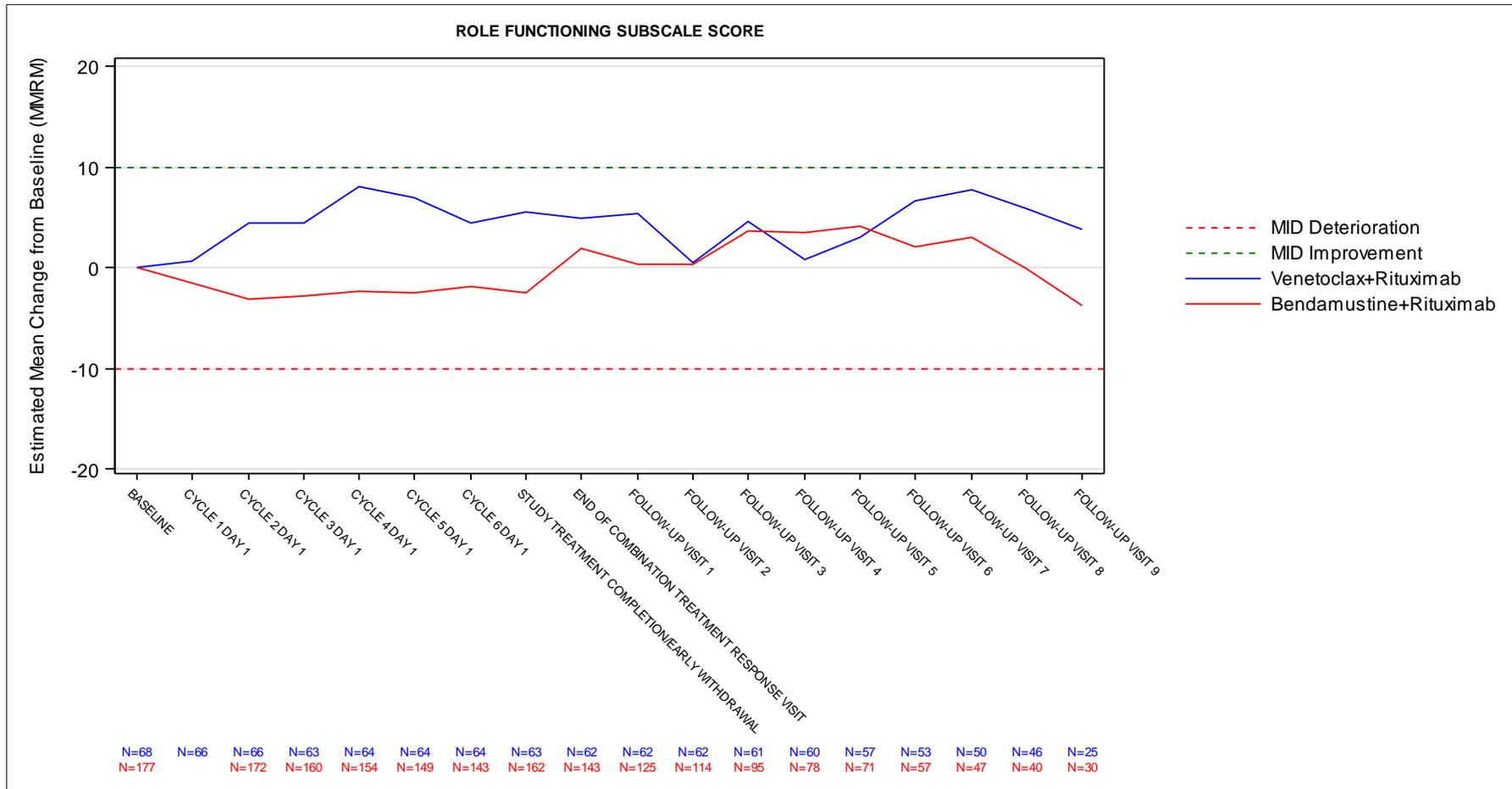


Abbildung 128: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

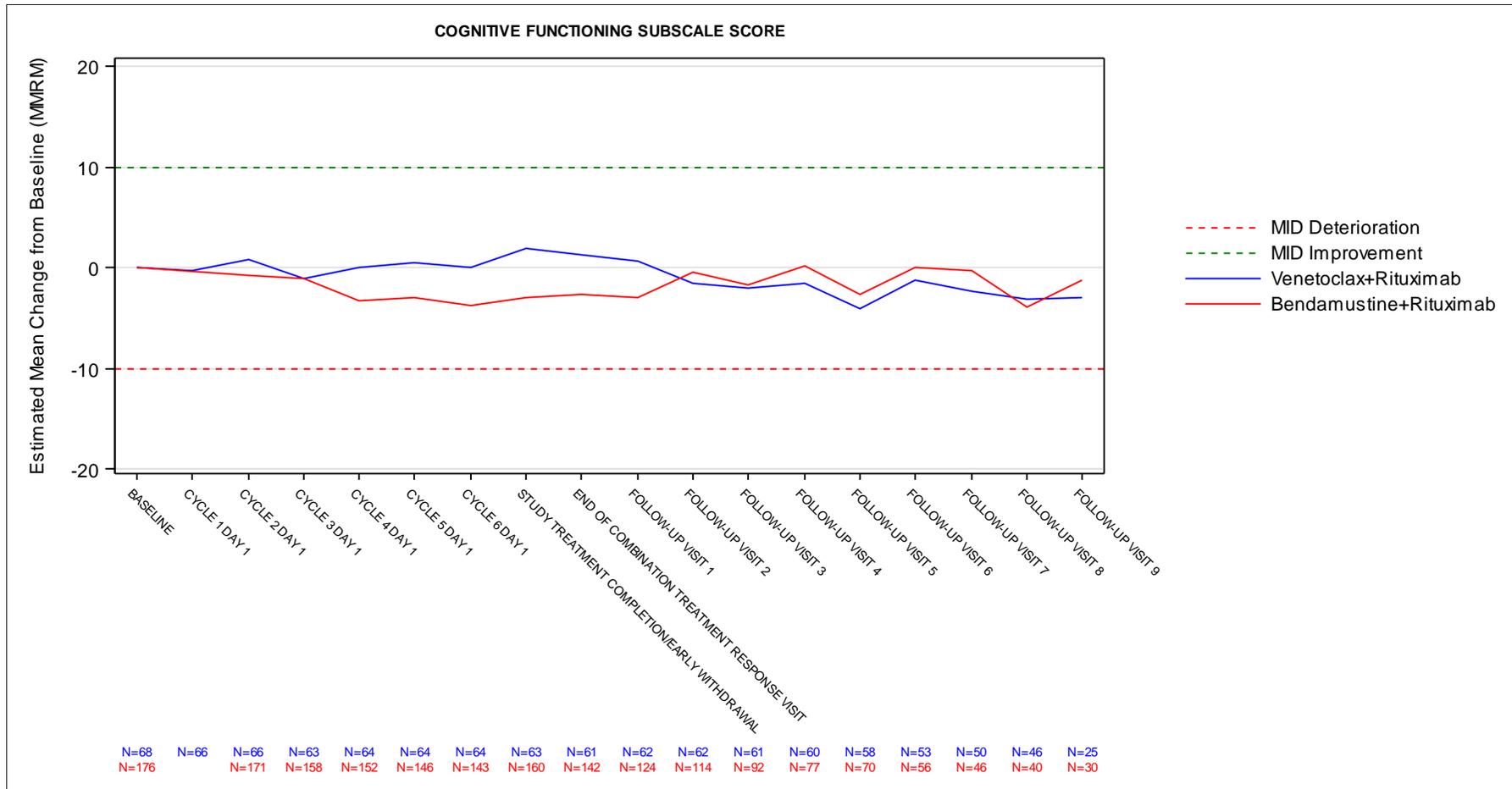


Abbildung 129: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

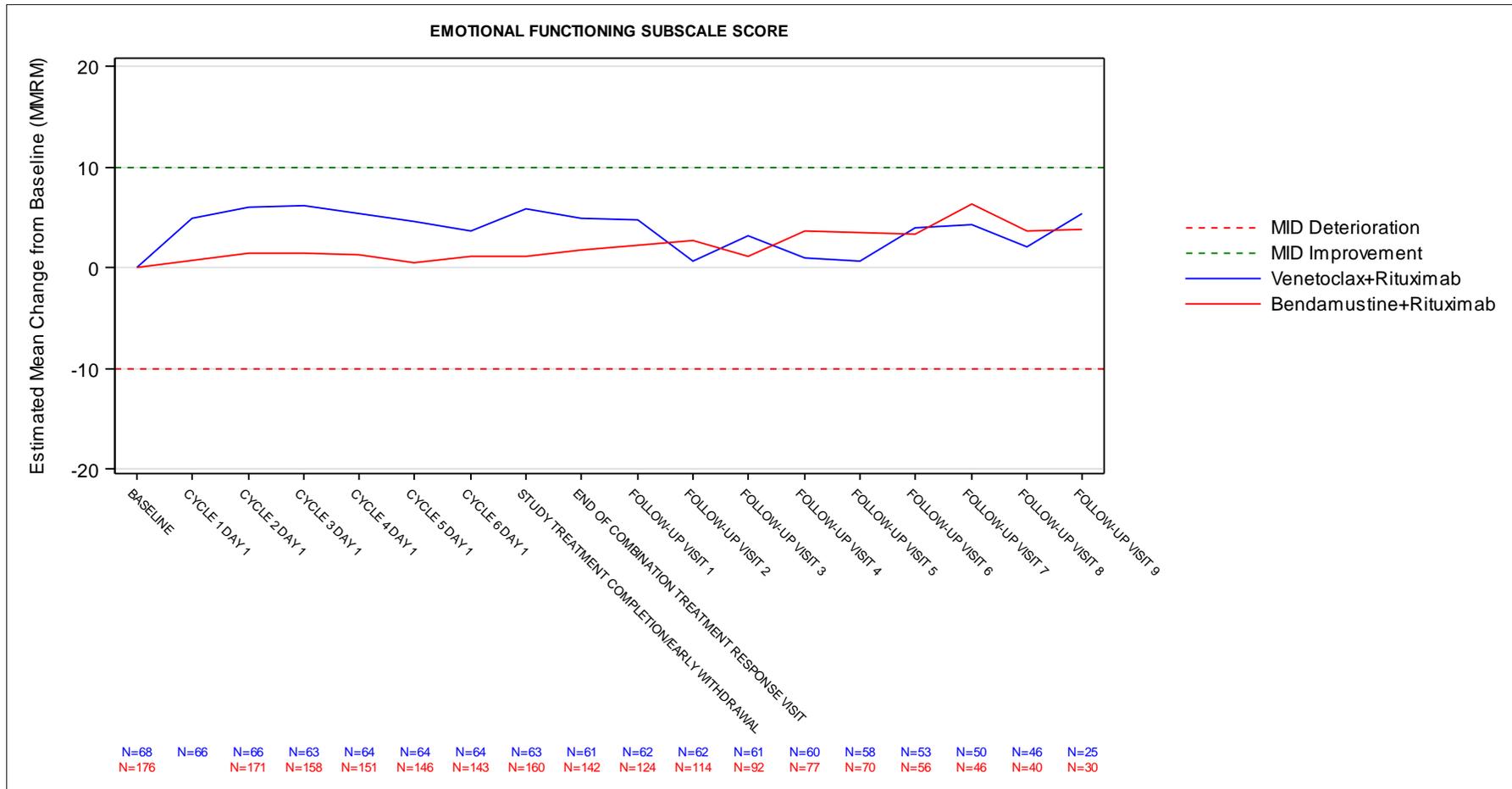


Abbildung 130: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

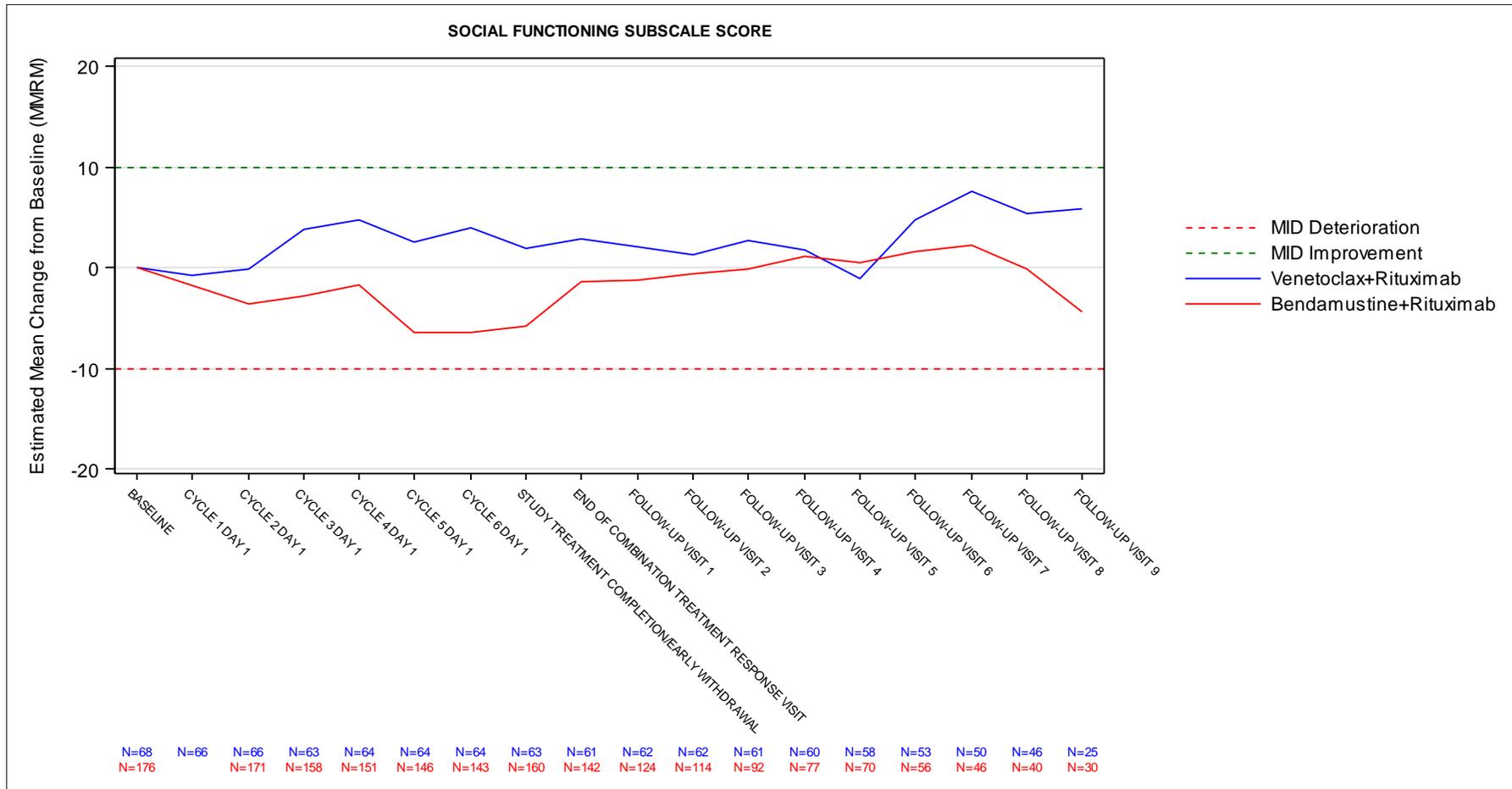


Abbildung 131: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-168: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
CIT-Population													
Globaler Gesundheitsstatus													
EOCTR-Visite	30	71,11 (19,42)	27	77,47 (19,59)	27	9,48 (3,56)	61	64,62 (20,62)	55	69,39 (18,98)	54	2,85 (2,52)	6,63 (4,36) [-1,94; 15,19] 0,1291
Körperliche Funktion													
EOCTR-Visite	30	87,78 (15,17)	28	88,57 (11,45)	28	2,07 (2,24)	62	84,81 (17,15)	55	86,91 (15,23)	55	0,92 (1,58)	1,15 (2,74) [-4,23; 6,53] 0,6743
Rollenfunktion													
EOCTR-Visite	30	87,78 (19,04)	28	88,69 (18,17)	28	4,75 (3,52)	62	79,03 (25,24)	55	84,85 (19,32)	55	2,62 (2,49)	2,13 (4,32) [-6,34; 10,61] 0,6216
Kognitive Funktion													
EOCTR-Visite	30	90,00 (16,14)	27	90,74 (14,12)	27	1,48 (3,55)	61	87,43 (16,00)	55	85,15 (20,95)	54	-3,31 (2,51)	4,79 (4,35) [-3,75; 13,34] 0,2712
Emotionale Funktion													
EOCTR-Visite	30	81,11 (18,82)	27	87,96 (18,39)	27	7,49 (2,83)	61	80,87 (21,37)	55	82,42 (16,33)	54	2,19 (2,00)	5,30 (3,47) [-1,50; 12,11] 0,1263

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungseffekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
CIT-Population													
Soziale Funktion													
EOCTR-Visite	30	90,56 (16,77)	27	91,36 (16,26)	27	2,53 (3,31)	61	85,52 (21,83)	55	86,36 (19,53)	54	-0,80 (2,34)	3,34 (4,06) [-4,62; 11,30] 0,4110
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.</p> <p>CIT: Chemo-Immuntherapie; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>													

In der CIT-Population wurde bezüglich des globalen Gesundheitsstatus zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 9,48 Punkte (SD: 3,56) erreicht, im BR-Arm um 2,85 Punkte (SD: 2,52). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,1291).

In der CIT-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „körperliche Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 2,07 Punkte (SD: 2,24) erreicht, im BR-Arm um 0,92 Punkte (SD: 1,58). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,6743).

In der CIT-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „Rollenfunktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 4,75 Punkte (SD: 3,52) erreicht, im BR-Arm um 2,62 Punkte (SD: 2,49). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,6216).

In der CIT-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 1,48 Punkte (SD: 3,55) erreicht. Im BR-Arm zeigte sich eine Verschlechterung um 3,31 Punkte (SD: 2,51). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,2712).

In der CIT-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 7,49 Punkte (SD: 2,83) erreicht, im BR-Arm um 2,19 Punkte (SD: 2,00). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,1263).

In der CIT-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „Soziale Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 2,53 Punkte (SD: 3,31) erreicht. Im BR-Arm zeigte sich eine Verschlechterung um 0,80 Punkte (SD: 2,34). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,4110).

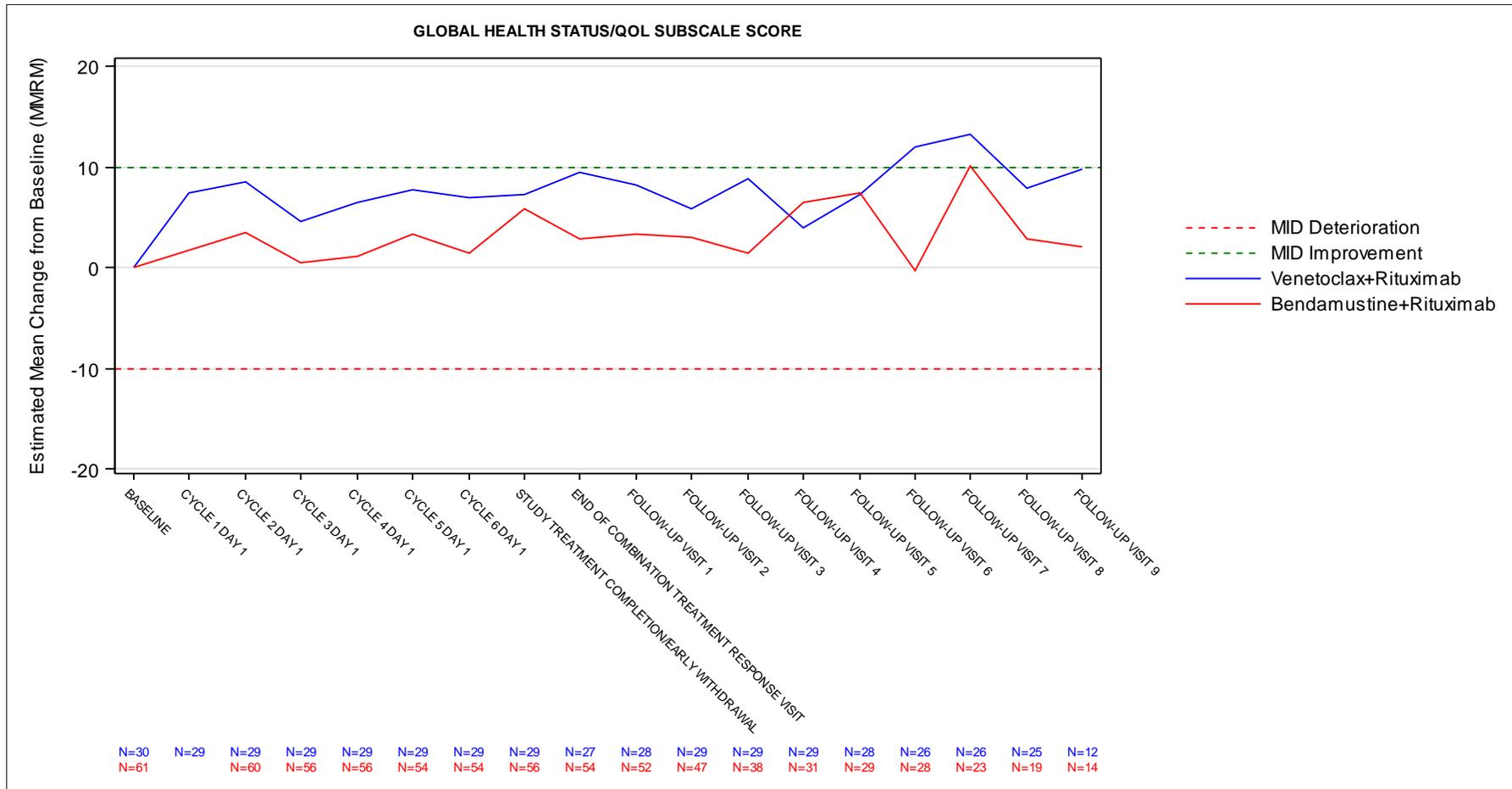


Abbildung 132: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

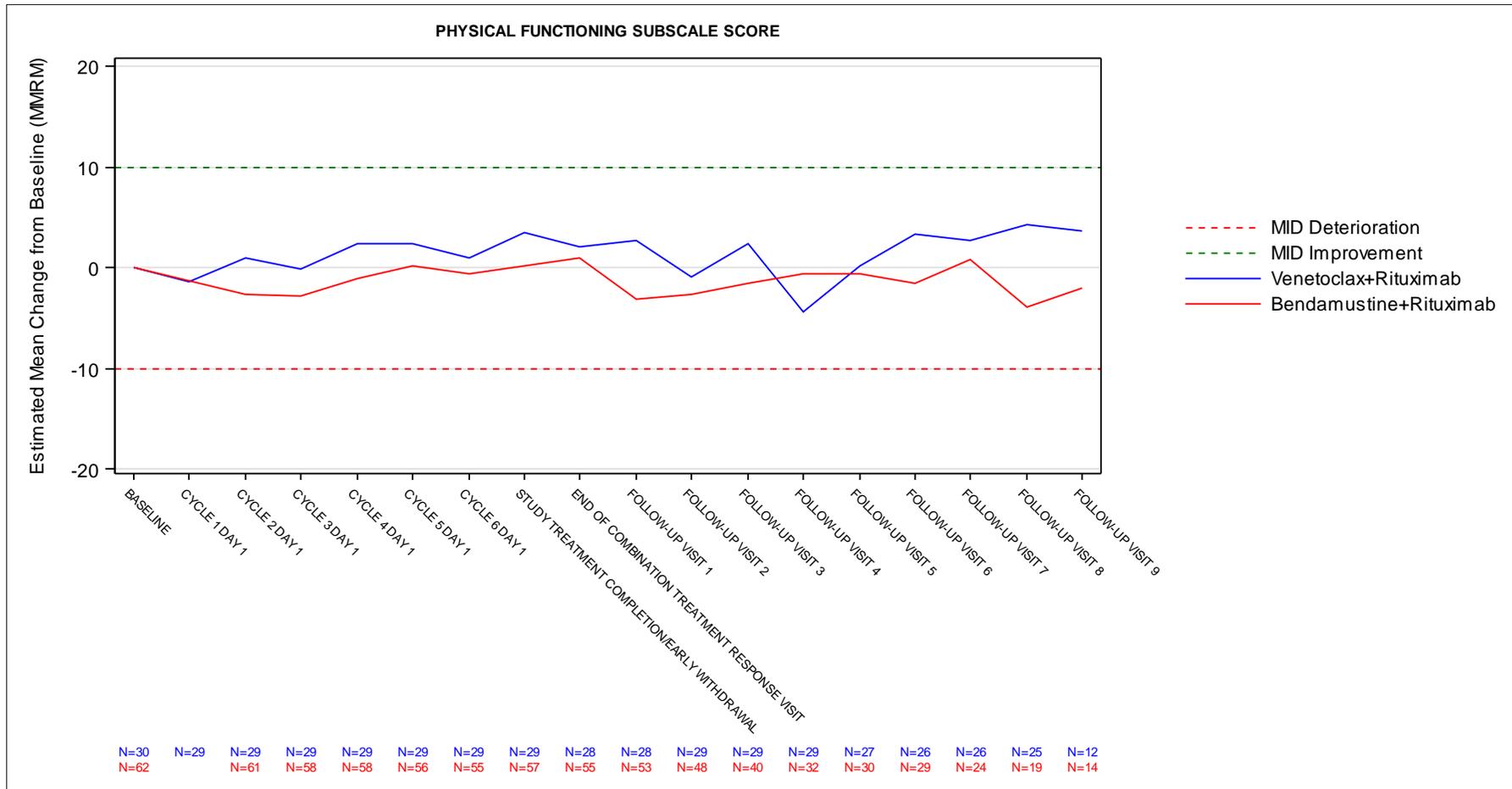


Abbildung 133: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

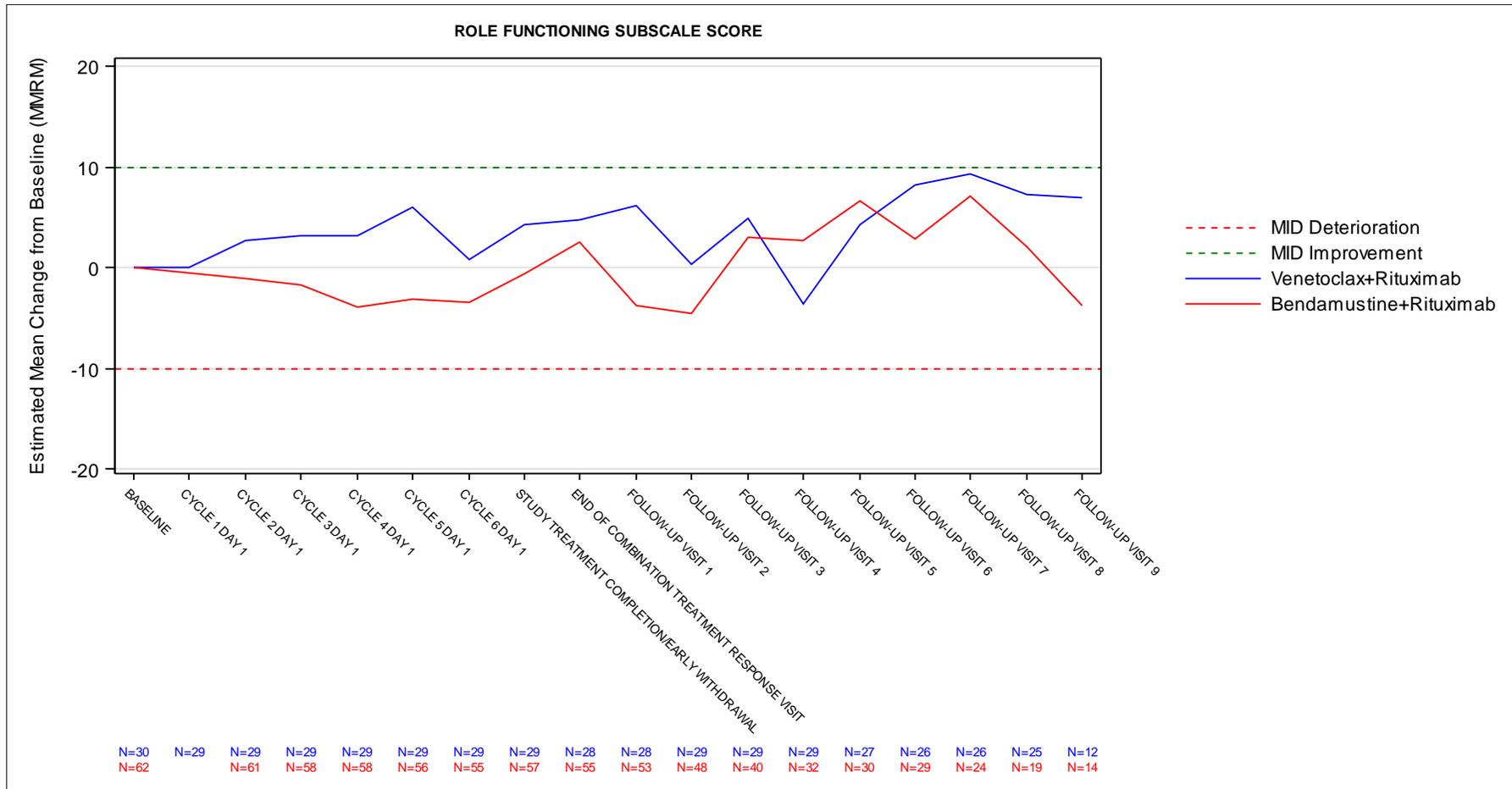


Abbildung 134: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

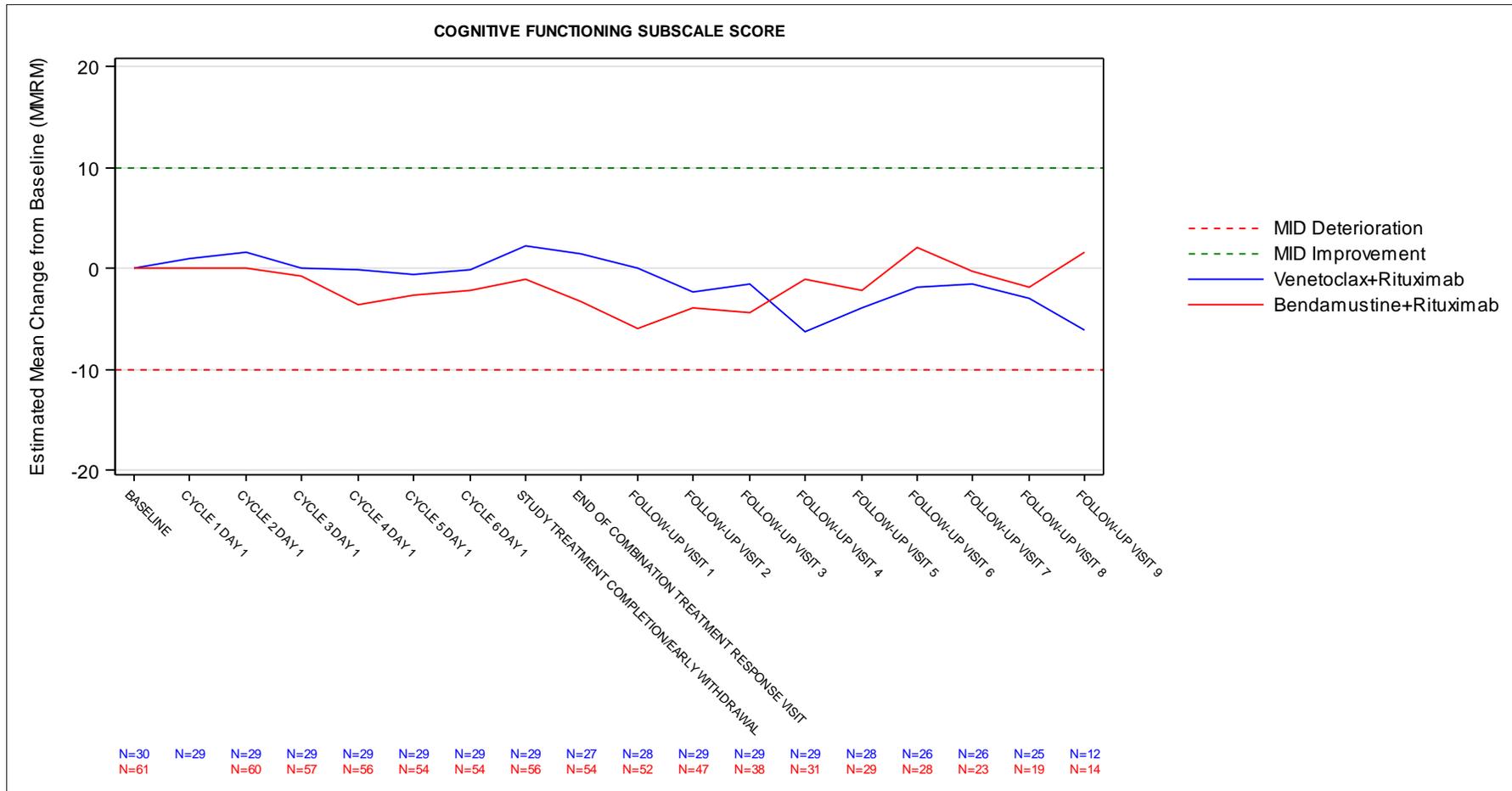


Abbildung 135: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

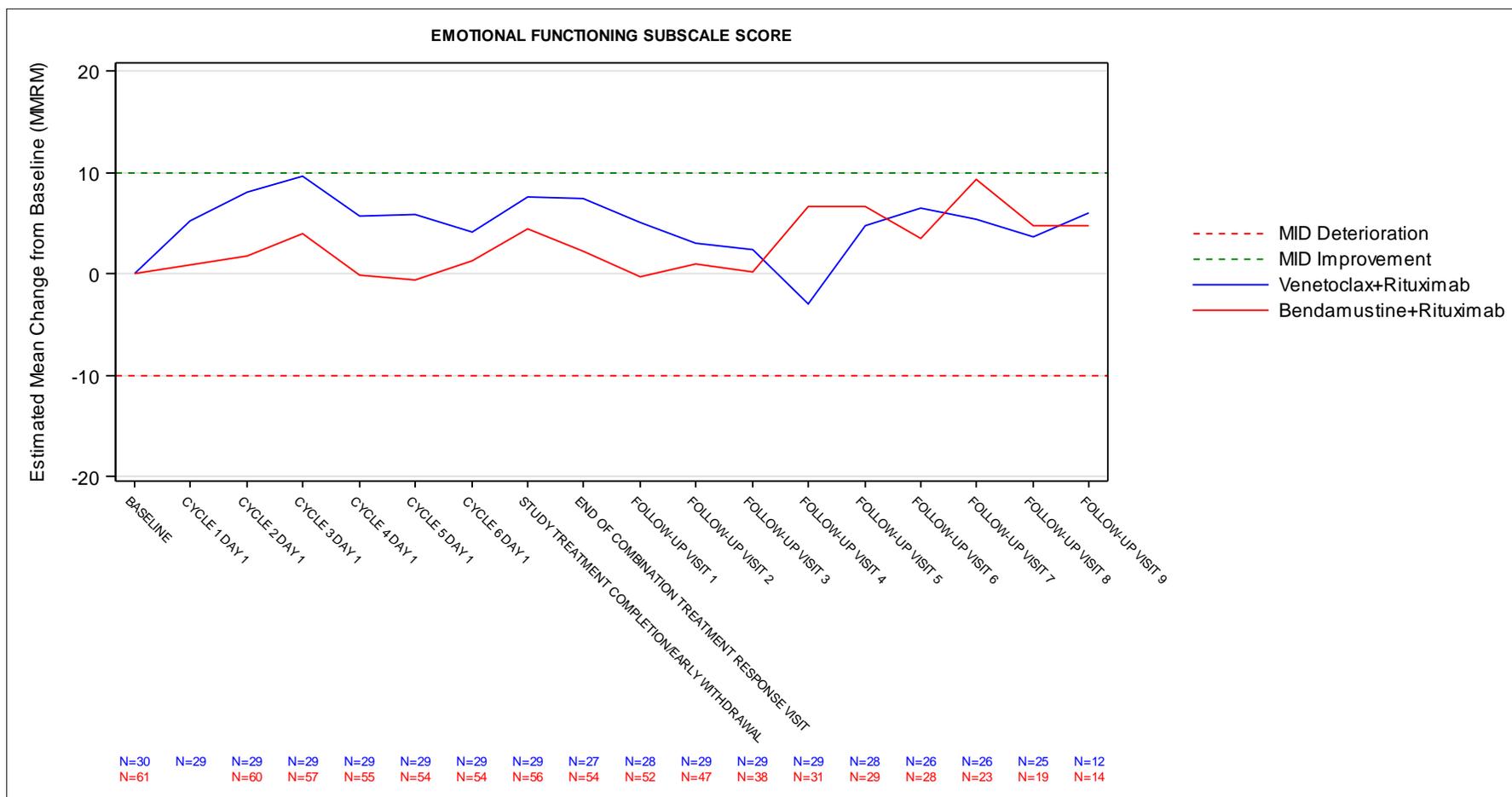


Abbildung 136: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

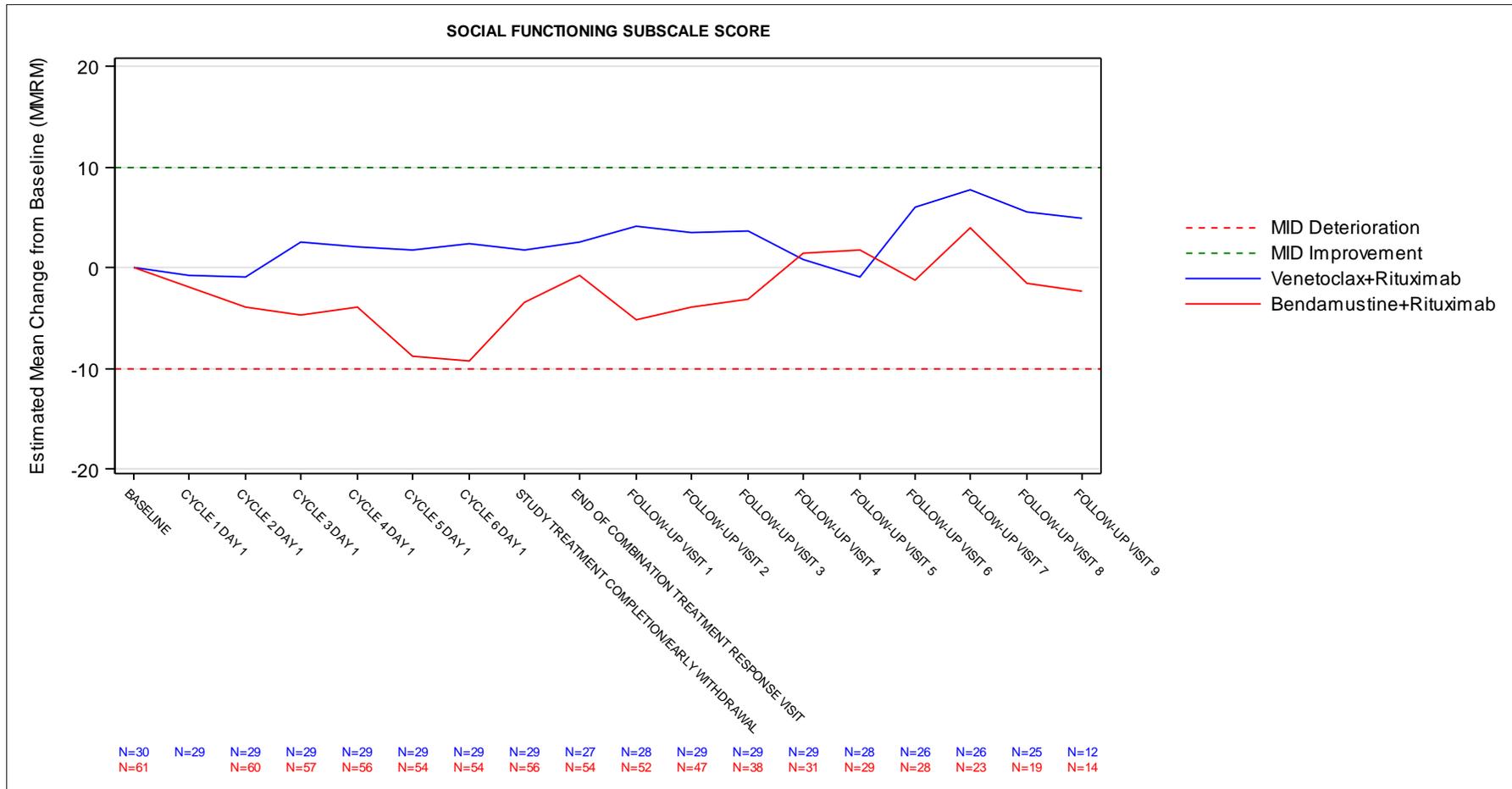


Abbildung 137: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die CIT-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-169: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungseffekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Hochrisiko-Population													
Globaler Gesundheitsstatus													
EOCTR-Visite	37	63,51 (24,16)	33	70,96 (17,07)	33	8,43 (3,12)	105	62,14 (21,93)	82	69,00 (18,30)	82	5,81 (1,93)	2,63 (3,67) [-4,57; 9,82] 0,4740
Körperliche Funktion													
EOCTR-Visite	37	80,36 (14,82)	33	87,27 (12,06)	33	6,42 (2,58)	105	80,95 (17,98)	81	85,27 (15,19)	81	3,91 (1,57)	2,51 (3,02) [-3,42; 8,44] 0,4065
Rollenfunktion													
EOCTR-Visite	37	80,18 (22,51)	33	84,85 (19,26)	33	5,01 (3,77)	105	78,10 (25,03)	82	80,08 (23,05)	82	0,95 (2,32)	4,06 (4,42) [-4,61; 12,74] 0,3585
Kognitive Funktion													
EOCTR-Visite	37	89,19 (14,28)	33	88,38 (14,12)	33	0,99 (2,77)	105	85,71 (17,21)	82	84,15 (20,77)	82	-2,29 (1,71)	3,28 (3,26) [-3,11; 9,67] 0,3138
Emotionale Funktion													
EOCTR-Visite	37	82,88 (13,60)	33	84,09 (15,36)	33	2,47 (3,14)	105	77,78 (23,36)	82	81,50 (21,48)	82	1,60 (1,93)	0,87 (3,68) [-6,36; 8,10] 0,8128

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungseffekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verände- rung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Hochrisiko-Population													
Soziale Funktion													
EOCTR-Visite	37	80,63 (23,74)	33	83,84 (23,38)	33	3,09 (4,01)	105	80,00 (22,57)	82	80,49 (26,81)	82	-0,90 (2,47)	3,99 (4,71) [-5,25; 13,23] 0,3974
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.</p> <p>EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich des globalen Gesundheitsstatus zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 8,43 Punkte (SD: 3,12) erreicht, im BR-Arm um 5,81 Punkte (SD: 1,93). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,4740).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „körperliche Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 6,42 Punkte (SD: 2,58) erreicht, im BR-Arm um 3,91 Punkte (SD: 1,57). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,4065).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „Rollenfunktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 5,01 Punkte (SD: 3,77) erreicht, im BR-Arm um 0,95 Punkte (SD: 2,32). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,3585).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „Kognitive Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 0,99 Punkte (SD: 2,77) erreicht, Im BR-Arm zeigte sich eine Verschlechterung um 2,29 Punkte (SD: 1,71). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,3138).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „Emotionale Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 2,47 Punkte (SD: 3,14) erreicht, im BR-Arm um 1,60 Punkte (SD: 1,93). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,8128).

In der Hochrisiko-Population wurde bezüglich der Funktionsskala „Soziale Funktion“ zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 3,09 Punkte (SD: 4,01) erreicht. Im BR-Arm zeigte sich eine Verschlechterung um 0,90 Punkte (SD: 2,47). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,3974).

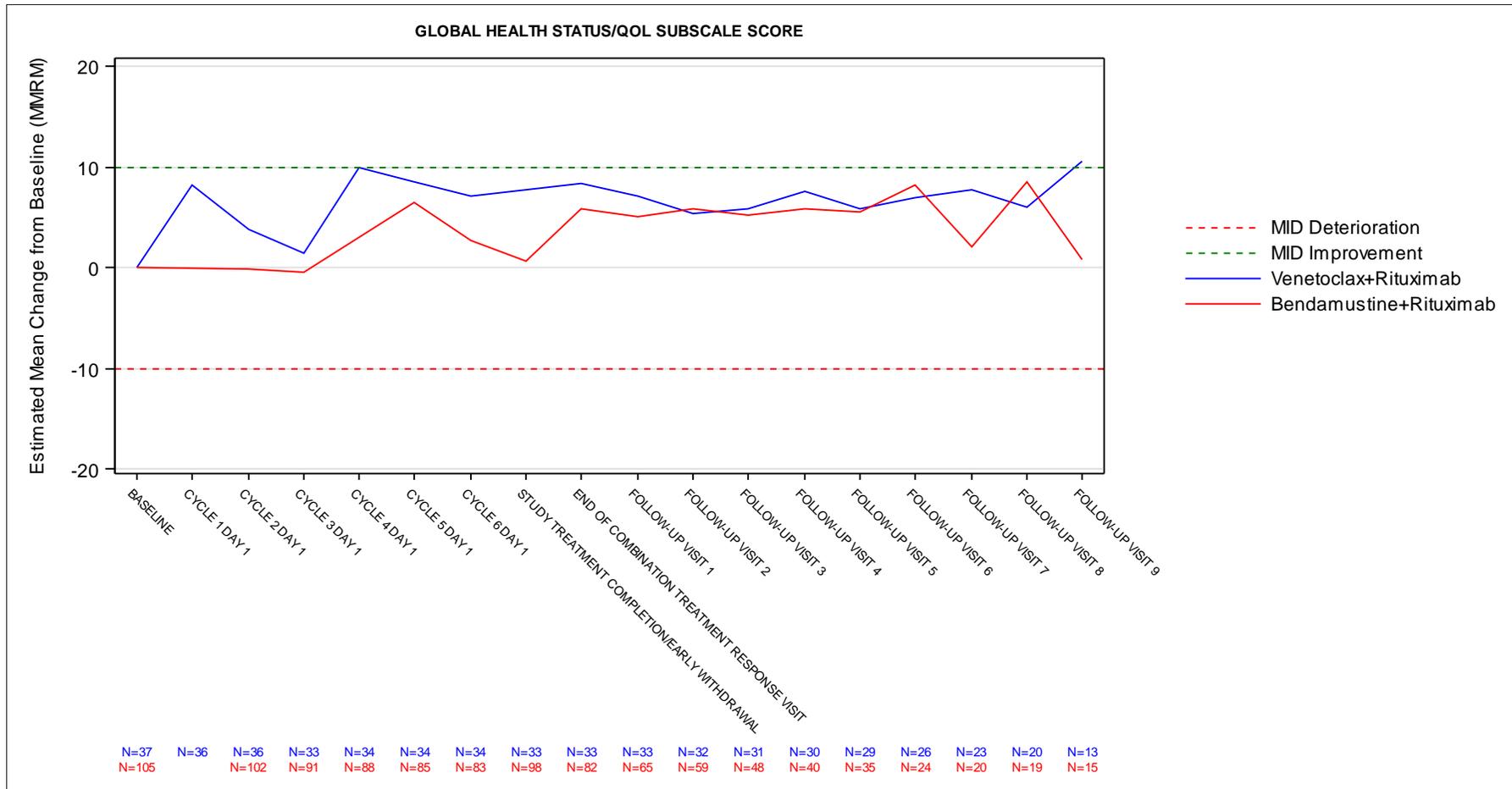


Abbildung 138: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

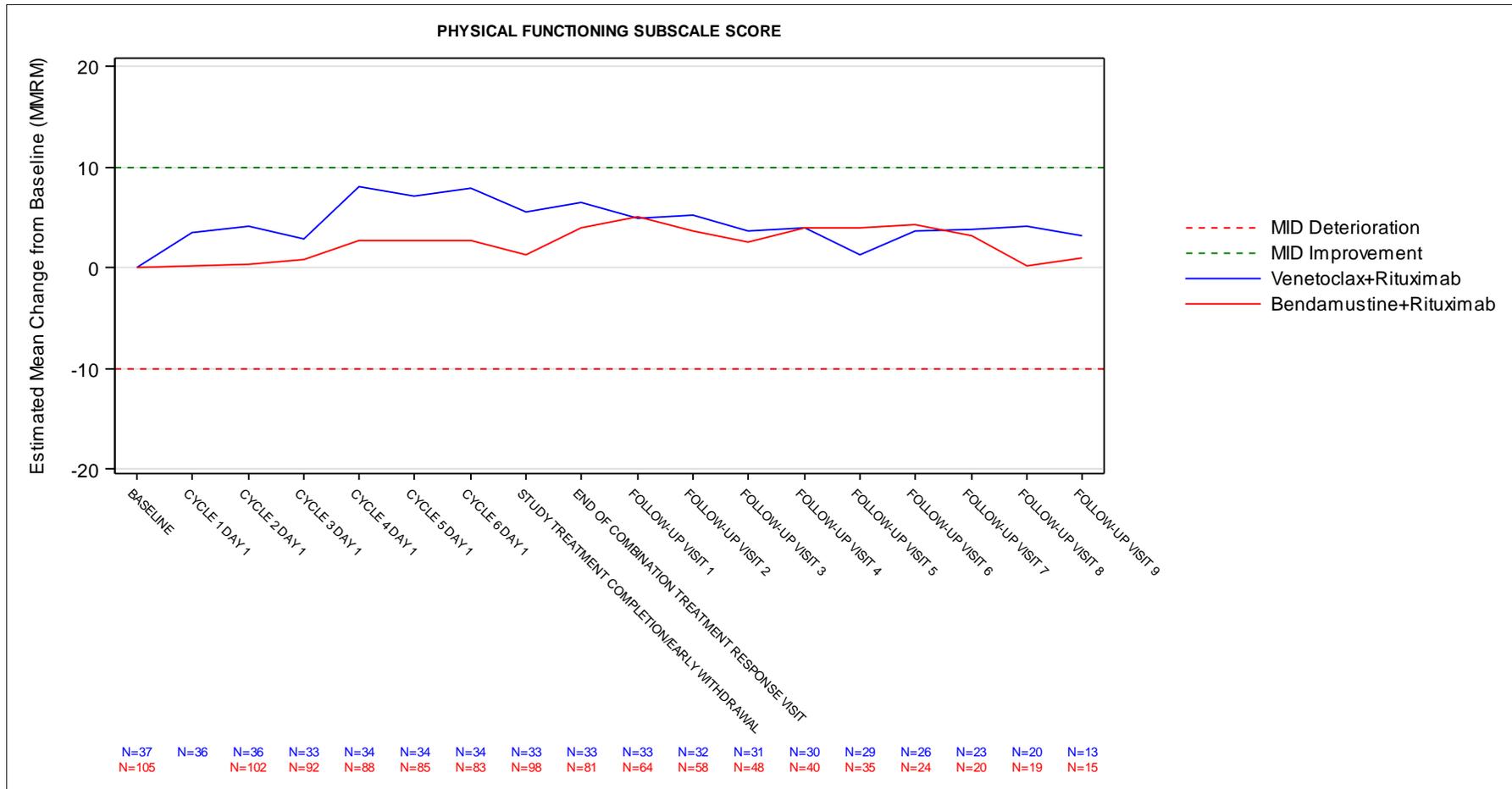


Abbildung 139: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population
 Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

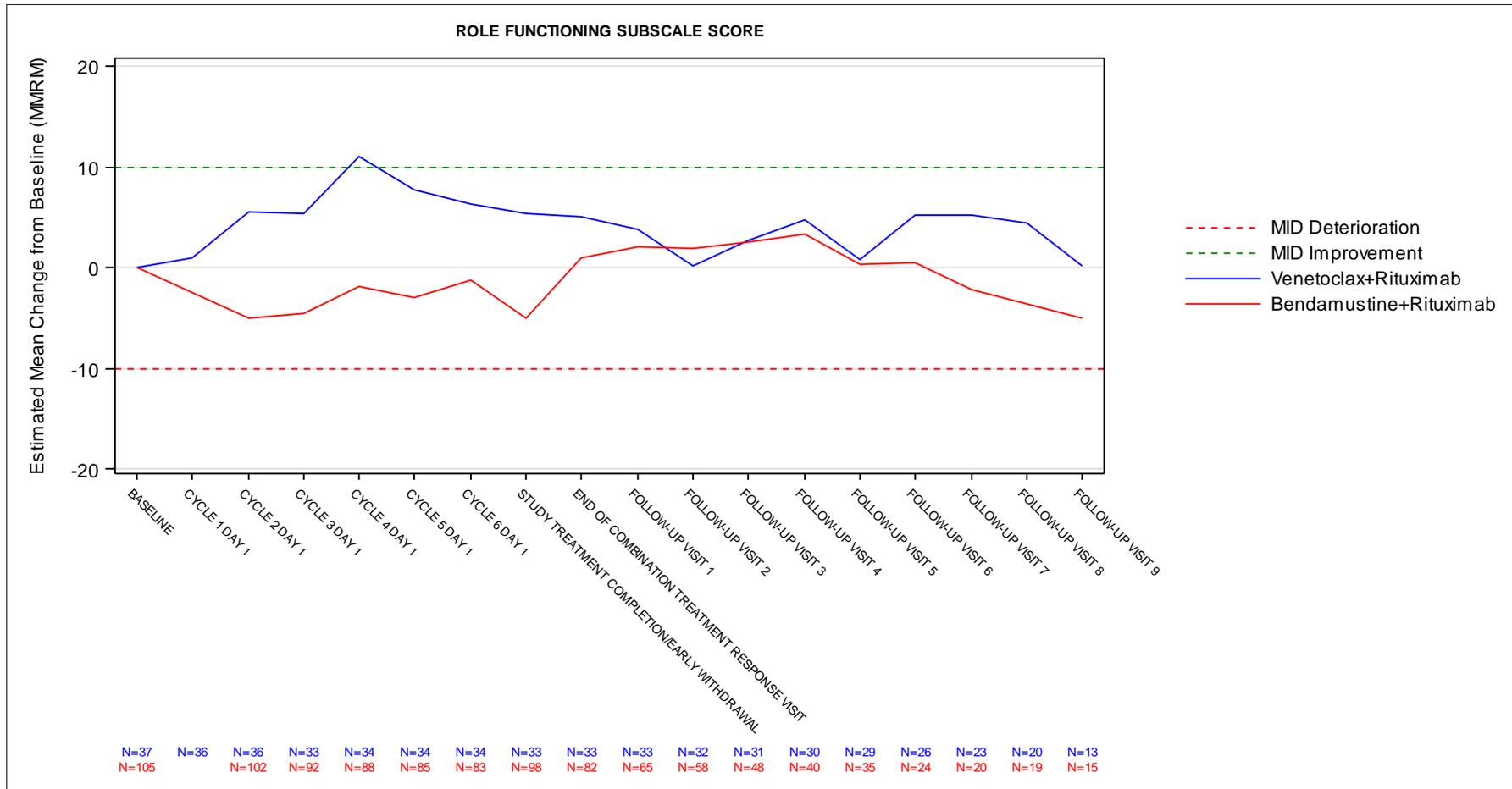


Abbildung 140: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

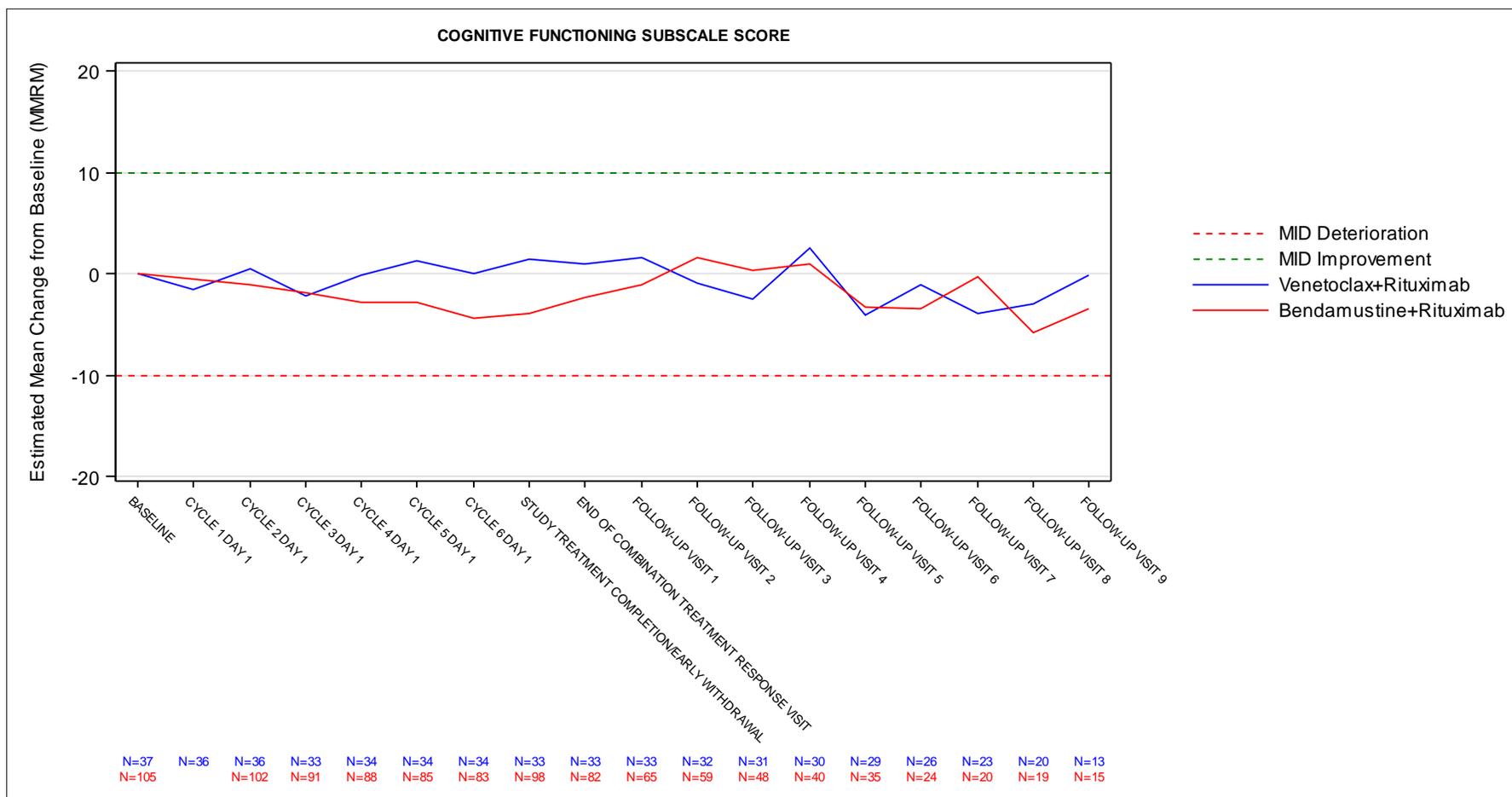


Abbildung 141: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

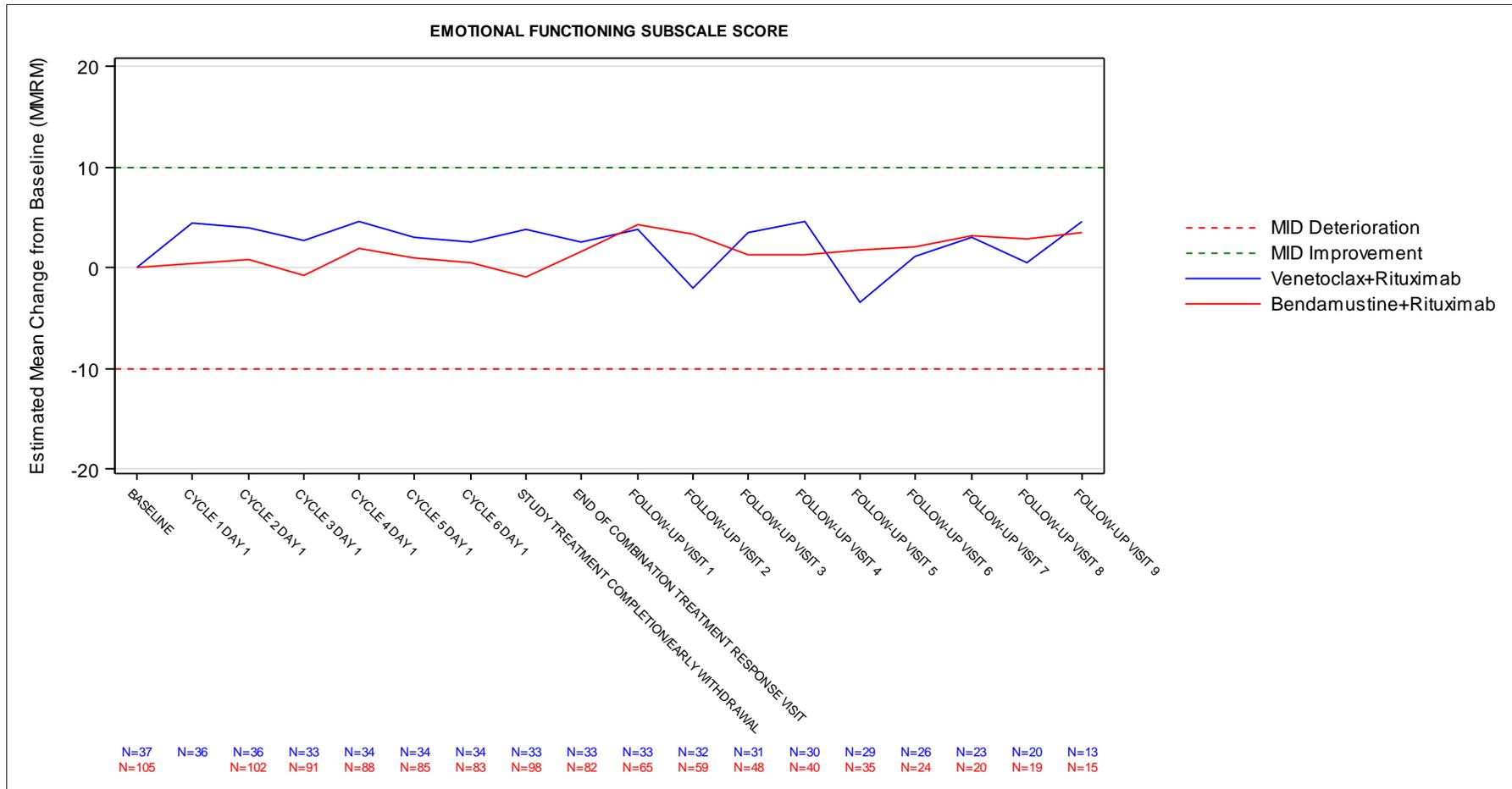


Abbildung 142: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population
 Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

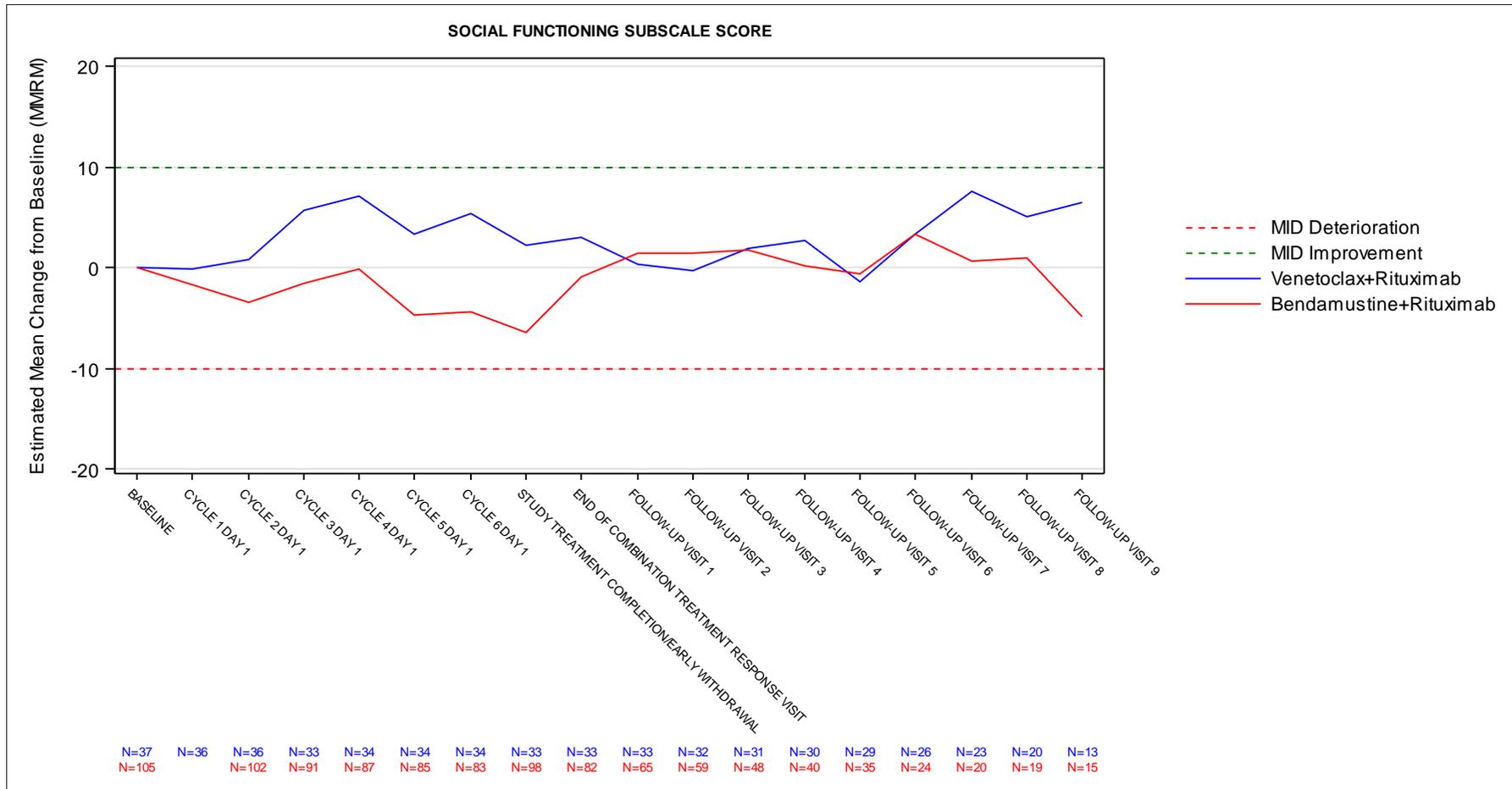


Abbildung 143: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population

Dargestellt als Adjustierte Veränderung von Baseline (MMRM) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-170: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)		
Anzahl Ereignisse n (%)	46 (67,6)	91 (51,4)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,09 [0,76; 1,57] 0,6367
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	10,2 [5,9; 17,0]	12,9 [4,8; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus im VenR-Arm bei 46 Patienten (67,6 %) und im BR-Arm bei 91 Patienten (51,4 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 10,2 Monate ([95 %-KI]: [5,9; 17,0]), im BR-Arm waren es 12,9 Monate ([95 %-KI]: [4,8; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,09 ([95 %-KI]: [0,76; 1,57]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,6367).

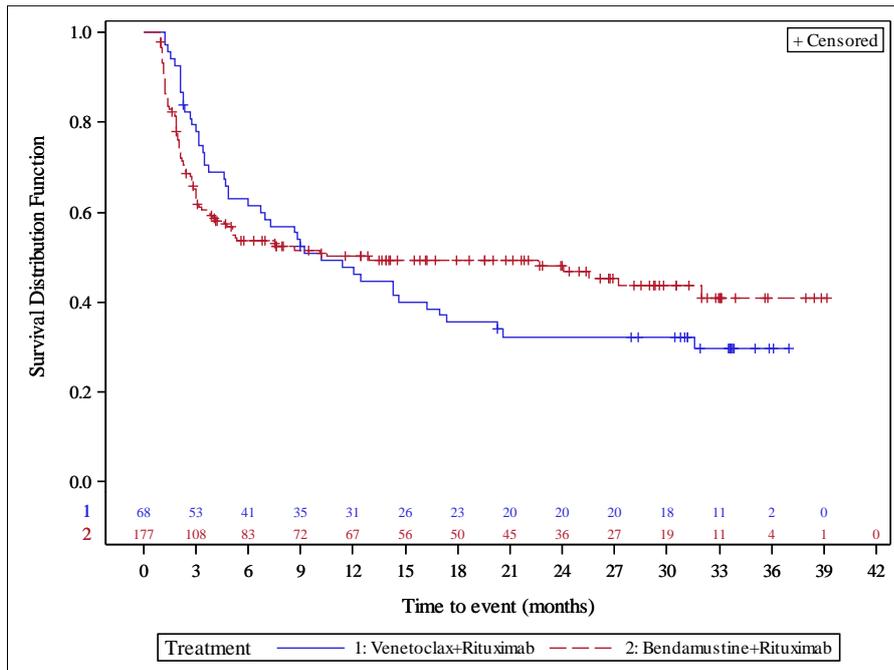


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-171: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)		
Anzahl Ereignisse n (%)	46 (67,6)	110 (62,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,96 [0,67; 1,38] 0,8381	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	5,3 [2,2; 13,0]	5,0 [3,0; 8,2]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus im VenR-Arm bei 46 Patienten (67,6 %) und im BR-Arm bei 110 Patienten (62,1 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 5,3 Monate ([95 %-KI]: [2,2; 13,0]), im BR-Arm waren es 5,0 Monate ([95 %-KI]: [3,0; 8,2]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,96 ([95 %-KI]: [0,67; 1,38]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,8381).

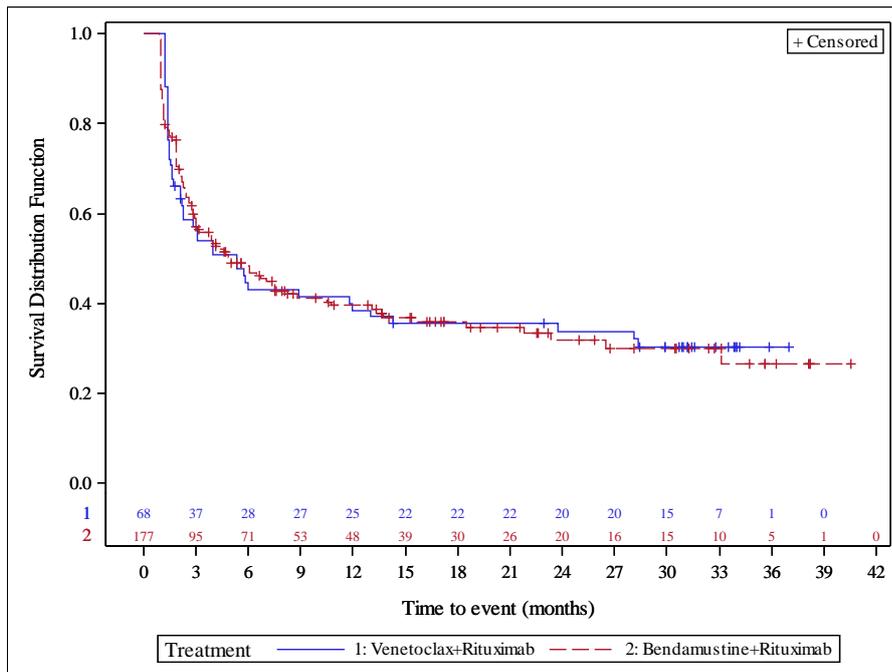


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-172: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)		
Anzahl Ereignisse n (%)	17 (56,7)	32 (51,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,93 [0,51; 1,69] 0,8173	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	18,6 [4,9; NB]	24,0 [4,1; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus im VenR-Arm bei 17 Patienten (56,7 %) und im BR-Arm bei 32 Patienten (51,6 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 18,6 Monate ([95 %-KI]: [4,9; NB]), im BR-Arm waren es 24,0 Monate ([95 %-KI]: [4,1; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,93 ([95 %-KI]: [0,51; 1,69]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,8173).

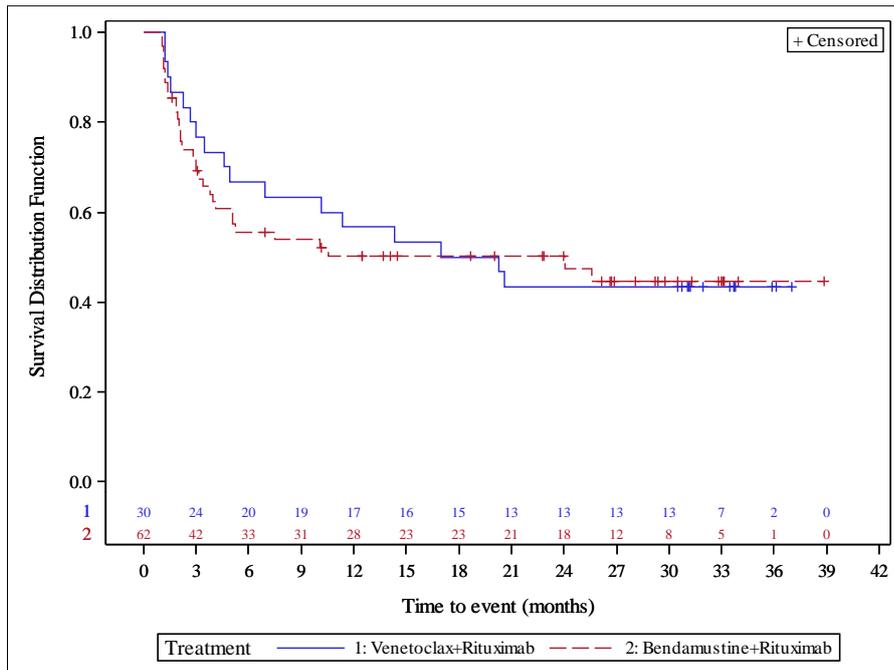


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-173: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)		
Anzahl Ereignisse n (%)	20 (66,7)	40 (64,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,79 [0,45; 1,37] 0,3957
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	7,3 [1,7; NB]	6,0 [2,3; 15,7]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus im VenR-Arm bei 20 Patienten (66,7 %) und im BR-Arm bei 40 Patienten (64,5 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 7,3 Monate (95 %-KI: [1,7; NB]), im BR-Arm waren es 6,0 Monate ([95 %-KI]: [2,3; 15,7]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,79 ([95 %-KI]: [0,45; 1,37]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3957).

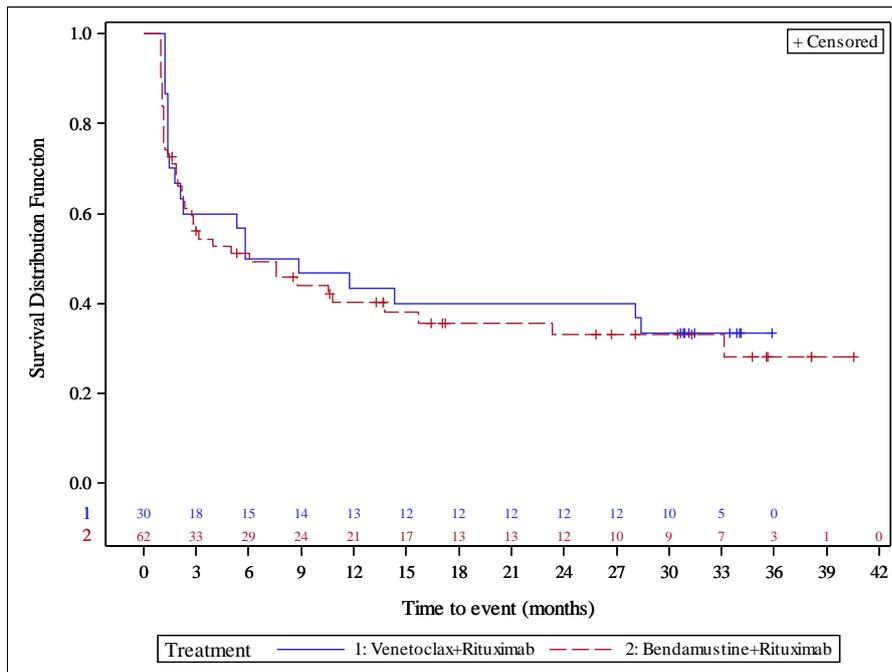


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-174: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analyse-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)		
Anzahl Ereignisse n (%)	28 (75,7)	55 (52,4)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,20 [0,73; 1,96] 0,4685
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	8,8 [4,7; 14,3]	7,6 [2,8; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus im VenR-Arm bei 28 Patienten (75,7 %) und im BR-Arm bei 55 Patienten (52,4 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 8,8 Monate ([95 %-KI]: [4,7; 14,3]), im BR-Arm waren es 7,6 Monate ([95 %-KI]: [2,8; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,20 ([95 %-KI]: [0,73; 1,96]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4685).

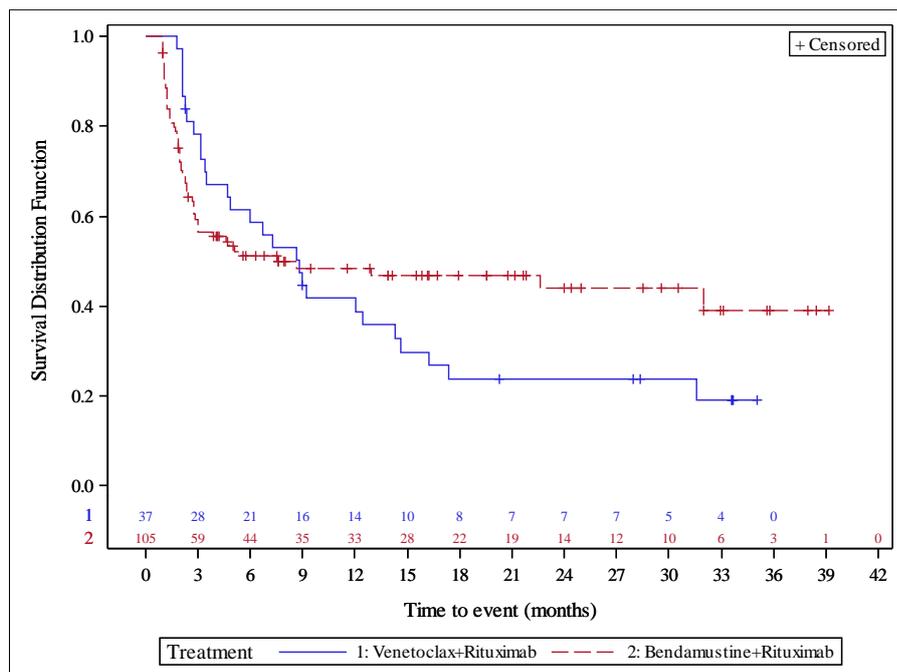


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-175: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)		
Anzahl Ereignisse n (%)	25 (67,6)	63 (60,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,16 [0,71; 1,89] 0,5456
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	3,1 [1,6; 13,0]	4,9 [3,0; 8,2]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus im VenR-Arm bei 25 Patienten (67,6 %) und im BR-Arm bei 63 Patienten (60,0 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 3,1 Monate ([95 %-KI]: [1,6; 13,0]), im BR-Arm waren es 4,9 Monate ([95 %-KI]: [3,0; 8,2]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,16 ([95 %-KI]: [0,71; 1,89]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5456).

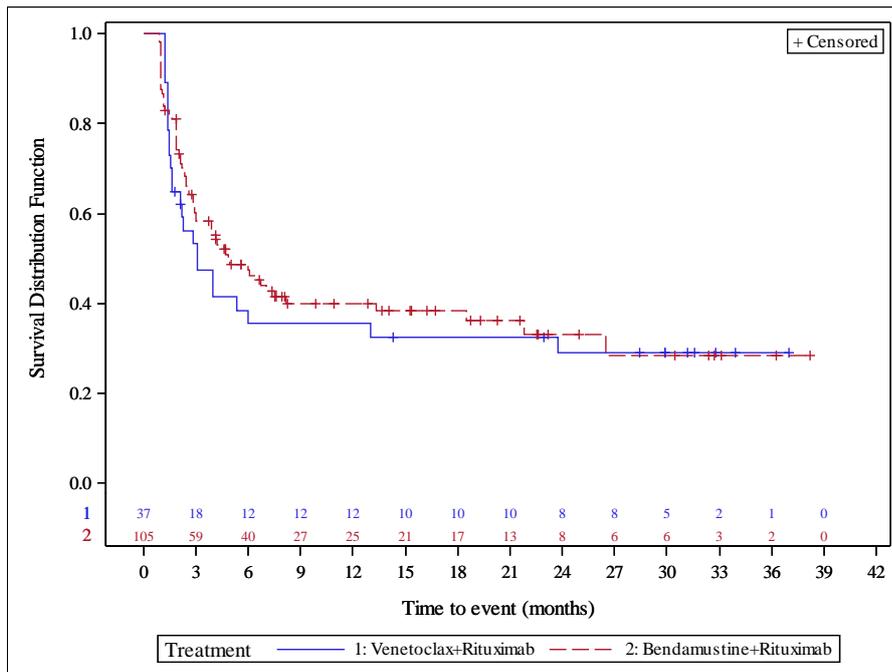


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-176: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	29 (42,6)	87 (49,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,67 [0,44; 1,03] 0,0690
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [16,2; NB]	19,0 [7,5; 34,8]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion im VenR-Arm bei 29 Patienten (42,6 %) und im BR-Arm bei 87 Patienten (49,2 %). Im BR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 19 Monate ([95 %-KI]: [7,5; 34,8]) und wurde im VenR-Arm nicht erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,67 ([95 %-KI]: [0,44; 1,03]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0690).

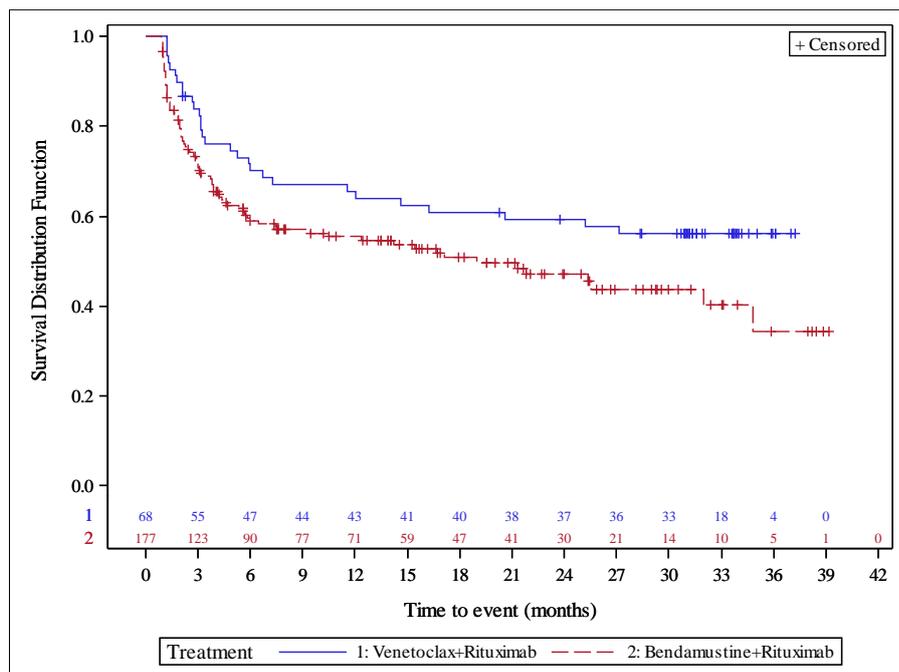


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-177: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	30 (44,1)	69 (39,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,14 [0,74; 1,77] 0,5469
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [5,9; NB]	NB [20,2; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala körperliche Funktion im VenR-Arm bei 30 Patienten (44,1 %) und im BR-Arm bei 69 Patienten (39,0 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,14 ([95 %-KI]: [0,74; 1,77]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5469).

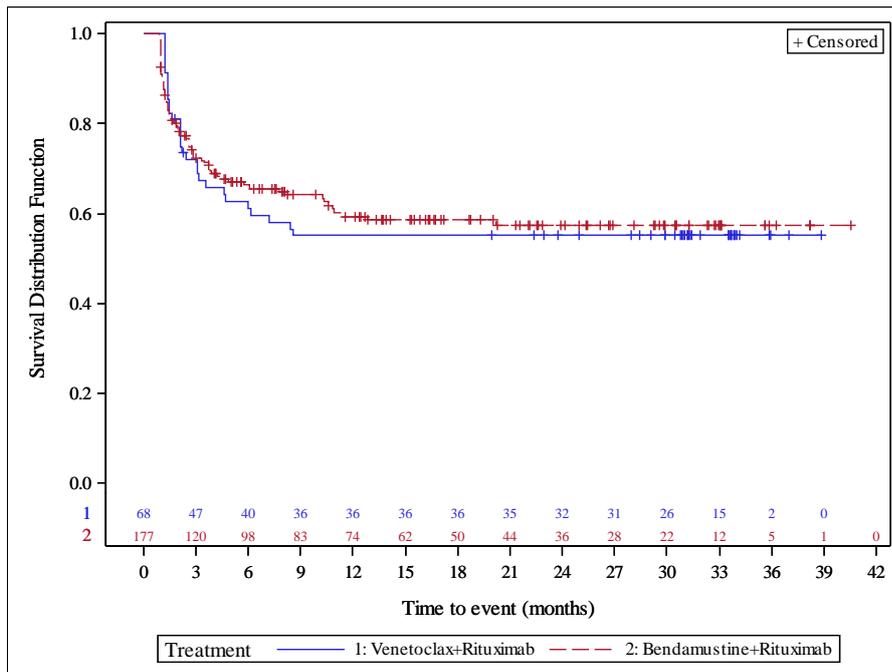


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-178: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	13 (43,3)	35 (56,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,66 [0,34; 1,25] 0,1971
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [3,2; NB]	19,0 [4,4; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion im VenR-Arm bei 13 Patienten (43,3 %) und im BR-Arm bei 35 Patienten (56,5 %). Im BR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 19 Monate ([95 %-KI]: [4,4; NB]) und wurde im VenR-Arm nicht erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,66 ([95 %-KI]: [0,34; 1,25]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1971).

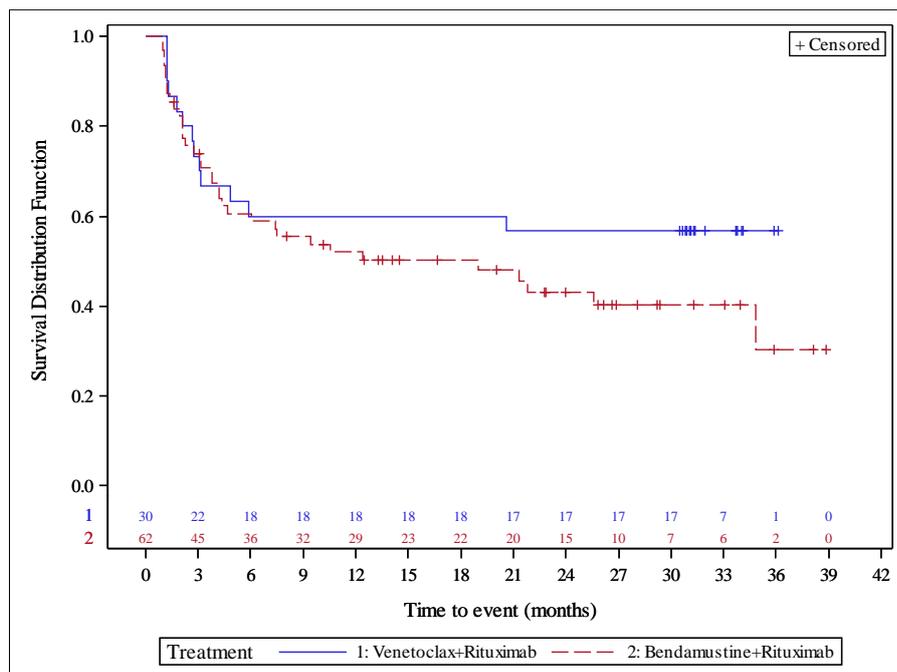


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-179: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	8 (26,7)	21 (33,9)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,72 [0,32; 1,64] 0,4247
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala körperliche Funktion im VenR-Arm bei 8 Patienten (26,7 %) und im BR-Arm bei 21 Patienten (33,9 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,72 ([95 %-KI]: [0,32; 1,64]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4247).

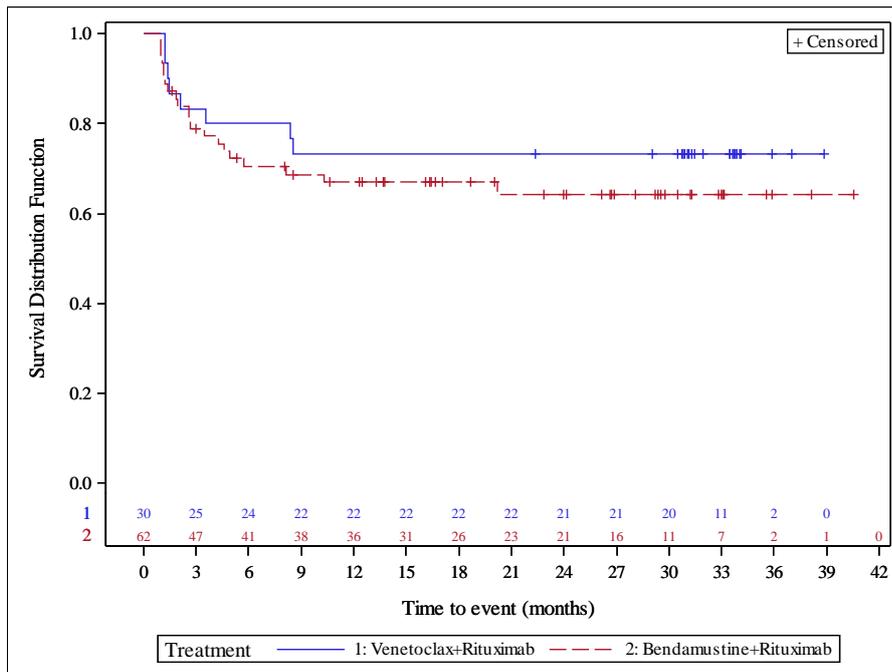


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-180: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (43,2)	49 (46,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,59 [0,32; 1,07] 0,0801	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [14,6; NB]	17,1 [5,7; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala körperliche Funktion im VenR-Arm bei 16 Patienten (43,2 %) und im BR-Arm bei 49 Patienten (46,7 %). Im BR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 17,1 Monate ([95 %-KI]: [5,7; NB]) und wurde im VenR-Arm nicht erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,59 ([95 %-KI]: [0,32; 1,07]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0801).

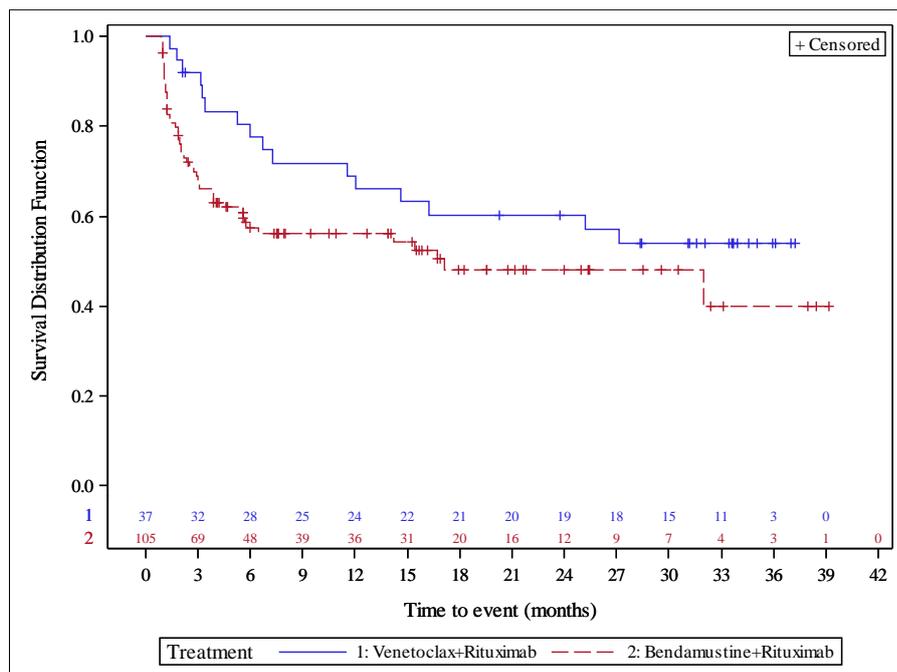


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-181: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	21 (56,8)	42 (40,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,67 [0,96; 2,90] 0,0679
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	4,7 [2,2; NB]	NB [10,8; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala körperliche Funktion im VenR-Arm bei 21 Patienten (56,8 %) und im BR-Arm bei 42 Patienten (40,0 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 4,7 Monate ([95 %-KI]: [2,2; NB]) und wurde im BR-Arm nicht erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,67 ([95 %-KI]: [0,96; 2,90]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0679).

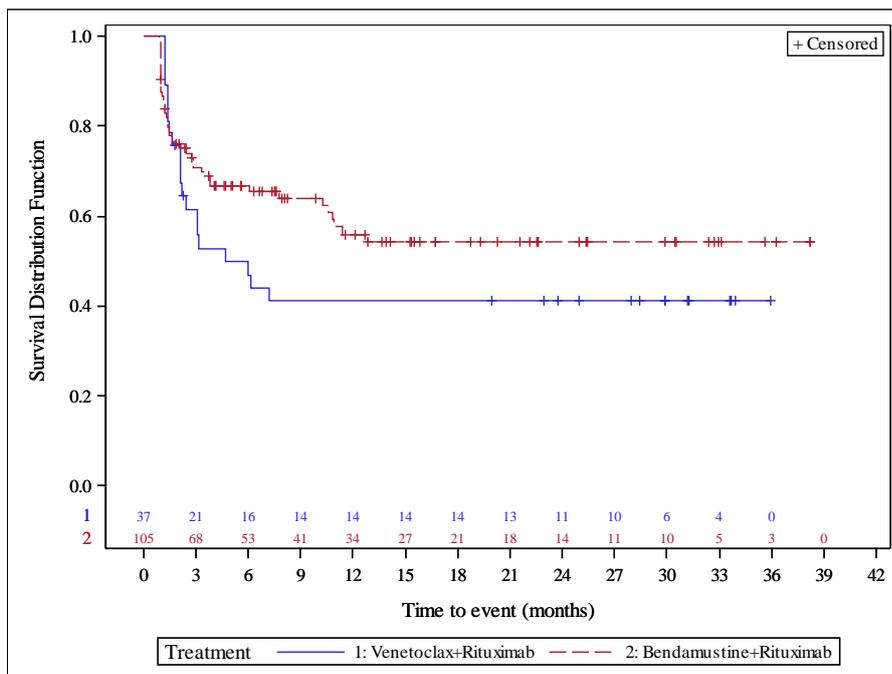


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-182: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	46 (67,6)	111 (62,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,90 [0,63; 1,28] 0,5477
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	6,9 [3,3; 20,3]	5,7 [3,9; 10,4]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion im VenR-Arm bei 46 Patienten (67,6 %) und im BR-Arm bei 111 Patienten (62,7 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 6,9 Monate ([95 %-KI]: [3,3; 20,3]), im BR-Arm waren es 5,7 Monate ([95 %-KI]: [3,9; 10,4]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,90 ([95 %-KI]: [0,63; 1,28]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5477).

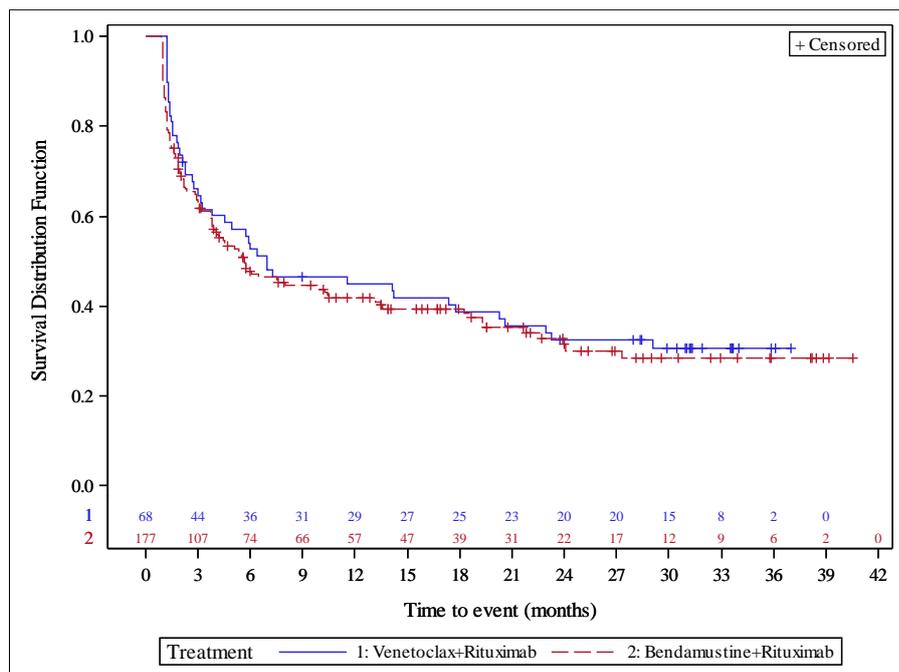


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-183: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	29 (42,6)	78 (44,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,89 [0,57; 1,37] 0,5828	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [4,3; NB]	NB [7,6; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Rollenfunktion im VenR-Arm bei 29 Patienten (42,6 %) und im BR-Arm bei 78 Patienten (44,1 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,89 ([95 %-KI]: [0,57; 1,37]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,5828).

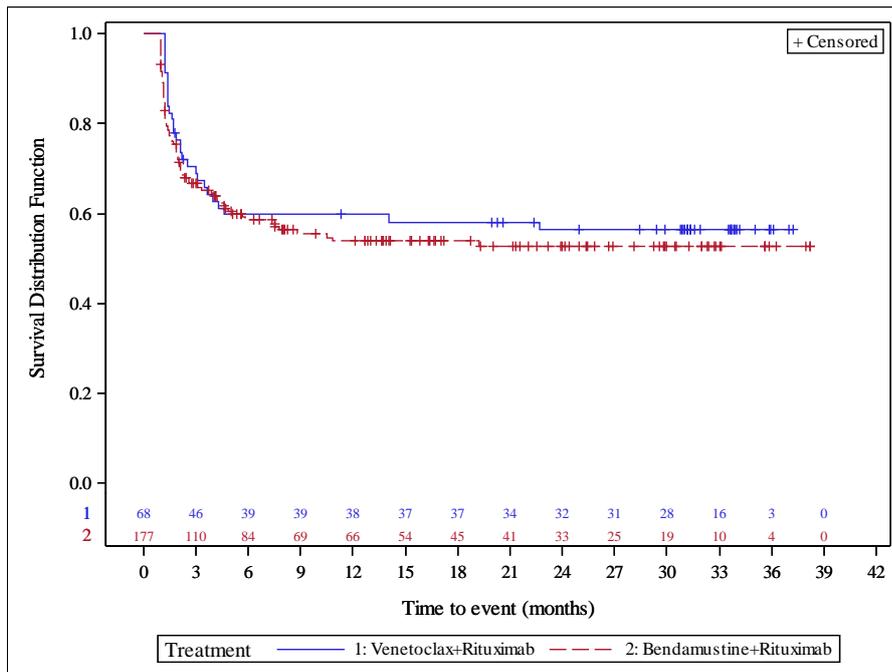


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-184: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	19 (63,3)	44 (71,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,63 [0,36; 1,10] 0,1016
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	12,8 [3,0; NB]	5,3 [3,8; 13,5]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion im VenR-Arm bei 19 Patienten (63,3 %) und im BR-Arm bei 44 Patienten (71,0 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 12,8 Monate ([95 %-KI]: [3,0; NB]), im BR-Arm waren es 5,3 Monate ([95 %-KI]: [3,8; 13,5]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,63 ([95 %-KI]: [0,36; 1,10]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1016).

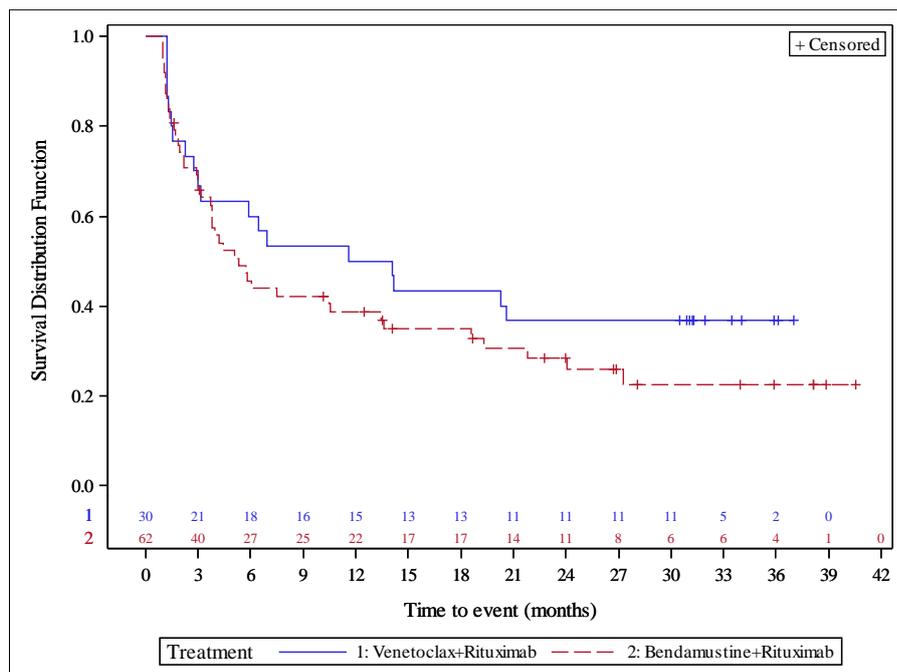


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-185: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	11 (36,7)	32 (51,6)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,60 [0,30; 1,20] 0,1405
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [3,6; NB]	8,8 [3,1; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Rollenfunktion im VenR-Arm bei 11 Patienten (36,7 %) und im BR-Arm bei 32 Patienten (51,6 %). Im BR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 8,8 Monate ([95 %-KI]: [3,1; NB]) und wurde im VenR-Arm nicht erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,60 ([95 %-KI]: [0,30; 1,20]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1405).

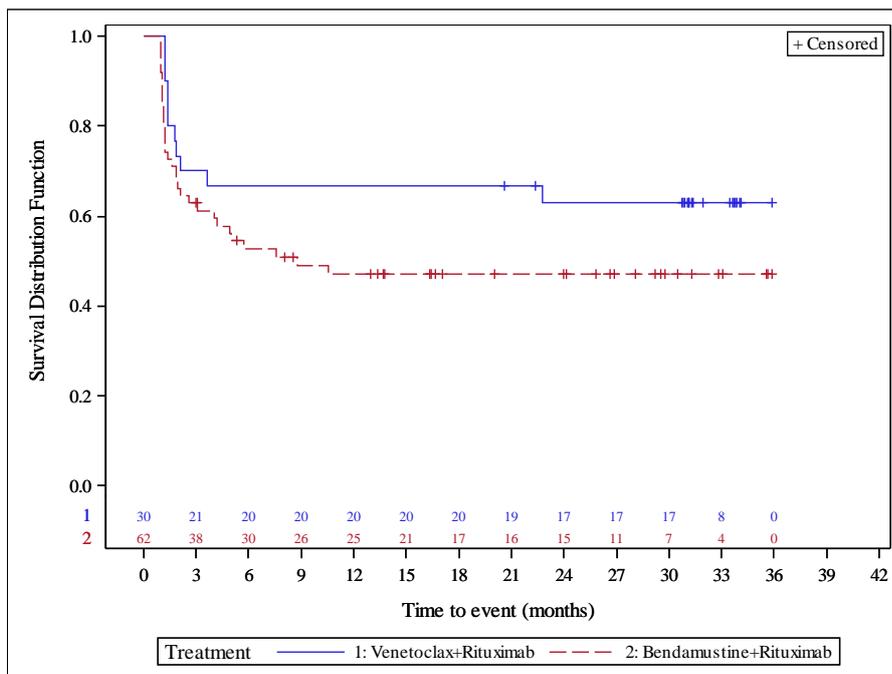


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-186: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (70,3)	63 (60,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,99 [0,61; 1,62] 0,9809	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	6,0 [2,7; 23,0]	5,7 [3,7; 18,3]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion im VenR-Arm bei 26 Patienten (70,3 %) und im BR-Arm bei 63 Patienten (60,0 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 6,0 Monate ([95 %-KI]: [2,7; 23,0]), im BR-Arm waren es 5,7 Monate ([95 %-KI]: [3,7; 18,3]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,99 ([95 %-KI]: [0,61; 1,62]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,9809).

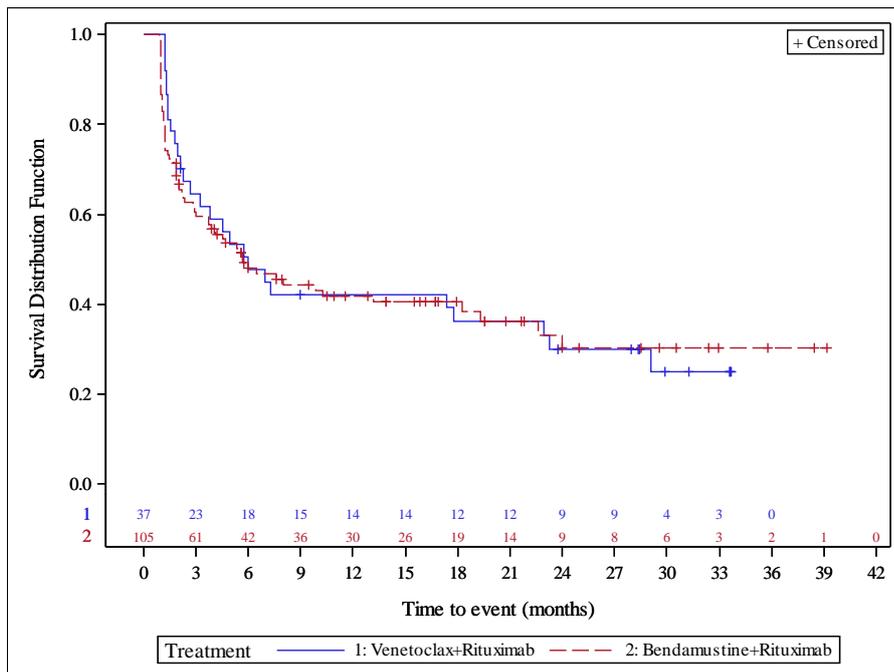


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-187: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	17 (45,9)	42 (40,0)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,07 [0,60; 1,91] 0,8110
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [3,1; NB]	NB [7,8; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Rollenfunktion im VenR-Arm bei 17 Patienten (45,9 %) und im BR-Arm bei 42 Patienten (40,0 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,07 ([95 %-KI]: [0,60; 1,91]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,8110).

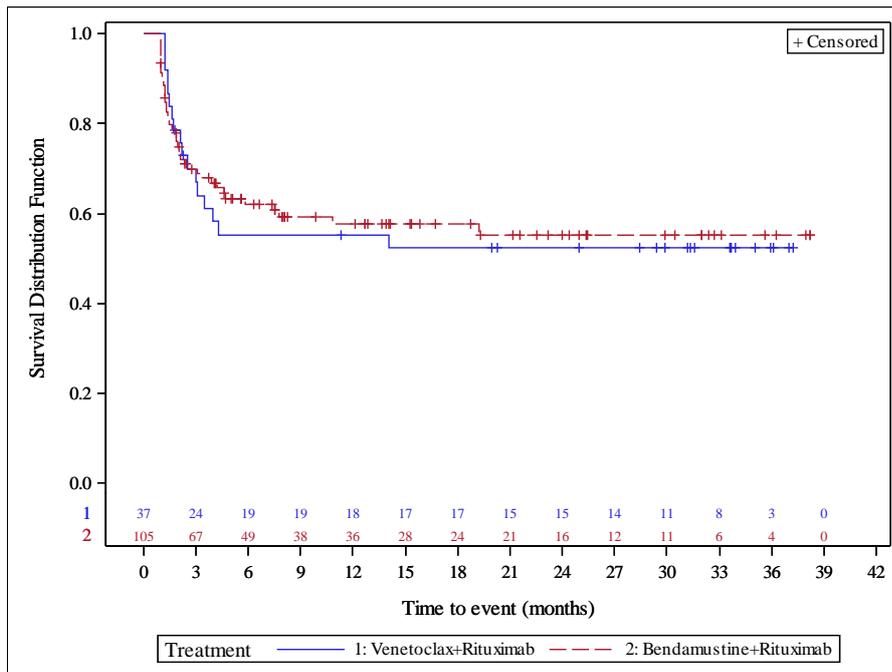


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-188: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	44 (64,7)	97 (54,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,06 [0,74; 1,54] 0,7395
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	5,9 [3,6; 20,6]	6,2 [4,6; 24,0]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Kognitive Funktion im VenR-Arm bei 44 Patienten (64,7 %) und im BR-Arm bei 97 Patienten (54,8 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 5,9 Monate ([95 %-KI]: [3,6; 20,6]), im BR-Arm waren es 6,2 Monate ([95 %-KI]: [4,6; 24,0]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,06 ([95 %-KI]: [0,74; 1,54]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7395).

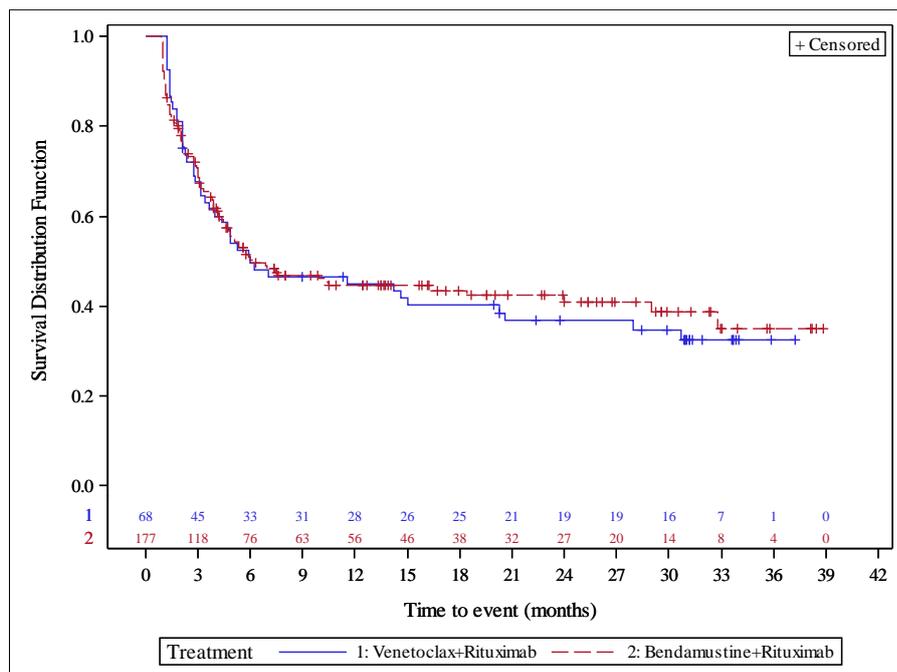


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-189: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	22 (32,4)	64 (36,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,77 [0,47; 1,25] 0,2830
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]

HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region.

95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionskala Kognitive Funktion im VenR-Arm bei 22 Patienten (32,4 %) und im BR-Arm bei 64 Patienten (36,2 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,77 ([95 %-KI]: [0,47; 1,25]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2830).

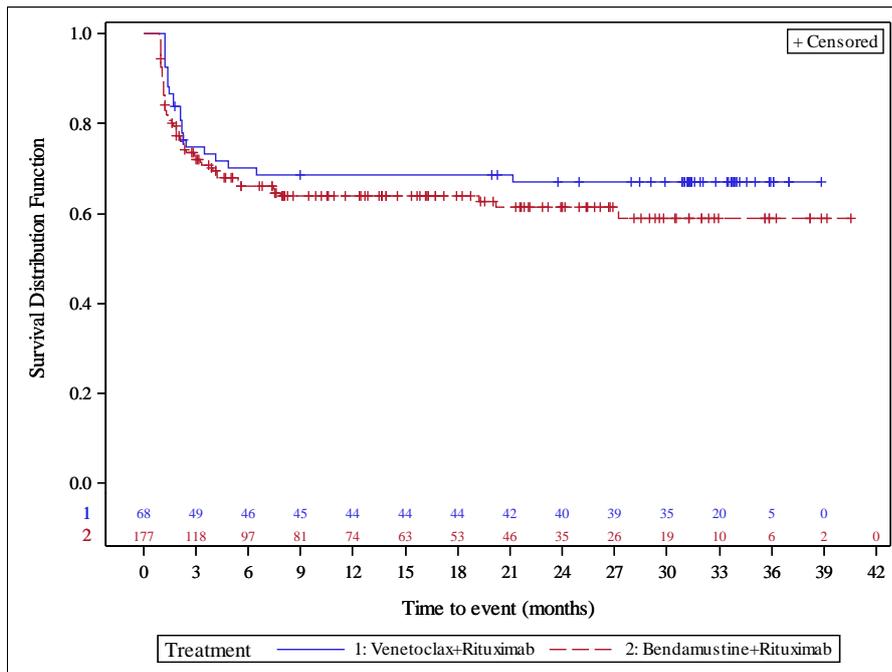


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-190: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	18 (60,0)	34 (54,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,96 [0,53; 1,72] 0,8855	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	17,2 [3,6; NB]	7,4 [5,0; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Kognitive Funktion im VenR-Arm bei 18 Patienten (60,0 %) und im BR-Arm bei 34 Patienten (54,8 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 17,2 Monate ([95 %-KI]: [3,6; NB]), im BR-Arm waren es 7,4 Monate ([95 %-KI]: [5,0; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,96 ([95 %-KI]: [0,53; 1,72]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,8855).

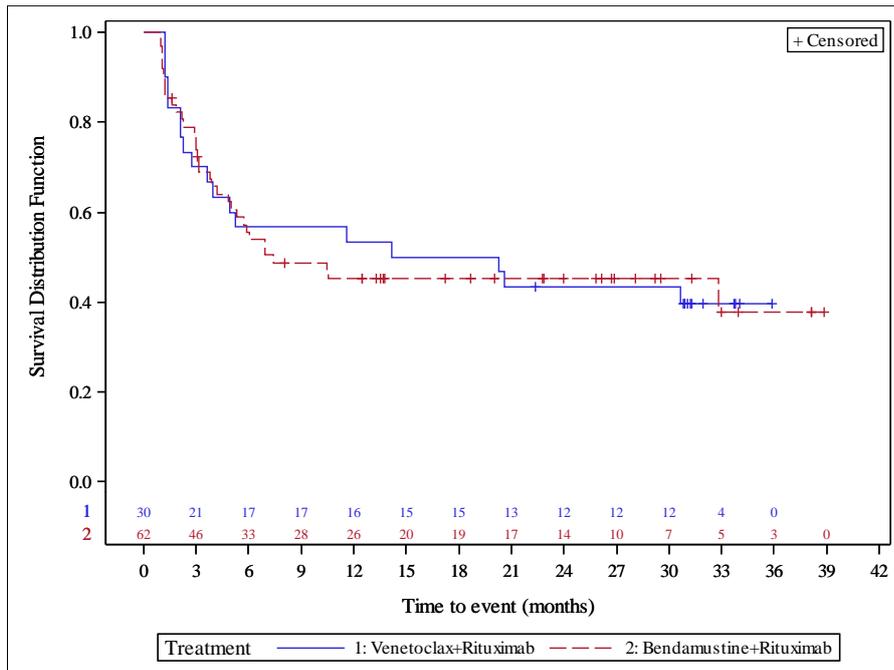


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-191: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	9 (30,0)	24 (38,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,66 [0,30; 1,42] 0,2818
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [20,2; NB]

HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region.

95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Kognitive Funktion im VenR-Arm bei 9 Patienten (30,0 %) und im BR-Arm bei 24 Patienten (38,7 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,66 ([95 %-KI]: [0,30; 1,42]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2818).

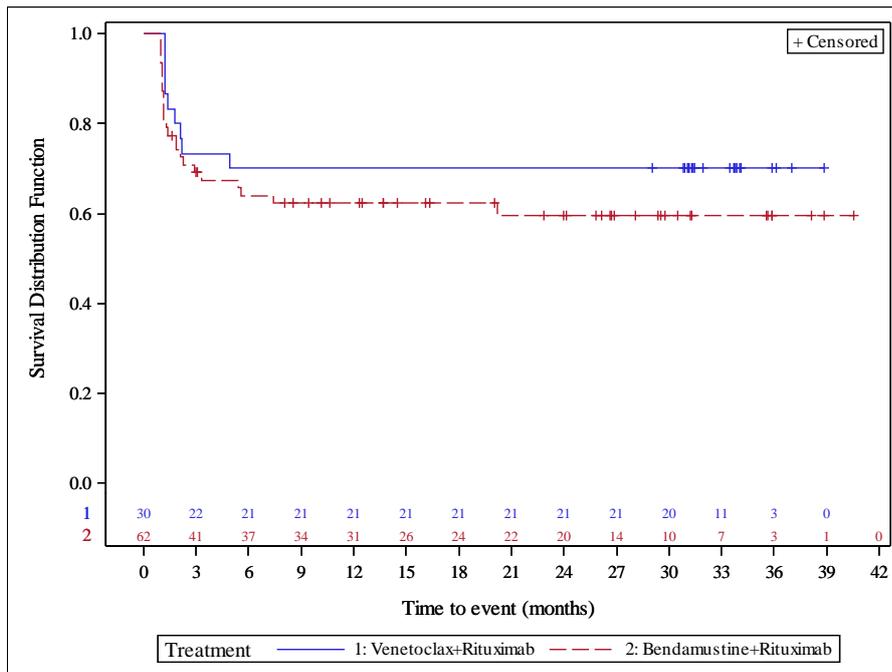


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-192: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	25 (67,6)	57 (54,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,19 [0,72; 1,95] 0,4968
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	5,9 [3,2; 15,0]	5,3 [4,1; 24,0]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Kognitive Funktion im VenR-Arm bei 25 Patienten (67,6 %) und im BR-Arm bei 57 Patienten (54,3 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 5,9 Monate ([95 %-KI]: [3,2; 15,0]), im BR-Arm waren es 5,3 Monate ([95 %-KI]: [4,1; 24,0]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,19 ([95 %-KI]: [0,72; 1,95]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4968).

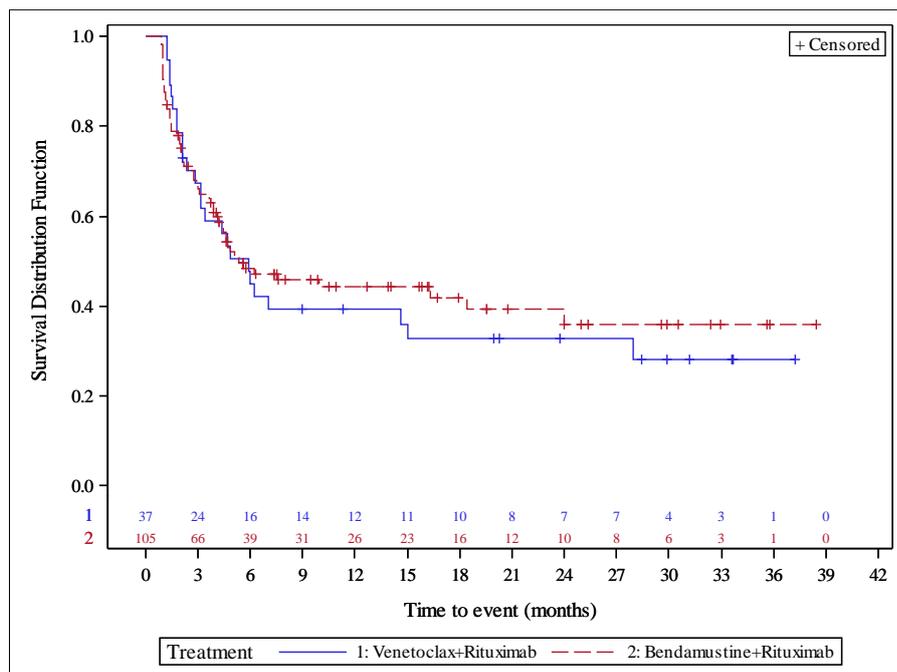


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-193: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	13 (35,1)	37 (35,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,96 [0,50; 1,85] 0,9045
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [21,2; NB]	NB [19,3; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionskala Kognitive Funktion im VenR-Arm bei 13 Patienten (35,1 %) und im BR-Arm bei 37 Patienten (35,2 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,96 ([95 %-KI]: [0,50; 1,85]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,9045).

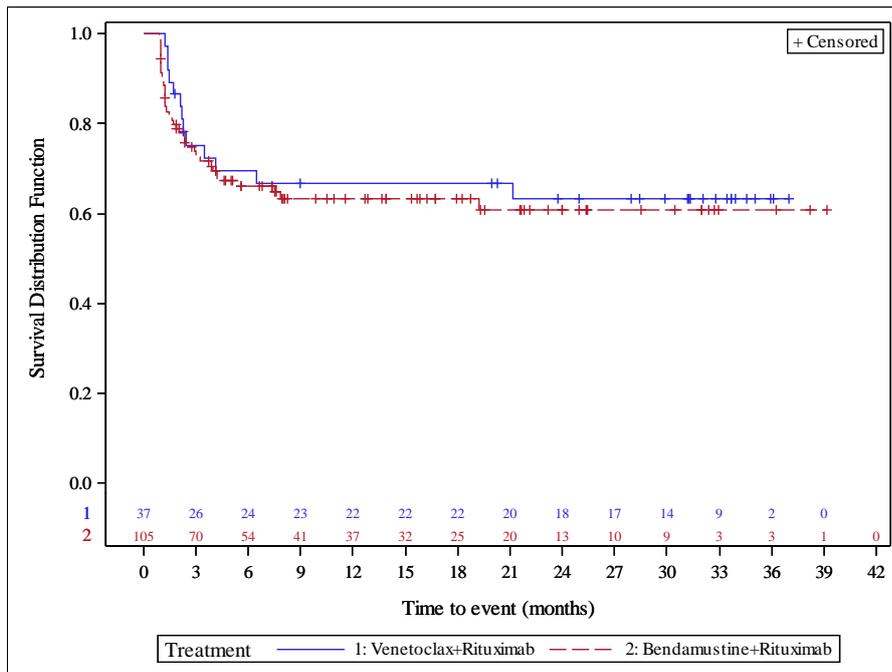


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-194: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	40 (58,8)	90 (50,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,85 [0,58; 1,26] 0,4213
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	20,6 [8,8; 30,9]	10,6 [5,9; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion im VenR-Arm bei 40 Patienten (58,8 %) und im BR-Arm bei 90 Patienten (50,8 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 20,6 Monate ([95 %-KI]: [8,8; 30,9]), im BR-Arm waren es 10,6 Monate ([95 %-KI]: [5,9; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,85 ([95 %-KI]: [0,58; 1,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4213).

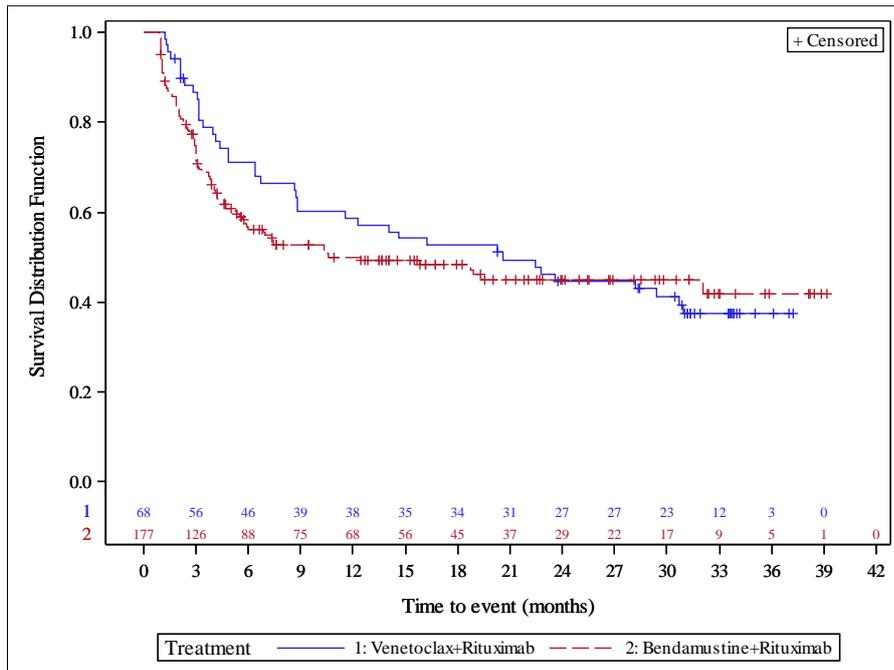


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-195: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	35 (51,5)	72 (40,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,21 [0,80; 1,84] 0,3693
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	19,3 [3,5; NB]	NB [16,5; NB]

HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region.

95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Emotionale Funktion im VenR-Arm bei 35 Patienten (51,5 %) und im BR-Arm bei 72 Patienten (40,7 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 19,3 Monate ([95 %-KI]: [3,5; NB]) und wurde im BR-Arm nicht erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,21 ([95 %-KI]: [0,80; 1,84]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3693).

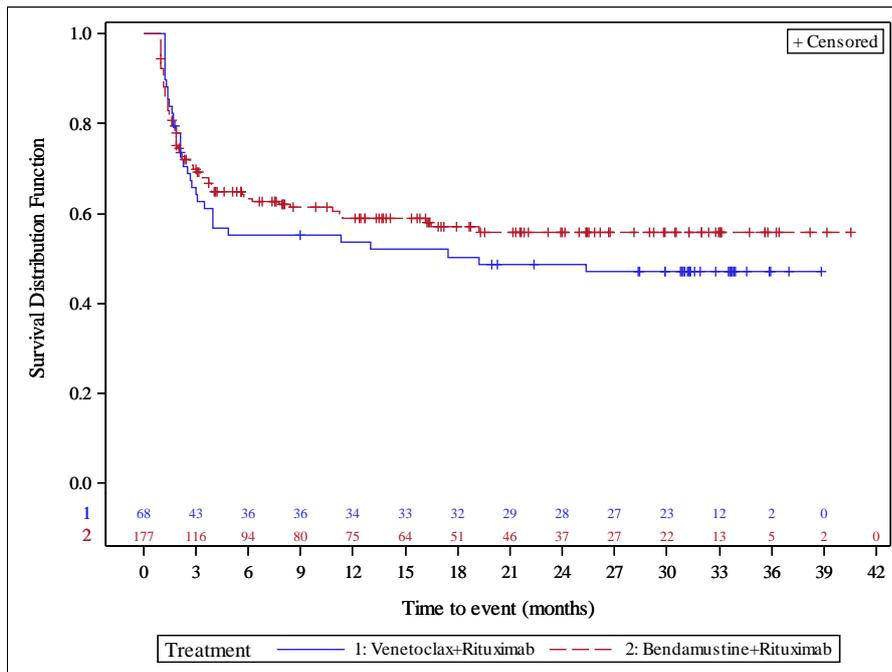


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-196: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	15 (50,0)	33 (53,2)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,61 [0,32; 1,15] 0,1205
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	30,9 [20,3; NB]	12,5 [4,2; NB]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion im VenR-Arm bei 15 Patienten (50,0 %) und im BR-Arm bei 33 Patienten (53,2 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 30,9 Monate ([95 %-KI]: [20,3; NB]), im BR-Arm waren es 12,5 Monate ([95 %-KI]: [4,2; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,61 ([95 %-KI]: [0,32; 1,15]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1205).

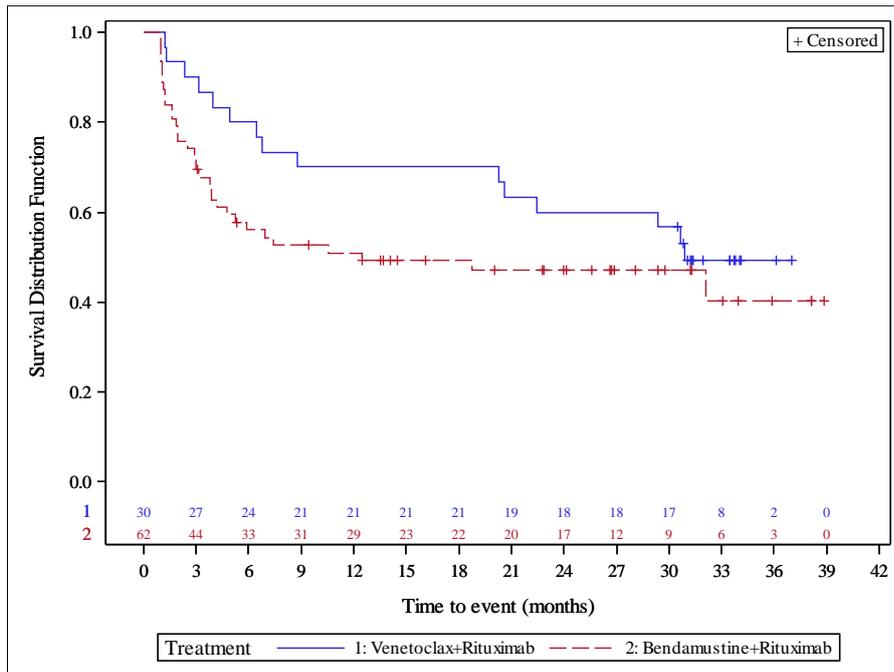


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-197: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	16 (53,3)	24 (38,7)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,33 [0,70; 2,53] 0,3721
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	3,5 [2,2; NB]	NB [11,2; NB]

HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region.

95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Emotionale Funktion im VenR-Arm bei 16 Patienten (53,3 %) und im BR-Arm bei 24 Patienten (38,7 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 3,5 Monate ([95 %-KI]: [2,2; NB]) und wurde im BR-Arm nicht erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,33 ([95 %-KI]: [0,70; 2,53]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3721).

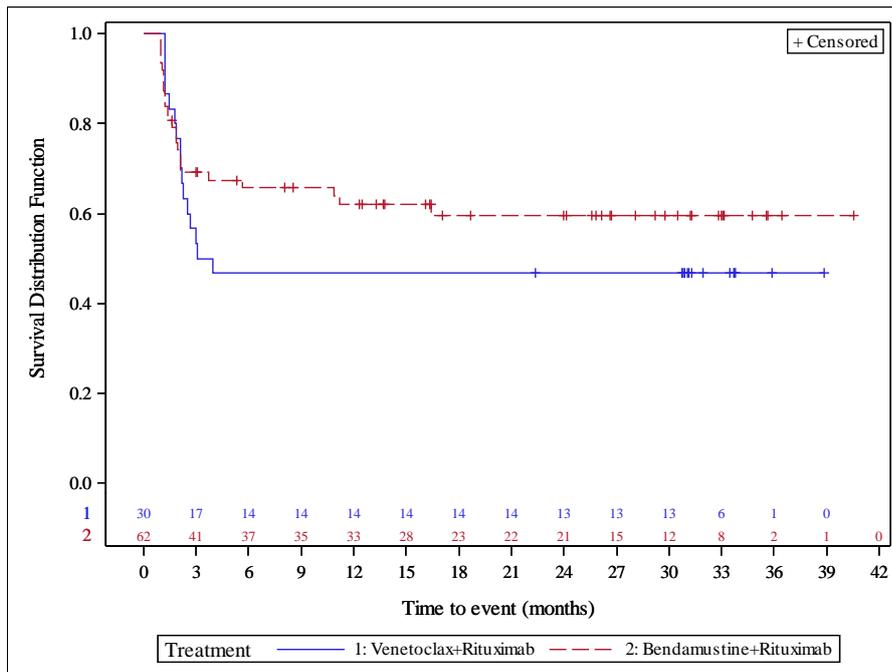


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-198: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	25 (67,6)	53 (50,5)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	1,01 [0,60; 1,69] 0,9724	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	11,5 [4,4; 22,8]	10,3 [5,3; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion im VenR-Arm bei 25 Patienten (67,6 %) und im BR-Arm bei 53 Patienten (50,5 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 11,5 Monate ([95 %-KI]: [4,4; 22,8]), im BR-Arm waren es 10,3 Monate ([95 %-KI]: [5,3; NB]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,01 ([95 %-KI]: [0,60; 1,69]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,9724).

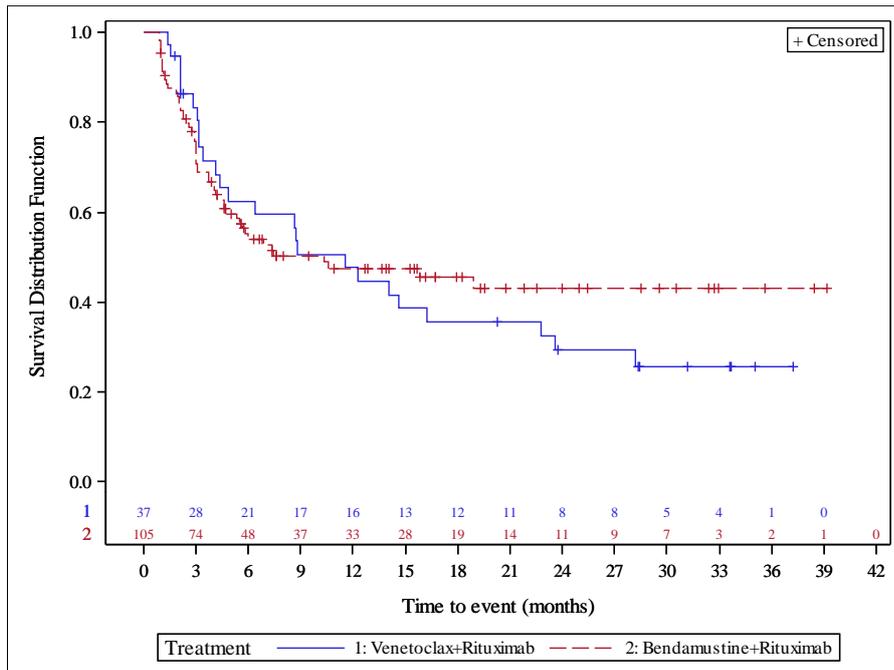


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-199: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustine+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	18 (48,6)	45 (42,9)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,01 [0,55; 1,83] 0,9853
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	25,4 [4,9; NB]	NB [7,8; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Emotionale Funktion im VenR-Arm bei 18 Patienten (48,6 %) und im BR-Arm bei 45 Patienten (42,9 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 25,4 Monate ([95 %-KI]: [4,9; NB]) und wurde im BR-Arm nicht erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,01 ([95 %-KI]: [0,55; 1,83]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,9853).

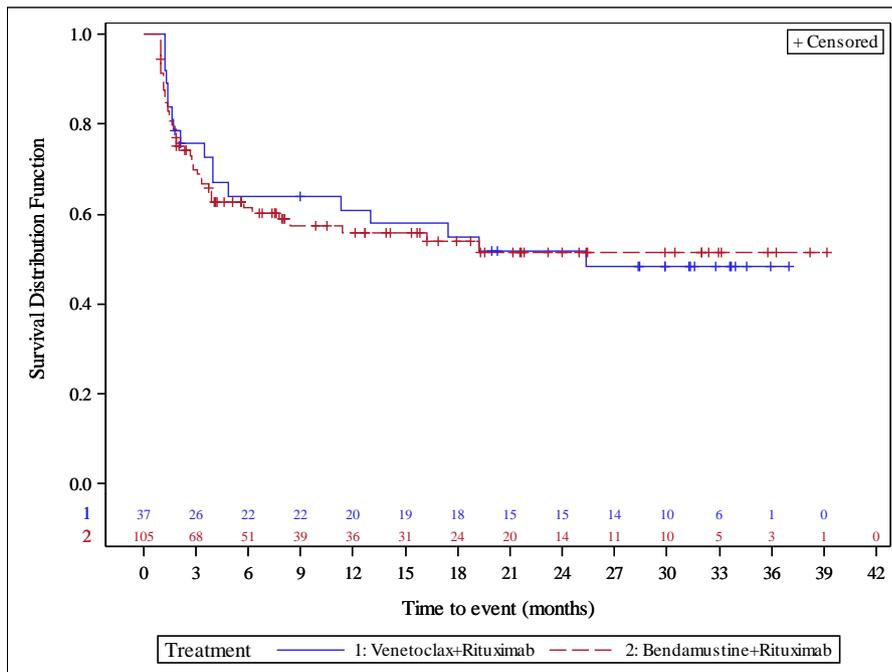


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Gesamtpopulation

Tabelle 4-200: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	46 (67,6)	113 (63,8)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,81 [0,56; 1,15] 0,2347
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	11,5 [4,0; 22,8]	3,9 [3,0; 5,5]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Soziale Funktion im VenR-Arm bei 46 Patienten (67,6 %) und im BR-Arm bei 113 Patienten (63,8 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 11,5 Monate ([95 %-KI]: [4,0; 22,8]), im BR-Arm waren es 3,9 Monate ([95 %-KI]: [3,0; 5,5]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,81 ([95 %-KI]: [0,56; 1,15]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2347).

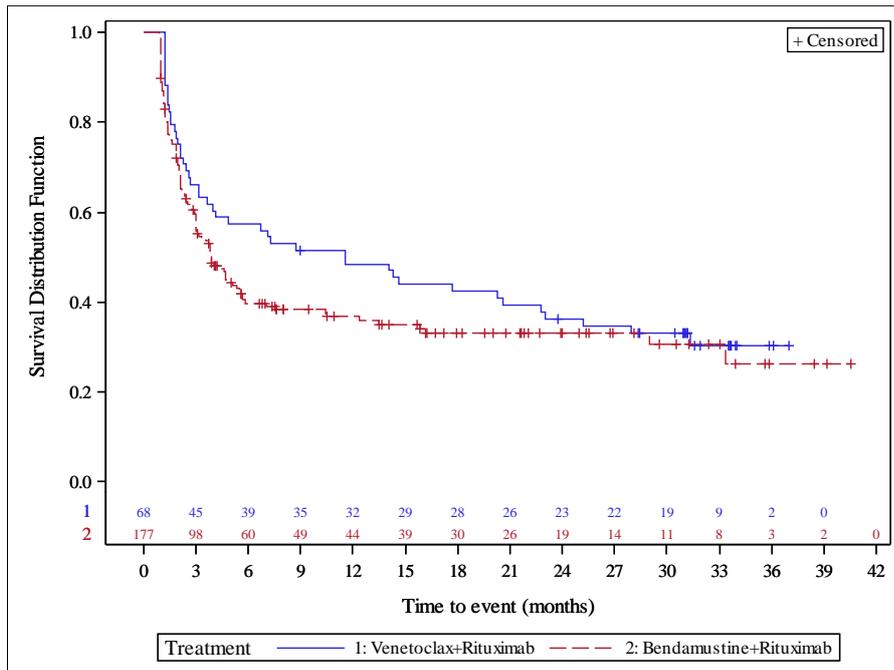


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-201: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=68	Bendamustin+Rituximab N=177
Gesamtpopulation		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (38,2)	68 (38,4)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,91 [0,57; 1,44] 0,6778	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [27,9; NB]	NB [NB; NB]

HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region.

95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Soziale Funktion im VenR-Arm bei 26 Patienten (38,2 %) und im BR-Arm bei 68 Patienten (38,4 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,91 ([95 %-KI]: [0,57; 1,44]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,6778).

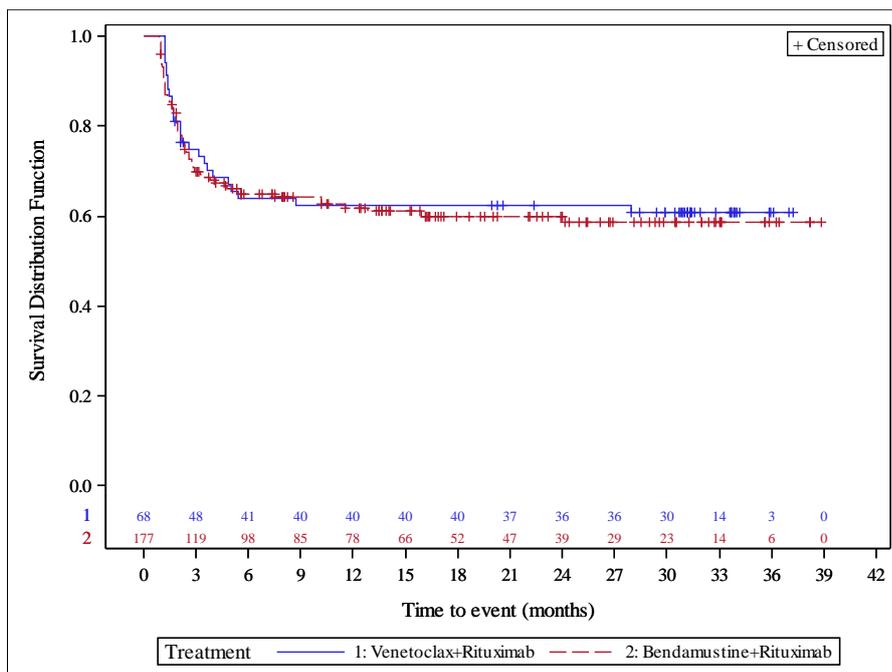


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-202: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	19 (63,3)	41 (66,1)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)	0,78 [0,44; 1,38] 0,3940	
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	15,9 [2,7; NB]	4,7 [2,8; 12,4]
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Soziale Funktion im VenR-Arm bei 19 Patienten (63,3 %) und im BR-Arm bei 41 Patienten (66,1 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 15,9 Monate ([95 %-KI]: [2,7; NB]), im BR-Arm waren es 4,7 Monate ([95 %-KI]: [2,8; 12,4]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,78 ([95 %-KI]: [0,44; 1,38]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3940).

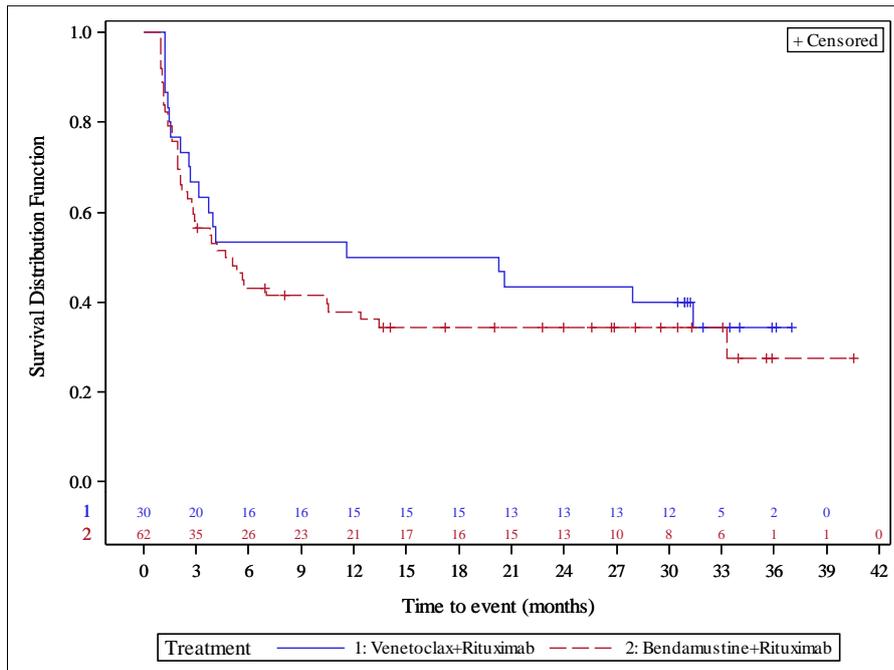


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-203: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=30	Bendamustin+Rituximab N=62
CIT-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	9 (30,0)	20 (32,3)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,84 [0,38; 1,87] 0,6724
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]

HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region.

95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Soziale Funktion im VenR-Arm bei 9 Patienten (30,0 %) und im BR-Arm bei 20 Patienten (32,3 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,84 ([95 %-KI]: [0,38; 1,87]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,6724).

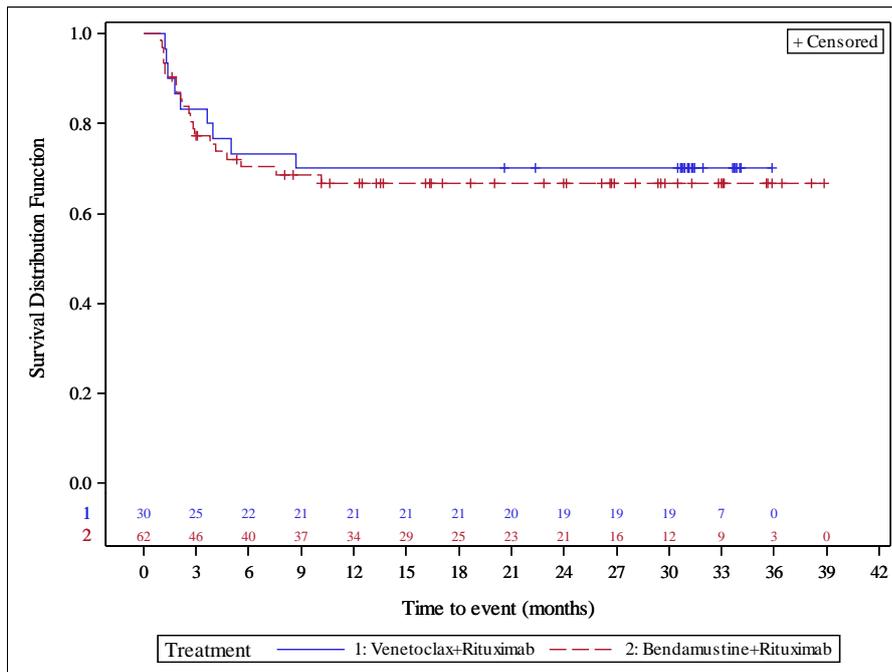


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-204: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysen-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (70,3)	66 (62,9)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		0,72 [0,43; 1,18] 0,1870
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	11,5 [3,2; 22,8]	3,8 [3,0; 5,5]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskala Soziale Funktion im VenR-Arm bei 26 Patienten (70,3 %) und im BR-Arm bei 66 Patienten (62,9 %). Im VenR-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 11,5 Monate ([95 %-KI]: [3,2; 22,8]), im BR-Arm waren es 3,8 Monate ([95 %-KI]: [3,0; 5,5]). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,72 ([95 %-KI]: [0,43; 1,18]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1870).

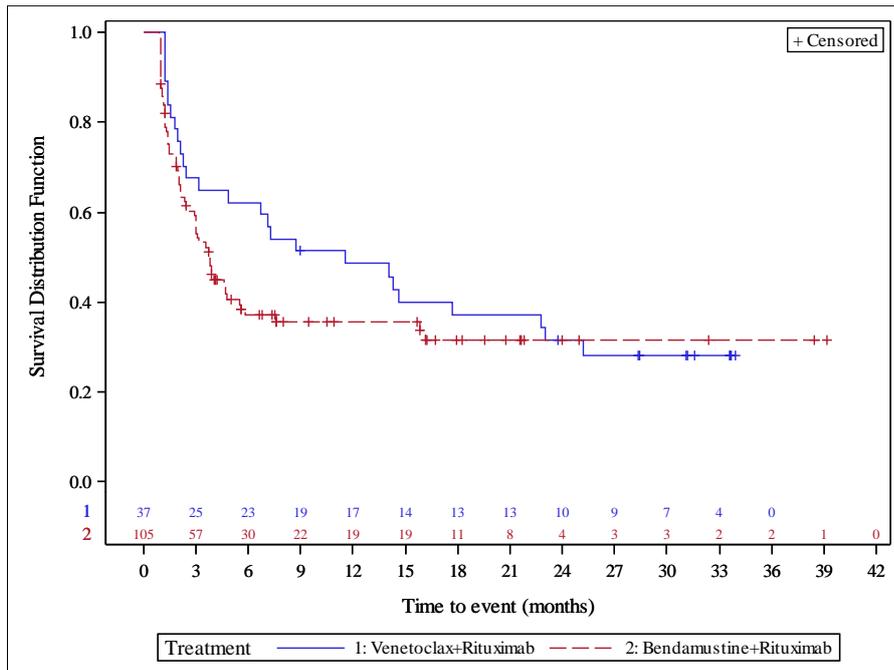


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Tabelle 4-205: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, EORTC QLQ-C30-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab N=37	Bendamustin+Rituximab N=105
Hochrisiko-Population		
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)		
Anzahl Ereignisse n (%)	17 (45,9)	44 (41,9)
Stratifizierte Analyse HR [95 %-KI] p-Wert (Log-Rank-Test)		1,06 [0,59; 1,92] 0,8353
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	NB [3,2; NB]	NB [10,2; NB]
HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verbesserung der Funktionsskala Soziale Funktion im VenR-Arm bei 17 Patienten (45,9 %) und im BR-Arm bei 44 Patienten (41,9 %). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,06 ([95 %-KI]: [0,59; 1,92]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,8353).

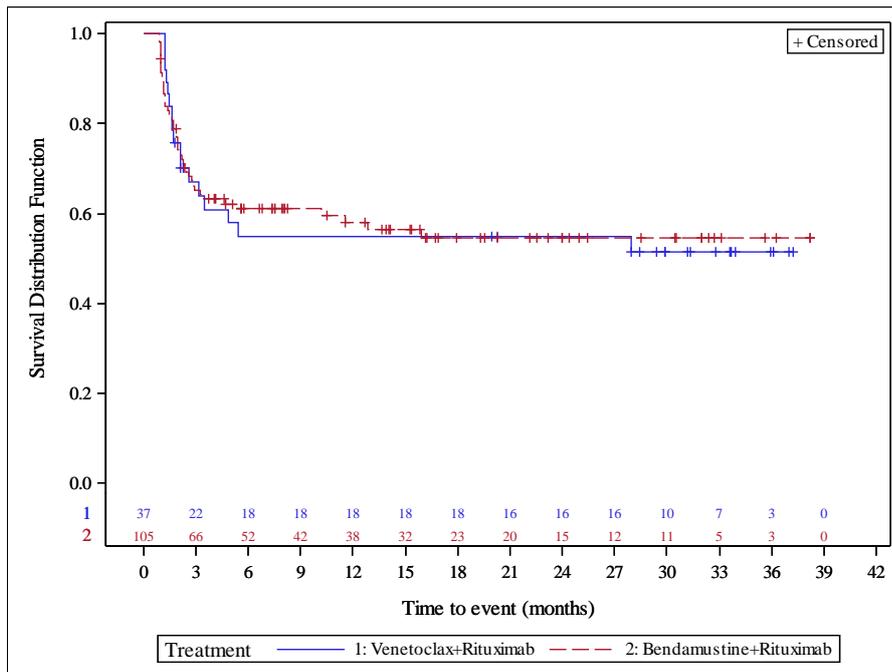


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-206: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MURANO (GO28667)	<p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) basierte auf der Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Venetoclax, Rituximab oder Bendamustin) erhielten, Patienten wurden entsprechend der tatsächlich eingenommen Studienmedikation in Arm A (VenR) oder Arm B (BR) eingeteilt. Falls Patienten in der Kontrollgruppe (BR) Venetoclax erhielten, wurden sie in der Safety-Population dem VenR-Arm zugeteilt.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 20.1, die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.0.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die nach Studienbeginn und bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studientherapie oder 90 Tage nach der letzten Dosis von Rituximab auftraten, je nachdem welcher Zeitraum länger war.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p>Jegliche UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Schwerwiegende UE (SUE) • UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten <p>Häufigste UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme), sortiert nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) • Häufigste SUE (≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme), sortiert nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) • Häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ab einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von mindestens 2 % <p>UE von speziellem Interesse</p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte ALT oder AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht (identifiziert anhand CRF-Seite für Unerwünschte Ereignisse mit Kontrollkästchen zur Bestätigung von “Case of an elevated ALT or AST in combination with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined in protocol“) • Verdacht der Übertragung eines infektiösen Erregers durch das Studienpräparat (identifiziert anhand CRF-Seite für unerwünschte Ereignisse mit Kontrollkästchen zur Bestätigung von „Suspected transmission of an infectious agent by the study drug“) • Tumorlysesyndrom CTCAE-Grad ≥ 3 (standardisierte MedDRA Abfragen (SMQ) + Bewertung von Howard-Kriterien) • Infusionsbedingte Reaktion CTCAE-Grad ≥ 3 (Roche Standard Adverse Event Grouped Term “Infusion-related reaction + hypersensitivity (and Grade ≥ 3)“)

Studie	Operationalisierung
	Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis sowie die rohen Raten (RR, OR, RD) dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungs- und Behandlungsdauern der Studienarme, die zu einer Verzerrung zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels führen kann, erfolgt primär die Darstellung der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. UE nach SOC und PT einschließlich Kaplan-Meier-Plots der häufigen UE wurden dem Dossier beigelegt.
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CRF: case report form; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse; TLS: Tumorlysesyndrom; UE: unerwünschtes Ereignis; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab	

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

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

Tabelle 4-207: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MURANO (GO28667)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß GCP-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Da Patienten im VenR-Arm vom Start der Therapie (Tag 1, Zyklus 1) bis zu 2 Jahre mit Venetoclax behandelt werden, die Behandlungsdauer im BR-Arm jedoch nur 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen ist, ergibt sich eine längere Beobachtungszeit für Patienten im VenR-Arm. Dadurch könnten die Ergebnisse der rohen Raten (RR, OR, RD) zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Dieser möglichen Verzerrung wird durch die

Darstellung und Interpretation von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen und es wurde die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses analysiert. HR und 95 %-KI wurden mit Hilfe eines unstratifizierten Cox-PH-Modells berechnet. Eine visuelle Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden aufgrund der geringeren Verzerrung die Ereigniszeitanalysen den rohen Raten vorgezogen.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der MURANO-Studie nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der MURANO-Studie aufgrund der Ereigniszeitanalysen als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.10.1 Unerwünschte Ereignisse

Gesamtpopulation

Tabelle 4-208: Ergebnisse für jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax + Rituximab N=194	Bendamustin + Rituximab N=188	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtpopulation				
UE	194 (100,0)	185 (98,4)	0,82 [0,67; 1,00]; 0,0355	1,02 [1,00; 1,03]; 0,0833 7,34 [0,38; 143,06]; 0,1884 0,02 [0,00; 0,03]; 0,0808
SUE	93 (47,9)	81 (43,1)	0,65 [0,46; 0,91]; 0,0105	1,11 [0,89; 1,39]; 0,3421 1,22 [0,81; 1,82]; 0,3412 0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3404

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax + Rituximab N=194	Bendamustin + Rituximab N=188	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
UE mit CTCAE- Grad ≥ 3	163 (84,0)	136 (72,3)	1,09 [0,86; 1,38]; 0,4553	1,16 [1,04; 1,29]; 0,0064 2,01 [1,22; 3,31]; 0,0062 0,12 [0,03; 0,20]; 0,0053
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	36 (18,6) ^a	18 (9,6)	0,84 [0,43; 1,64]; 0,6130	1,94 [1,14; 3,29]; 0,0142 2,15 [1,17; 3,94]; 0,0132 0,09 [0,02; 0,16]; 0,0107

HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI.
OR, RR und RD wurden unadjustiert berechnet.
95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt.
a: Von den 36 Patienten mit Ereignis traten diese Ereignisse jeweils bei 18 Patienten in der Monotherapie- bzw. Kombinationstherapiephase auf

CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Im VenR-Arm trat in der Gesamtpopulation bei 194 Patienten (100 %) ein UE auf, im BR-Arm bei 185 Patienten (98,4). Das HR für UE lag bei 0,82 ([95 %-KI]: [0,67; 1,00]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0355).

Bei 93 Patienten (47,9 %) traten im VenR-Arm SUE auf. Im BR-Arm traten SUE bei 81 Patienten (43,1 %) auf. Das HR für SUE lag bei 0,65 ([95 %-KI]: [0,46; 0,91]); der Vergleich der Behandlungsarme berücksichtigt die längere Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im VenR-Arm und war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0105).

Im VenR-Arm trat in der Gesamtpopulation bei 163 Patienten (84,0 %) ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 136 Patienten (72,3 %). Das HR für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 1,09 ([95 %-KI]: [0,86; 1,38]); die Analyse war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,4553). Neutropenien (PT) traten bei den UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in beiden Studienarmen am häufigsten auf (VenR: 58,8 %, BR: 39,9 %; Tabelle 4-217). Im VenR-Arm lag damit die Rate der Neutropenien mit CTCAE-Grad ≥ 3 höher als im BR-Arm, die Rate an febrilen Neutropenien (PT) mit CTCAE-Grad ≥ 3 (VenR: 3,6 %, BR: 9,6 %) und Infektionen (SOC) mit CTCAE-Grad ≥ 3 (VenR: 18,6 %, BR: 22,9 %) waren hingegen unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR. Schwerwiegende Infektionen (VenR: 20,6 %, BR: 23,9 %) traten mit etwa gleicher Häufigkeit unter beiden Therapien auf. Die

meisten neu aufgetretenen Neutropenien wurden während des Zeitraums der Auftitration und der Kombinationstherapie beobachtet.

Bei 36 Patienten (18,6 %) traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Im BR-Arm traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei 18 Patienten (9,6 %) auf. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag bei 0,84 ([95 %-KI]: [0,43; 1,64]); der Vergleich der Behandlungsarme war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,6130). Die häufigsten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (PT), waren in der Gesamtpopulation im VenR-Arm Neutropenie (3,6 %), Thrombozytopenie (2,6 %) und Autoimmunhämolytische Anämie (1,0 %). Im BR-Arm traten infusionsbedingte Reaktionen (2,1 %), Neutropenie (1,6 %) und Pneumonie (1,6 %) als häufigste UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (PT), auf (73). Von den 36 Patienten im VenR-Arm mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten diese Ereignisse jeweils bei 18 Patienten in der Monotherapie- bzw. Kombinationstherapiephase auf.

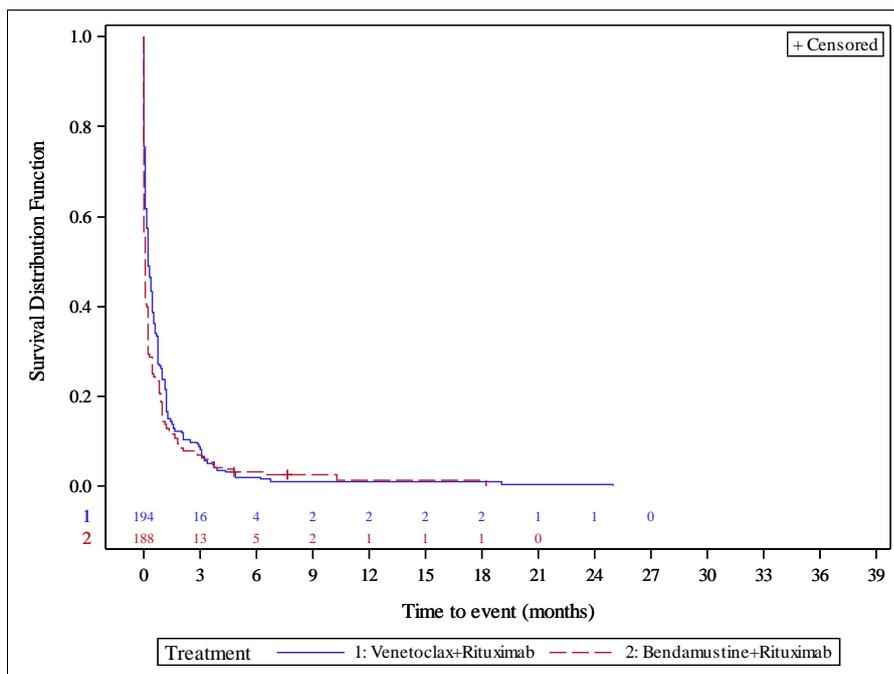


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

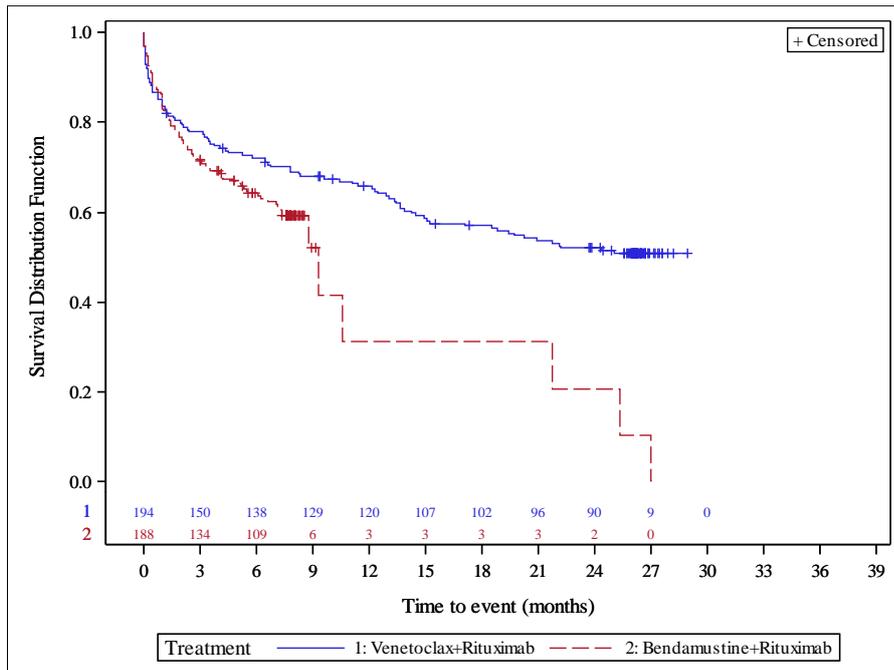


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für SUE für die Gesamtpopulation
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

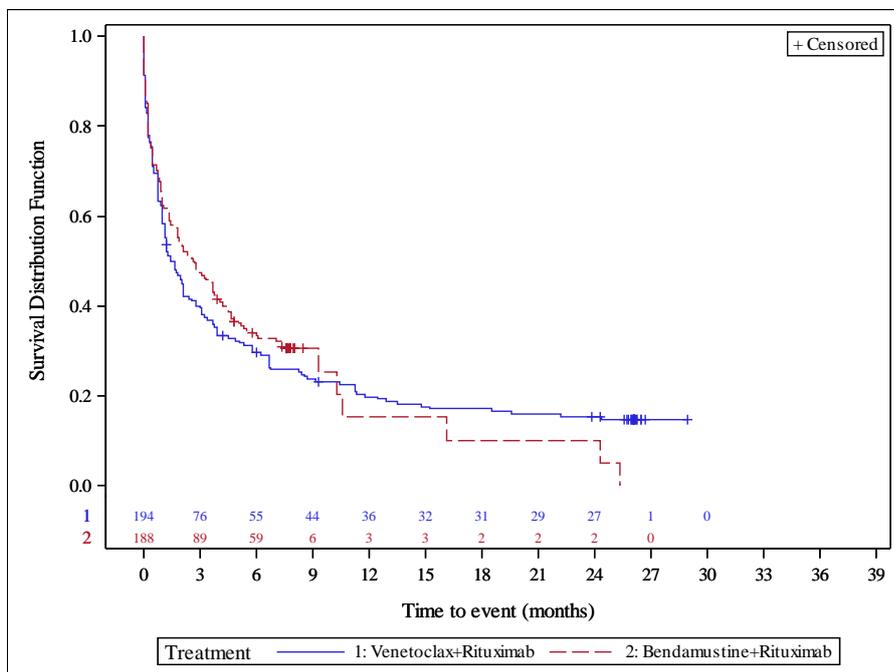


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für die Gesamtpopulation
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

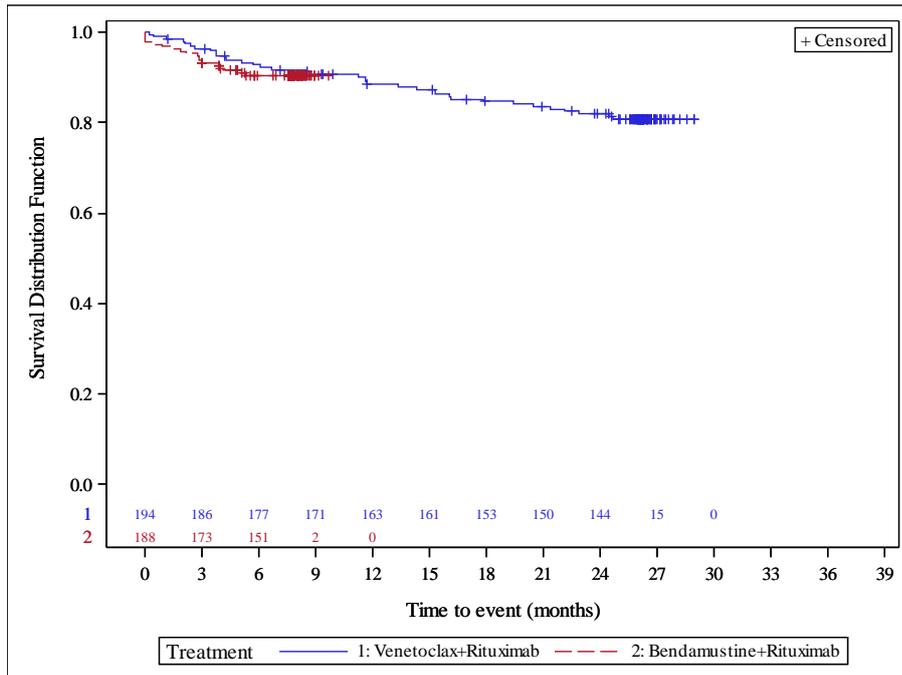


Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-209: Ergebnisse für jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax + Rituximab N=74	Bendamustin + Rituximab N=66	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR[95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
CIT-Population				
UE	74 (100,0)	64 (97,0)	0,81 [0,57; 1,13]; 0,1657	1,03 [0,99; 1,08]; 0,1573 5,78 [0,27; 122,51]; 0,2605 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1510
SUE	28 (37,8)	25 (37,9)	0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046	1,00 [0,65; 1,53]; 0,9960 1,00 [0,50; 1,98]; 0,9960 0,00 [-0,16; 0,16]; 0,9960
UE mit CTCAE- Grad ≥ 3	59 (79,7)	43 (65,2)	1,04 [0,69; 1,57]; 0,8474	1,22 [0,99; 1,51]; 0,0601 2,10 [0,98; 4,50]; 0,0551 0,15 [0,00; 0,29]; 0,0519
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	12 (16,2) ^a	7 (10,6)	0,36 [0,09; 1,40]; 0,1252	1,53 [0,64; 3,65]; 0,3394 1,63 [0,60; 4,43]; 0,3365 0,06 [-0,06; 0,17]; 0,3267
<p>HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. OR, RR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. a: Von den 12 Patienten mit Ereignis traten diese Ereignisse bei 9 Patienten in der Monotherapiephase und bei 3 Patienten in der Kombinationstherapiephase auf</p> <p>IT: Chemo-Immuntherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Im VenR-Arm trat in der CIT-Population bei 74 Patienten (100 %) ein UE auf, im BR-Arm bei 64 Patienten (97,0). Das HR für UE lag bei 0,81 ([95 %-KI]: [0,57; 1,13]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1657).

Bei 28 Patienten (37,8 %) traten im VenR-Arm SUE auf. Im BR-Arm traten SUE bei 25 Patienten (37,9 %) auf. Das HR für SUE lag bei 0,39 ([95 %-KI]: [0,20; 0,76]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0046).

Im VenR-Arm trat in der CIT-Population bei 59 Patienten (79,7 %) ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 43 Patienten (65,2 %). Das HR für UE mit CTCAE-

Grad ≥ 3 lag bei 1,04 ([95 %-KI]: [0,69; 1,57]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,8474). Neutropenien (PT) traten bei den UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in beiden Studienarmen am häufigsten auf (VenR: 52,7 %, BR: 37,9 %; Tabelle 4-218).

Im VenR-Arm lag damit die Rate der Neutropenien mit CTCAE-Grad ≥ 3 höher als im BR-Arm, die Rate an febrilen Neutropenien (PT) mit CTCAE-Grad ≥ 3 (VenR: 2,7 %, BR: 9,1 %) waren hingegen unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR. Schwerwiegende Infektionen (VenR: 17,6 %, BR: 18,2 %) traten mit etwa gleicher Häufigkeit unter beiden Therapien auf.

Bei 12 Patienten (16,2 %) traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Im BR-Arm traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei 7 Patienten (10,6 %) auf. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag bei 0,36 ([95 %-KI]: [0,09; 1,40]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1252).

Für die CIT-Population waren die häufigsten UE (PT) im VenR-Arm, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, Neutropenie (4,1 %), Thrombozytopenie (2,7 %) und Dünndarmobstruktion (1,4 %). Im BR-Arm traten Pneumonie (3,0 %), Thrombozytopenie (1,5 %) und Sepsis (1,5 %) als häufigste UE (PT), die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Von den 12 Patienten im VenR-Arm mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten diese Ereignisse bei 9 Patienten in der Monotherapiephase und bei 3 Patienten in der Kombinationstherapiephase auf.

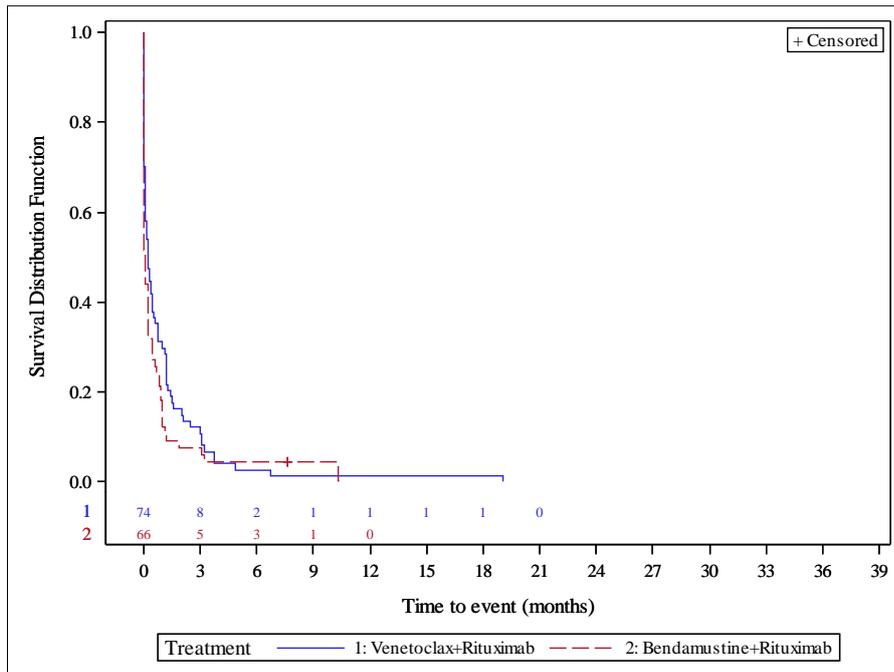


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

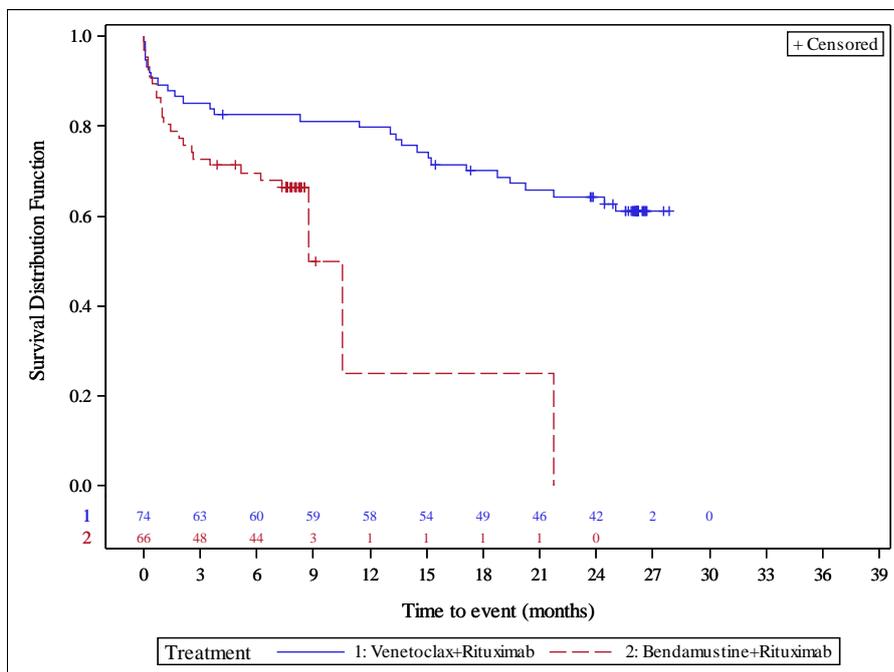


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für SUE für die CIT-Population
Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

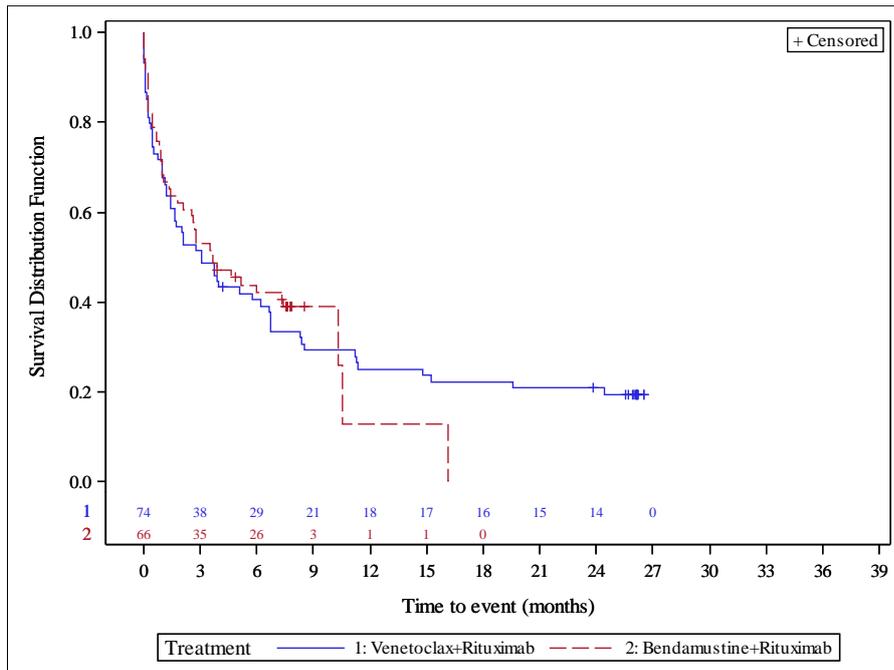


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für die CIT-Population
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

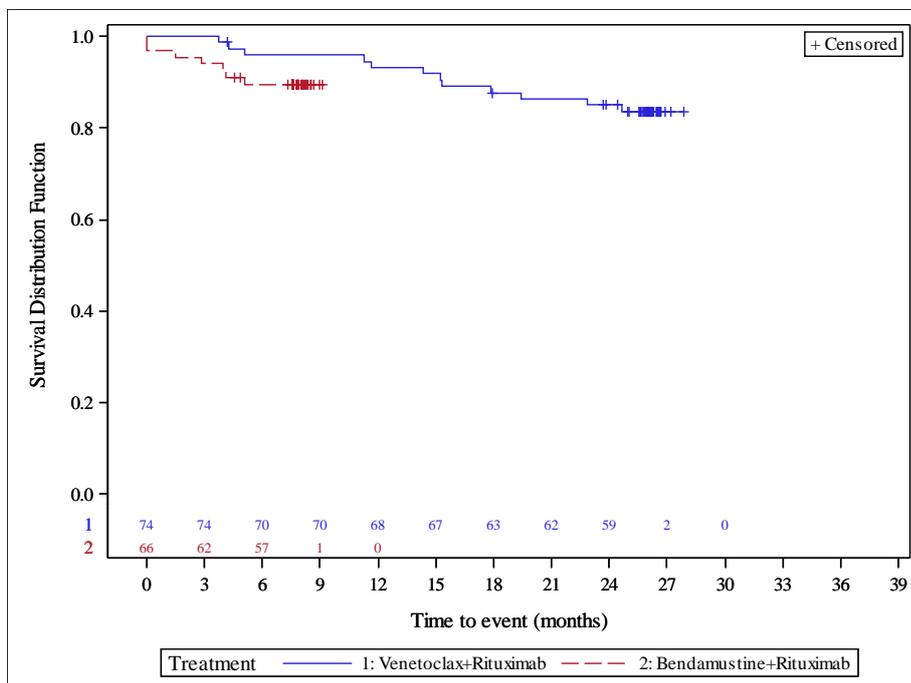


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, für die CIT-Population
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-210: Ergebnisse für jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax + Rituximab N=116	Bendamustin + Rituximab N=112	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR[95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Hochrisiko-Population				
UE	116 (100,0)	111 (99,1)	0,82 [0,63; 1,07]; 0,1091	1,01 [0,99; 1,03]; 0,3173 3,13 [0,13; 77,76]; 0,4856 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3151
SUE	62 (53,4)	51 (45,5)	0,80 [0,53; 1,20]; 0,2729	1,17 [0,90; 1,53]; 0,2348 1,37 [0,82; 2,31]; 0,2327 0,08 [-0,05; 0,21]; 0,2308
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	100 (86,2)	85 (75,9)	1,14 [0,85; 1,54]; 0,3673	1,14 [1,00; 1,29]; 0,0497 1,99 [1,00; 3,93]; 0,0490 0,10 [0,00; 0,20]; 0,0455
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24 (20,7) ^a	11 (9,8)	1,12 [0,51; 2,50]; 0,7733	2,11 [1,08; 4,10]; 0,0280 2,40 [1,11; 5,16]; 0,0257 0,11 [0,02; 0,20]; 0,0207
<p>HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. OR, RR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. a: Von den 24 Patienten mit Ereignis traten diese Ereignisse bei 9 Patienten in der Monotherapiephase und bei 15 Patienten in der Kombinationstherapiephase auf</p> <p>CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Im VenR-Arm trat in der Hochrisiko-Population bei 116 Patienten (100 %) ein UE auf, im BR-Arm bei 111 Patienten (99,1). Das HR für UE lag bei 0,82 ([95 %-KI]: [0,63; 1,07]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1091).

Bei 62 Patienten (53,4 %) traten im VenR-Arm SUE auf. Im BR-Arm traten SUE bei 51 Patienten (45,5 %) auf. Das HR für SUE lag bei 0,80 ([95 %-KI]: [0,53; 1,20]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2729).

Im VenR-Arm trat in der Hochrisiko-Population bei 100 Patienten (86,2 %) ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 85 Patienten (75,9 %). Das HR für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 1,14 ([95 %-KI]: [0,85; 1,54]); die Analyse war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3673). Neutropenien (PT) traten bei den UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in beiden

Studienarmen am häufigsten auf (VenR: 62,1 %, BR: 40,2 %; Tabelle 4-219). Im VenR-Arm lag damit die Rate der Neutropenien mit CTCAE-Grad ≥ 3 höher als im BR-Arm, die Rate an febrilen Neutropenien (PT) mit CTCAE-Grad ≥ 3 (VenR: 4,3 %, BR: 9,8 %) und Infektionen (SOC) mit CTCAE-Grad ≥ 3 (VenR: 19,0 %, BR: 26,8 %) waren hingegen unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR. Auch schwerwiegende Infektionen (VenR: 20,7 %, BR: 27,7 %) traten unter einer Therapie mit VenR seltener auf.

Bei 24 Patienten (20,7 %) traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Im BR-Arm traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei 11 Patienten (9,8 %) auf. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag bei 1,12 ([95 %-KI]: [0,51; 2,50]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7733).

Für die Hochrisiko-Population waren die häufigsten UE (PT) im VenR-Arm, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, Neutropenie (3,4 %), Thrombozytopenie (2,6 %) und Autoimmunhämolytische Anämie (1,7 %). Im BR-Arm traten Neutropenie (2,7 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (2,7 %) und Febrile Neutropenie (1,8 %) als häufigste UE (PT), die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Von den 24 Patienten im VenR-Arm mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten diese Ereignisse bei 9 Patienten in der Monotherapiephase und bei 15 Patienten in der Kombinationstherapiephase auf.

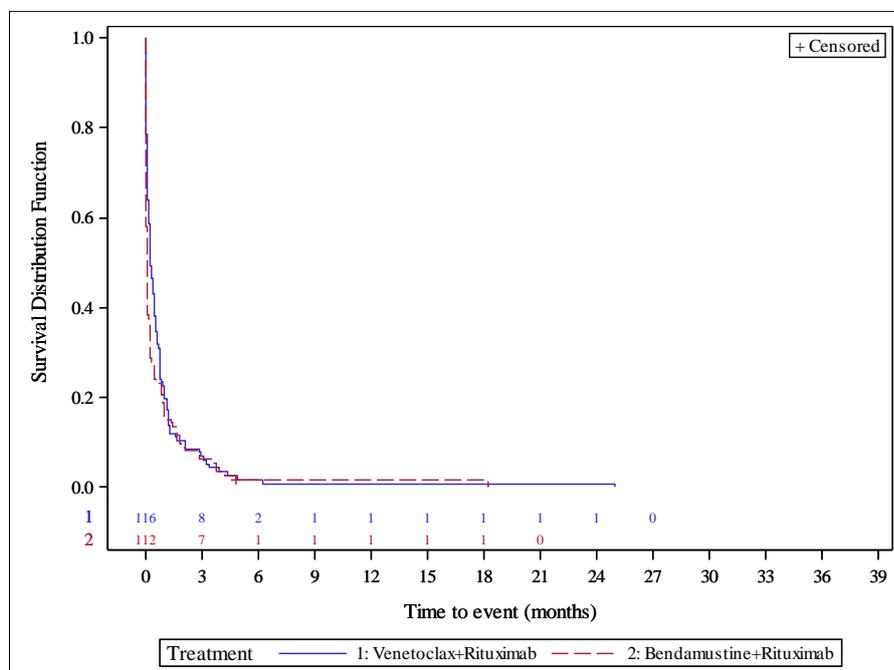


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

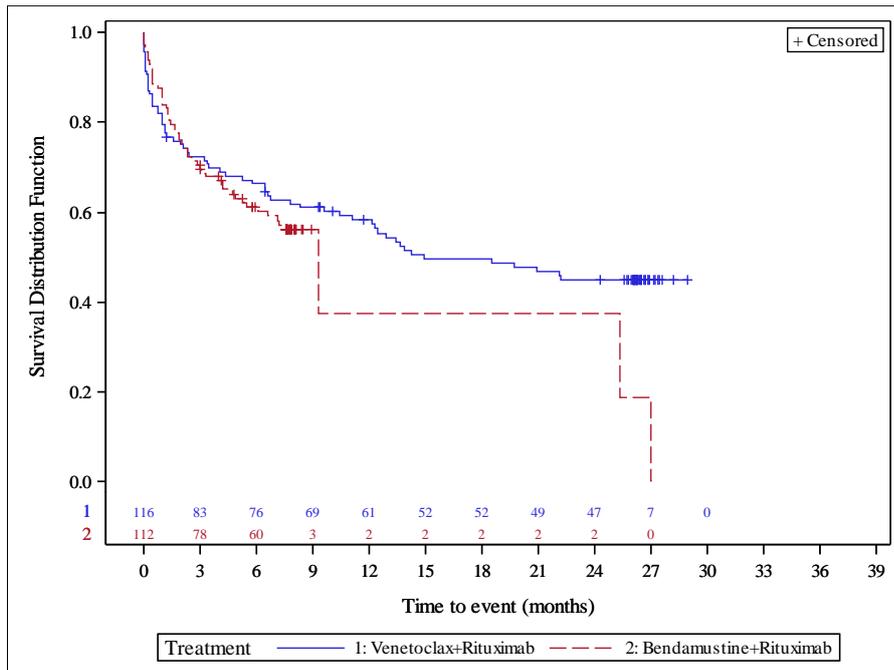


Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für SUE für die Hochrisiko-Population
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

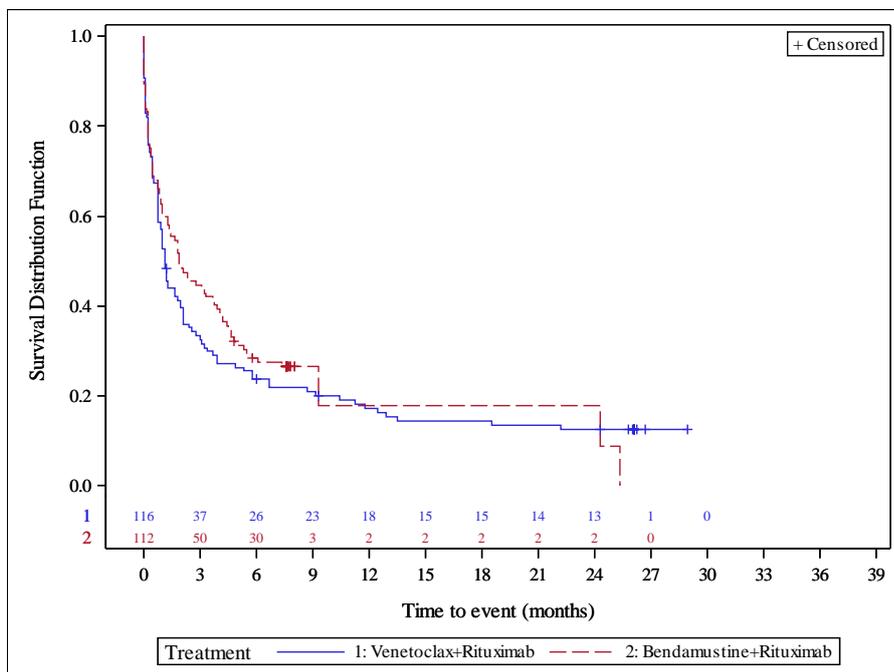


Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für die Hochrisiko-Population
 Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

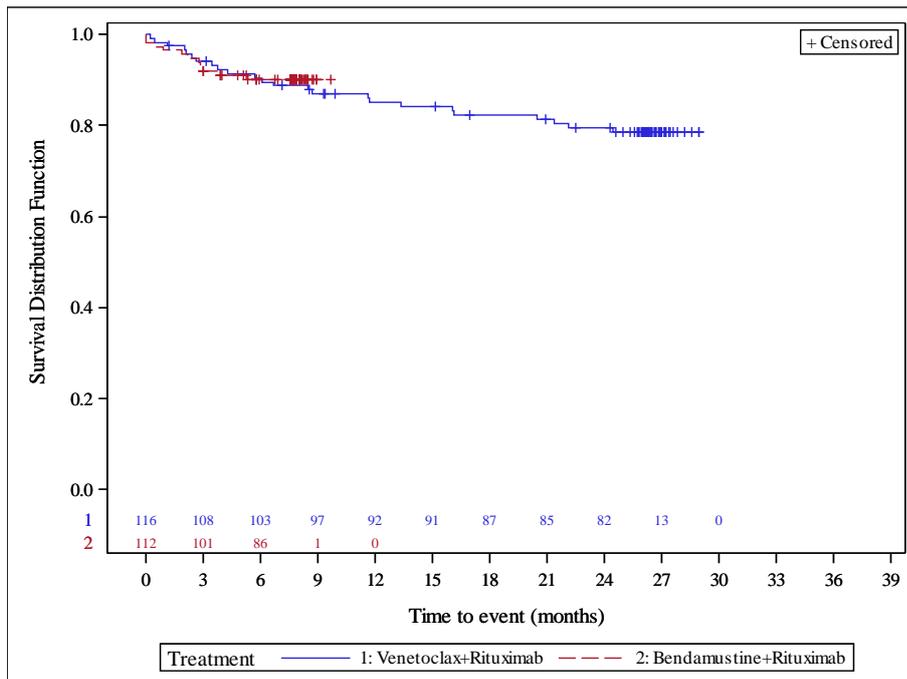


Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.10.2 Häufigste Unerwünschte Ereignisse**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-211: Häufigste Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=194	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=188	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtpopulation			
Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	150 (77,3)	116 (61,7)	0,93 [0,72; 1,21] 0,6061
Infektion der oberen Atemwege (PT)	48 (24,7)	29 (15,4)	0,80 [0,47; 1,35] 0,4014
Pneumonie (PT)	18 (9,3)	22 (11,7)	0,41 [0,19; 0,86] 0,0186
Nasopharyngitis (PT)	22 (11,3)	11 (5,9)	1,40 [0,63; 3,11] 0,4079
Bronchitis (PT)	20 (10,3)	13 (6,9)	0,74 [0,33; 1,65] 0,4600
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	139 (71,6)	121 (64,4)	1,01 [0,79; 1,29] 0,9418
Neutropenie (PT)	120 (61,9)	85 (45,2)	1,35 [1,02; 1,80] 0,0364
Anämie (PT)	30 (15,5)	43 (22,9)	0,53 [0,32; 0,87] 0,0118
Thrombozytopenie (PT)	26 (13,4)	42 (22,3)	0,43 [0,25; 0,72] 0,0016
Febrile Neutropenie (PT)	7 (3,6)	19 (10,1)	0,34 [0,14; 0,81] 0,0153
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	122 (62,9)	112 (59,6)	0,74 [0,56; 0,96] 0,0246

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=194	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=188	HR [95 %-KI] p-Wert
Diarrhö (PT)	79 (40,7)	31 (16,5)	1,82 [1,17; 2,82] 0,0077
Übelkeit (PT)	41 (21,1)	64 (34,0)	0,44 [0,29; 0,67] 0,0001
Obstipation (PT)	27 (13,9)	39 (20,7)	0,50 [0,30; 0,85] 0,0100
Erbrechen (PT)	16 (8,2)	23 (12,2)	0,40 [0,19; 0,83] 0,0147
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	97 (50,0)	88 (46,8)	0,84 [0,62; 1,13] 0,2402
Ermüdung (PT)	35 (18,0)	39 (20,7)	0,62 [0,38; 1,01] 0,0563
Fieber (PT)	29 (14,9)	38 (20,2)	0,59 [0,35; 0,98] 0,0415
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	74 (38,1)	62 (33,0)	0,79 [0,55; 1,14] 0,2044
Husten (PT)	36 (18,6)	31 (16,5)	0,80 [0,48; 1,34] 0,4038
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen (SOC)	73 (37,6)	48 (25,5)	1,32 [0,90; 1,92] 0,1520
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	59 (30,4)	54 (28,7)	0,63 [0,42; 0,95] 0,0290
Ausschlag (PT)	15 (7,7)	23 (12,2)	0,23 [0,09; 0,55] 0,0010
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen (SOC)	63 (32,5)	44 (23,4)	0,84 [0,55; 1,29] 0,4309

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=194	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=188	HR [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	53 (27,3)	53 (28,2)	0,69 [0,46; 1,03] 0,0724
Kopfschmerz (PT)	21 (10,8)	19 (10,1)	0,97 [0,52; 1,84] 0,9338
Untersuchungen (SOC)	59 (30,4)	47 (25,0)	0,98 [0,65; 1,46] 0,9027
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	41 (21,1)	53 (28,2)	0,47 [0,30; 0,74] 0,0010
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	17 (8,8)	45 (23,9)	0,33 [0,19; 0,58] 0,0001
Gefäßerkrankungen (SOC)	25 (12,9)	37 (19,7)	0,35 [0,19; 0,63] 0,0005
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	35 (18,0)	18 (9,6)	0,49 [0,24; 1,02] 0,0553
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	30 (15,5)	22 (11,7)	1,03 [0,57; 1,83] 0,9296
Schlaflosigkeit (PT)	21 (10,8)	12 (6,4)	1,35 [0,64; 2,83] 0,4269
Herzerkrankungen (SOC)	25 (12,9)	18 (9,6)	0,60 [0,29; 1,25] 0,1734
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	24 (12,4)	14 (7,4)	1,20 [0,58; 2,49] 0,6250
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis			

In der Gesamtpopulation zeigten sich bei den häufigsten UE (≥ 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (VenR vs. BR: 62,9 % vs. 59,6 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (30,4 % vs.

28,7 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (21,1 % vs. 28,2 %) und Gefäßerkrankungen (12,9 % vs. 19,7 %), jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR. Hinsichtlich der PT Pneumonie (9,3 % vs. 11,7 %), Anämie (15,5 % vs. 22,9 %), Thrombozytopenie (13,4 % vs. 22,3 %), Febrile Neutropenie (3,6 % vs. 10,1 %), Übelkeit (21,1 % vs. 34,0 %), Obstipation (13,9 % vs. 20,7 %), Erbrechen (8,2 % vs. 12,2 %), Fieber (14,9 % vs. 20,2 %), Ausschlag (7,7 % vs. 12,2 %) und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (8,8 % vs. 23,9 %) zeigten sich ebenfalls jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR.

Hinsichtlich der PT Neutropenie (61,9 % vs. 45,2 %) und Diarrhö (40,7 % vs. 16,5 %) ergaben sich jeweils anhand des HR statistisch signifikante Nachteile von VenR. Im VenR-Arm war die Rate an Neutropenien (PT) höher als im BR-Arm, schwerwiegende Infektionen (SOC; VenR: 20,6 %, BR: 23,9 %) und febrile Neutropenien jeglichen CTCAE-Grades (PT; VenR: 3,6 %, BR: 10,1 %) traten unter Therapie mit VenR jedoch nicht vermehrt auf. Die überwiegende Mehrheit der in Form von UE dokumentierten Diarrhö-Fälle im VenR-Arm waren mit CTCAE-Grad 1 oder 2 (65 bzw. 27 Fälle). Lediglich in fünf Fällen trat eine Diarrhö mit CTCAE-Grad 3 auf; höhergradige Fälle kamen nicht vor.

Bezüglich der anderen PT und SOC ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

CIT-Population

Tabelle 4-212: Häufigste Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
CIT-Population			
Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	59 (79,7)	40 (60,6)	0,92 [0,60; 1,41] 0,6939
Infektion der oberen Atemwege (PT)	14 (18,9)	13 (19,7)	0,45 [0,18; 1,10] 0,0783
Nasopharyngitis (PT)	13 (17,6)	4 (6,1)	2,97 [0,82; 10,77] 0,0975
Bronchitis (PT)	9 (12,2)	5 (7,6)	0,66 [0,18; 2,47] 0,5382
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	51 (68,9)	40 (60,6)	1,00 [0,66; 1,53] 0,9926
Neutropenie (PT)	42 (56,8)	26 (39,4)	1,26 [0,76; 2,08] 0,3673
Anämie (PT)	12 (16,2)	13 (19,7)	0,64 [0,28; 1,48] 0,2962
Thrombozytopenie (PT)	10 (13,5)	11 (16,7)	0,61 [0,25; 1,52] 0,2906
Febrile Neutropenie (PT)	2 (2,7)	7 (10,6)	0,24 [0,05; 1,18] 0,0793
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	46 (62,2)	44 (66,7)	0,61 [0,40; 0,93] 0,0227
Diarrhö (PT)	33 (44,6)	13 (19,7)	1,93 [1,00; 3,75] 0,0510
Übelkeit (PT)	13 (17,6)	27 (40,9)	0,29 [0,14; 0,59] 0,0006

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
Obstipation (PT)	10 (13,5)	14 (21,2)	0,43 [0,18; 1,03] 0,0596
Erbrechen (PT)	7 (9,5)	11 (16,7)	0,30 [0,10; 0,95] 0,0406
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	37 (50,0)	36 (54,5)	0,68 [0,42; 1,09] 0,1098
Ermüdung (PT)	14 (18,9)	16 (24,2)	0,51 [0,24; 1,12] 0,0950
Fieber (PT)	8 (10,8)	13 (19,7)	0,39 [0,15; 1,04] 0,0590
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	29 (39,2)	25 (37,9)	0,61 [0,34; 1,09] 0,0964
Husten (PT)	15 (20,3)	12 (18,2)	0,64 [0,28; 1,50] 0,3073
Dyspnö (PT)	2 (2,7)	8 (12,1)	0,10 [0,01; 0,83] 0,0326
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	24 (32,4)	19 (28,8)	0,57 [0,29; 1,14] 0,1112
Ausschlag (PT)	7 (9,5)	9 (13,6)	0,17 [0,04; 0,70] 0,0140
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	26 (35,1)	17 (25,8)	1,29 [0,69; 2,42] 0,4304
Appetit vermindert (PT)	2 (2,7)	7 (10,6)	0,12 [0,01; 0,96] 0,0462
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	22 (29,7)	20 (30,3)	0,75 [0,40; 1,42] 0,3738

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
Kopfschmerz (PT)	10 (13,5)	7 (10,6)	1,28 [0,49; 3,36] 0,6196
Untersuchungen (SOC)	23 (31,1)	18 (27,3)	0,80 [0,41; 1,56] 0,5143
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun- gen (SOC)	20 (27,0)	18 (27,3)	0,56 [0,27; 1,15] 0,1118
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	15 (20,3)	20 (30,3)	0,37 [0,17; 0,79] 0,0105
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	6 (8,1)	17 (25,8)	0,29 [0,12; 0,74] 0,0094
Gefäßerkrankungen (SOC)	11 (14,9)	10 (15,2)	0,36 [0,12; 1,08] 0,0686
Hypertonie (PT)	8 (10,8)	1 (1,5)	2,57 [0,27; 24,73] 0,4133
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	10 (13,5)	8 (12,1)	0,12 [0,04; 0,36] 0,0002
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	11 (14,9)	7 (10,6)	1,12 [0,42; 3,01] 0,8215
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	9 (12,2)	8 (12,1)	0,85 [0,32; 2,26] 0,7419
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. CIT: Chemo-Immuntherapie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis			

In der CIT-Population zeigten sich bei den häufigsten UE (≥ 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (VenR vs. BR: 62,2 % vs. 66,7 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (20,3 % vs. 30,3 %) und Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte

Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (13,5 % vs. 12,1 %) jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR. Bezüglich der Neubildungen ist keine Häufung von spezifischen Entitäten feststellbar. Hinsichtlich der PT Übelkeit (17,6 % vs. 40,9 %), Erbrechen (9,5 % vs. 16,7 %), Dyspnö (2,7 % vs. 12,1 %), Ausschlag (9,5 % vs. 13,6 %), Appetit vermindert (2,7 % vs. 10,6 %) und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (8,1 % vs. 25,8 %) zeigten sich ebenfalls jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR.

Bezüglich der anderen PT und SOC ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-213: Häufigste Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety -Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=116	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=112	HR [95 %-KI] p-Wert
Hochrisiko-Population			
Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	85 (73,3)	75 (67,0)	1,02 [0,74; 1,40] 0,9046
Neutropenie (PT)	75 (64,7)	53 (47,3)	1,48 [1,03; 2,12] 0,0318
Thrombozytopenie (PT)	15 (12,9)	29 (25,9)	0,33 [0,17; 0,66] 0,0016
Anämie (PT)	16 (13,8)	28 (25,0)	0,42 [0,22; 0,81] 0,0099
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	87 (75,0)	69 (61,6)	0,92 [0,66; 1,29] 0,6349
Infektion der oberen Atemwege (PT)	33 (28,4)	14 (12,5)	1,28 [0,64; 2,55] 0,4878
Pneumonie (PT)	12 (10,3)	14 (12,5)	0,50 [0,21; 1,19] 0,1166
Sinusitis (PT)	12 (10,3)	2 (1,8)	2,05 [0,39; 10,81] 0,3970
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	72 (62,1)	64 (57,1)	0,74 [0,52; 1,06] 0,0991
Übelkeit (PT)	27 (23,3)	36 (32,1)	0,54 [0,32; 0,91] 0,0216
Diarrhö (PT)	42 (36,2)	17 (15,2)	1,41 [0,76; 2,62] 0,2785
Obstipation (PT)	16 (13,8)	25 (22,3)	0,49 [0,25; 0,94] 0,0315

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=116	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=112	HR [95 %-KI] p-Wert
Erbrechen (PT)	8 (6,9)	12 (10,7)	0,38 [0,14; 1,08] 0,0699
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	57 (49,1)	47 (42,0)	0,95 [0,63; 1,41] 0,7828
Ermüdung (PT)	20 (17,2)	22 (19,6)	0,65 [0,34; 1,24] 0,1881
Fieber (PT)	19 (16,4)	21 (18,8)	0,75 [0,39; 1,42] 0,3791
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	43 (37,1)	34 (30,4)	0,91 [0,56; 1,46] 0,6832
Husten (PT)	20 (17,2)	17 (15,2)	0,92 [0,47; 1,80] 0,8061
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	46 (39,7)	28 (25,0)	1,39 [0,86; 2,26] 0,1805
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	41 (35,3)	25 (22,3)	1,02 [0,59; 1,74] 0,9549
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	33 (28,4)	32 (28,6)	0,66 [0,38; 1,12] 0,1208
Ausschlag (PT)	8 (6,9)	12 (10,7)	0,31 [0,10; 0,95] 0,0409
Untersuchungen (SOC)	35 (30,2)	27 (24,1)	1,10 [0,66; 1,86] 0,7079
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	30 (25,9)	31 (27,7)	0,62 [0,36; 1,07] 0,0837

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=116	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=112	HR [95 %-KI] p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	25 (21,6)	31 (27,7)	0,52 [0,29; 0,91] 0,0235
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	11 (9,5)	26 (23,2)	0,37 [0,18; 0,75] 0,0057
Gefäßerkrankungen (SOC)	14 (12,1)	24 (21,4)	0,40 [0,19; 0,82] 0,0120
Herzerkrankungen (SOC)	22 (19,0)	16 (14,3)	0,66 [0,31; 1,40] 0,2776
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	21 (18,1)	13 (11,6)	1,16 [0,56; 2,42] 0,6869
Schlaflosigkeit (PT)	15 (12,9)	7 (6,3)	1,64 [0,64; 4,16] 0,2999
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	24 (20,7)	9 (8,0)	1,09 [0,45; 2,63] 0,8433
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	18 (15,5)	9 (8,0)	1,34 [0,54; 3,32] 0,5236

HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI.
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Hochrisiko-Population zeigten sich bei den häufigsten UE (≥ 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) hinsichtlich der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (VenR vs. BR: 21,6 % vs. 27,7 %) und Gefäßerkrankungen (12,1 % vs. 21,4 %) jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR. Hinsichtlich der PT Thrombozytopenie (12,9 % vs. 25,9 %), Anämie (13,8 % vs. 25,0 %), Übelkeit (23,3 % vs. 32,1 %), Obstipation (13,8 % vs. 22,3 %), Ausschlag (6,9 % vs. 10,7 %) und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (9,5 % vs. 23,2 %) zeigten sich ebenfalls jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR.

Hinsichtlich des PT Neutropenie (64,7 % vs. 47,3 %) ergab sich anhand des HR ein statistisch signifikanter Nachteil von VenR.

Bezüglich der anderen SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-214: Häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=194	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=188	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtpopulation			
Häufigste SUE (≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	40 (20,6)	45 (23,9)	0,47 [0,29; 0,78] 0,0032
Pneumonie (PT)	16 (8,2)	15 (8,0)	0,59 [0,26; 1,32] 0,1977
Infektion der oberen Atemwege (PT)	4 (2,1)	2 (1,1)	0,54 [0,06; 5,06] 0,5860
Sepsis (PT)	1 (0,5)	4 (2,1)	0,08 [0,01; 1,28] 0,0743
Grippe (PT)	3 (1,5)	2 (1,1)	1,44 [0,24; 8,63] 0,6887
Sinusitis (PT)	2 (1,0)	1 (0,5)	1,95 [0,18; 21,55] 0,5844
Lungeninfektion (PT)	3 (1,5)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Atemwegsinfektion (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Pharyngitis (PT)	0 (0,0)	2 (1,1)	NB [NB; NB] NB
Bronchitis (PT)	0 (0,0)	2 (1,1)	NB [NB; NB] NB
Appendizitis (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	19 (9,8)	28 (14,9)	0,56 [0,31; 1,03] 0,0615

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=194	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=188	HR [95 %-KI] p-Wert
Febrile Neutropenie (PT)	7 (3,6)	16 (8,5)	0,41 [0,17; 0,99] 0,0485
Anämie (PT)	3 (1,5)	5 (2,7)	0,58 [0,14; 2,44] 0,4613
Neutropenie (PT)	3 (1,5)	3 (1,6)	0,97 [0,20; 4,80] 0,9681
Autoimmunhämolytische Anämie (PT)	3 (1,5)	3 (1,6)	0,97 [0,20; 4,83] 0,9751
Thrombozytopenie (PT)	2 (1,0)	2 (1,1)	0,47 [0,04; 5,19] 0,5382
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	14 (7,2)	11 (5,9)	0,21 [0,07; 0,61] 0,0042
Myelodysplastisches Syndrom (PT)	2 (1,0)	1 (0,5)	0,01 [0,00; 0,10] 0,0004
Plattenepithelkarzinom der Haut (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Neubildung der Lunge bösartig (PT)	0 (0,0)	2 (1,1)	NB [NB; NB] NB
Kolorektales Karzinom (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Basalzellkarzinom (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	8 (4,1)	15 (8,0)	0,37 [0,14; 0,96] 0,0413
Fieber (PT)	5 (2,6)	13 (6,9)	0,29 [0,09; 0,88] 0,0295

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=194	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=188	HR [95 %-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	13 (6,7)	1 (0,5)	10,78 [1,39; 83,47] 0,0228
Tumorlysesyndrom (PT)	4 (2,1)	1 (0,5)	3,91 [0,44; 34,97] 0,2227
Hyperphosphatämie (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Hyperkaliämie (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Dehydratation (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	9 (4,6)	4 (2,1)	0,72 [0,16; 3,22] 0,6679
Diarrhö (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	4 (2,1)	7 (3,7)	0,07 [0,01; 0,66] 0,0206
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	1 (0,5)	6 (3,2)	0,16 [0,02; 1,33] 0,0893
Gefäßerkrankungen (SOC)	1 (0,5)	8 (4,3)	0,12 [0,02; 0,96] 0,0453
Hypotonie (PT)	0 (0,0)	5 (2,7)	NB [NB; NB] NB
Herzerkrankungen (SOC)	6 (3,1)	3 (1,6)	0,32 [0,03; 3,12] 0,3297
Myokardinfarkt (PT)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (1,5)	3 (1,6)	0,62 [0,10; 3,70] 0,5985

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=194	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=188	HR [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	4 (2,1)	1 (0,5)	0,93 [0,06; 14,71] 0,9613
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	2 (1,0)	2 (1,1)	0,96 [0,14; 6,81] 0,9669
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	0 (0,0)	2 (1,1)	NB [NB; NB] NB
Untersuchungen (SOC)	0 (0,0)	2 (1,1)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	2 (1,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

In der Gesamtpopulation zeigten sich bei den häufigsten SUE (≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (VenR vs. BR: 20,6 % vs. 23,9 %), Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (7,2 % vs. 5,9 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (4,1 % vs. 8,0 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (2,1 % vs. 3,7 %) und Gefäßerkrankungen (0,5 % vs. 4,3 %) jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR. Hinsichtlich der PT Febrile Neutropenie (3,6 % vs. 8,5 %), Myelodysplastisches Syndrom (1,0 % vs. 0,5 %) und Fieber (2,6 % vs. 6,9 %) zeigten sich ebenfalls jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR.

Hinsichtlich des SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (6,7 % vs. 0,5 %) ergab sich anhand des HR ein statistisch signifikanter Nachteil von VenR.

Bezüglich der anderen PT und SOC ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

CIT-Population

Tabelle 4-215: Häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
CIT-Population			
Häufigste SUE (≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	13 (17,6)	12 (18,2)	0,33 [0,12; 0,94] 0,0378
Pneumonie (PT)	5 (6,8)	4 (6,1)	0,26 [0,04; 1,85] 0,1785
Sinusitis (PT)	2 (2,7)	1 (1,5)	1,78 [0,16; 19,65] 0,6373
Infektion der oberen Atemwege (PT)	1 (1,4)	1 (1,5)	0,00 [0,00; NB] 0,9975
Sepsis (PT)	0 (0,0)	2 (3,0)	NB [NB; NB] NB
Urosepsis (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Virusinfektion der Atemwege (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Pilzinfektion der Atemwege (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Pneumonie durch Streptokokken (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Pneumokokken- Bakteriämie (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Pharyngitis (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Parainfluenzavirus- Infektion (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
Meningitis (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Lungeninfektion (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Hämophilus-Infektion (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erysipel (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Zystitis (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Bronchitis (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	4 (5,4)	9 (13,6)	0,38 [0,12; 1,25] 0,1118
Febrile Neutropenie (PT)	2 (2,7)	6 (9,1)	0,29 [0,06; 1,42] 0,1262
Autoimmunhämolytische Anämie (PT)	1 (1,4)	2 (3,0)	0,44 [0,04; 4,89] 0,5067
Thrombozytopenie (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Anämie (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	4 (5,4)	4 (6,1)	0,05 [0,01; 0,22] 0,0001
Pankreaskarzinom (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Myelodysplastisches Syndrom (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
Lungenmetastasen (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Medulläres Schilddrüsen- karzinom (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Lymphom (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Kolorektales Karzinom (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Kolonkarzinom (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Adenokarzinom des Kolons (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	3 (4,1)	5 (7,6)	0,35 [0,07; 1,81] 0,2104
Fieber (PT)	1 (1,4)	5 (7,6)	0,18 [0,02; 1,51] 0,1131
Plötzlicher Tod (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Hyperpyrexie (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	2 (2,7)	2 (3,0)	0,00 [0,00; NB] 0,9964
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	0 (0,0)	2 (3,0)	NB [NB; NB] NB
Ulnafraktur (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
Humerusfraktur (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	2 (2,7)	2 (3,0)	0,43 [0,04; 4,73] 0,4897
Erbrechen (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Dünndarmobstruktion (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Übelkeit (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Analfistel (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Gefäßerkrankungen (SOC)	1 (1,4)	2 (3,0)	0,45 [0,04; 4,94] 0,5118
Hypotonie (PT)	0 (0,0)	2 (3,0)	NB [NB; NB] NB
Tiefe Beinvenenthrombose (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1 (1,4)	1 (1,5)	0,86 [0,05; 13,83] 0,9180
Synkope (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Schwindelgefühl (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	2 (2,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Hyperphosphatämie (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
Überwässerung (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Untersuchungen (SOC)	0 (0,0)	2 (3,0)	NB [NB; NB] NB
Medizinische Beobachtung (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Körpertemperatur erhöht (PT)	0 (0,0)	1 (1,5)	NB [NB; NB] NB
Herzerkrankungen (SOC)	2 (2,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Tachykardie ventrikulär (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Perikarditis (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Bronchiektase (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Uterusblutung (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Gallengangobstruk- tion (PT)	1 (1,4)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. CIT: Chemo-Immuntherapie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

In der CIT-Population zeigten sich bei den häufigsten SUE (≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (VenR vs. BR: 17,6 % vs. 18,2 %) und Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (5,4 % vs. 6,1 %) jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR.

Bezüglich der anderen PT und SOC ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-216: Häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=116	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=112	HR [95 %-KI] p-Wert
Hochrisiko-Population			
Häufigste SUE (≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	24 (20,7)	31 (27,7)	0,48 [0,26; 0,86] 0,0145
Pneumonie (PT)	11 (9,5)	9 (8,0)	0,86 [0,34; 2,19] 0,7490
Grippe (PT)	3 (2,6)	2 (1,8)	1,45 [0,24; 8,66] 0,6855
Infektion der oberen Atemwege (PT)	2 (1,7)	1 (0,9)	1,04 [0,07; 14,90] 0,9763
Sepsis (PT)	1 (0,9)	2 (1,8)	0,12 [0,01; 2,79] 0,1891
Atemwegsinfektion (PT)	2 (1,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Appendizitis (PT)	2 (1,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	15 (12,9)	18 (16,1)	0,67 [0,33; 1,37] 0,2678
Febrile Neutropenie (PT)	5 (4,3)	9 (8,0)	0,52 [0,18; 1,56] 0,2464
Anämie (PT)	3 (2,6)	4 (3,6)	0,73 [0,16; 3,28] 0,6851
Neutropenie (PT)	3 (2,6)	3 (2,7)	0,97 [0,20; 4,80] 0,9694
Thrombozytopenie (PT)	1 (0,9)	2 (1,8)	0,00 [0,00; NB] 0,9964

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=116	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=112	HR [95 %-KI] p-Wert
Autoimmunhämolytische Anämie (PT)	2 (1,7)	1 (0,9)	1,95 [0,18; 21,54] 0,5846
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	10 (8,6)	7 (6,3)	0,50 [0,16; 1,64] 0,2553
Plattenepithelkarzinom der Haut (PT)	2 (1,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Neubildung der Lunge bösartig (PT)	0 (0,0)	2 (1,8)	NB [NB; NB] NB
Basalzellkarzinom (PT)	2 (1,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	11 (9,5)	1 (0,9)	8,82 [1,12; 69,65] 0,0389
Tumorlysesyndrom (PT)	4 (3,4)	1 (0,9)	3,92 [0,44; 35,04] 0,2221
Hyperkaliämie (PT)	2 (1,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Dehydratation (PT)	2 (1,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	4 (3,4)	8 (7,1)	0,46 [0,14; 1,54] 0,2085
Fieber (PT)	3 (2,6)	7 (6,3)	0,40 [0,10; 1,54] 0,1821
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	7 (6,0)	2 (1,8)	0,98 [0,14; 6,98] 0,9860
Diarrhö (PT)	2 (1,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=116	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=112	HR [95 %-KI] p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	2 (1,7)	5 (4,5)	0,09 [0,01; 0,93] 0,0432
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	1 (0,9)	4 (3,6)	0,24 [0,03; 2,12] 0,1974
Herzerkrankungen (SOC)	4 (3,4)	3 (2,7)	0,32 [0,03; 3,12] 0,3304
Myokardinfarkt (PT)	2 (1,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Gefäßerkrankungen (SOC)	0 (0,0)	6 (5,4)	NB [NB; NB] NB
Hypotonie (PT)	0 (0,0)	3 (2,7)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	3 (2,6)	1 (0,9)	0,94 [0,06; 14,62] 0,9643
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	2 (1,7)	2 (1,8)	0,95 [0,13; 6,77] 0,9620
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	2 (1,7)	2 (1,8)	0,45 [0,04; 5,00] 0,5177
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	2 (1,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

In der Hochrisiko-Population zeigten sich bei den häufigsten SUE (≥ 1 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (VenR vs. BR: 20,7 % vs. 27,7 %) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (1,7 % vs. 4,5 %) jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR.

Hinsichtlich des SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (9,5 % vs. 0,9 %) ergab sich anhand des HR ein statistisch signifikanter Nachteil von VenR.

Bezüglich der anderen PT und SOC ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

GesamtpopulationTabelle 4-217: Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=194	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=188	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtpopulation			
Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 (ab einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von mindestens 2 %)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	127 (65,5)	95 (50,5)	1,26 [0,96; 1,66] 0,0919
Neutropenie (PT)	114 (58,8)	75 (39,9)	1,48 [1,10; 2,00] 0,0093
Anämie (PT)	21 (10,8)	26 (13,8)	0,53 [0,28; 1,00] 0,0496
Thrombozytopenie (PT)	12 (6,2)	19 (10,1)	0,40 [0,18; 0,90] 0,0275
Febrile Neutropenie (PT)	7 (3,6)	18 (9,6)	0,36 [0,15; 0,87] 0,0225
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	36 (18,6)	43 (22,9)	0,42 [0,25; 0,72] 0,0013
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	24 (12,4)	5 (2,7)	4,00 [1,50; 10,66] 0,0055
Tumorlysesyndrom (PT)	6 (3,1)	2 (1,1)	2,94 [0,59; 14,57] 0,1864
Hyperglykämie (PT)	4 (2,1)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	7 (3,6)	13 (6,9)	0,23 [0,07; 0,77] 0,0164
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	4 (2,1)	10 (5,3)	0,38 [0,12; 1,21] 0,1001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	14 (7,2)	6 (3,2)	1,30 [0,45; 3,73] 0,6255

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=194	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=188	HR [95 %-KI] p-Wert
Gefäßerkrankungen (SOC)	4 (2,1)	10 (5,3)	0,19 [0,04; 0,85] 0,0305
Hypotonie (PT)	0 (0,0)	5 (2,7)	NB [NB; NB] NB
Herzerkrankungen (SOC)	6 (3,1)	2 (1,1)	0,94 [0,13; 6,71] 0,9542
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	5 (2,6)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Hypogammaglobulin- ämie (PT)	4 (2,1)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB

HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI.
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Gesamtpopulation zeigten sich bei den häufigsten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (ab einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von mindestens 2 %) hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (VenR vs. BR: 18,6 % vs. 22,9 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (3,6 % vs. 6,9 %) und Gefäßerkrankungen (2,1 % vs. 5,3 %) jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR. Hinsichtlich der PT Anämie (10,8 % vs. 13,8 %), Thrombozytopenie (6,2 % vs. 10,1 %) und Febrile Neutropenie (3,6 % vs. 9,6 %) zeigten sich ebenfalls jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR.

Hinsichtlich des SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (12,4 % vs. 2,7 %) und hinsichtlich des PT Neutropenie (58,8 % vs. 39,9 %) ergab sich jeweils anhand des HR ein statistisch signifikanter Nachteil von VenR.

Bezüglich der anderen PT und SOC ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

CIT-PopulationTabelle 4-218: Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
CIT-Population			
Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 (ab einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von mindestens 2 %)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	45 (60,8)	32 (48,5)	1,10 [0,69; 1,76] 0,6787
Neutropenie (PT)	39 (52,7)	25 (37,9)	1,21 [0,72; 2,04] 0,4622
Anämie (PT)	8 (10,8)	10 (15,2)	0,38 [0,13; 1,15] 0,0880
Thrombozytopenie (PT)	4 (5,4)	6 (9,1)	0,43 [0,11; 1,72] 0,2334
Febrile Neutropenie (PT)	2 (2,7)	6 (9,1)	0,29 [0,06; 1,42] 0,1262
Untersuchungen (SOC)	8 (10,8)	10 (15,2)	0,45 [0,16; 1,26] 0,1281
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	2 (2,7)	4 (6,1)	0,27 [0,04; 1,82] 0,1767
Thrombozytenzahl vermindert (PT)	1 (1,4)	3 (4,5)	0,30 [0,03; 2,85] 0,2930
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0 (0,0)	2 (3,0)	NB [NB; NB] NB
Lymphozytenzahl erniedrigt (PT)	2 (2,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	5 (6,8)	7 (10,6)	0,05 [0,01; 0,16] < 0,0001
Plattenepithelkarzi- nom der Haut (PT)	0 (0,0)	2 (3,0)	NB [NB; NB] NB

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=74	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=66	HR [95 %-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	7 (9,5)	1 (1,5)	5,61 [0,68; 46,33] 0,1093
Tumorlysesyndrom (PT)	2 (2,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Hypophosphatämie (PT)	2 (2,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (4,1)	1 (1,5)	1,74 [0,16; 19,16] 0,6521
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	2 (2,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Hypogamma- globulinämie (PT)	2 (2,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. CIT: Chemo-Immuntherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis			

In der CIT-Population zeigte sich bei den häufigsten UE CTCAE-Grad ≥ 3 (ab einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von mindestens 2 %) lediglich hinsichtlich des SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (VenR vs. BR: 6,8 % vs. 10,6 %) anhand des HR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VenR. Hinsichtlich der restlichen SOC und PT zeigte sich anhand des HR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hochrisiko-PopulationTabelle 4-219: Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=116	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=112	HR [95 %-KI] p-Wert
Hochrisiko-Population			
Häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 (ab einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von mindestens 2 %)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	79 (68,1)	58 (51,8)	1,36 [0,96; 1,92] 0,0800
Neutropenie (PT)	72 (62,1)	45 (40,2)	1,70 [1,16; 2,48] 0,0063
Anämie (PT)	12 (10,3)	15 (13,4)	0,58 [0,25; 1,31] 0,1885
Thrombozytopenie (PT)	8 (6,9)	11 (9,8)	0,44 [0,16; 1,23] 0,1185
Febrile Neutropenie (PT)	5 (4,3)	11 (9,8)	0,42 [0,15; 1,22] 0,1125
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	22 (19,0)	30 (26,8)	0,39 [0,20; 0,74] 0,0040
Untersuchungen (SOC)	16 (13,8)	13 (11,6)	1,02 [0,48; 2,18] 0,9489
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	17 (14,7)	3 (2,7)	4,65 [1,34; 16,18] 0,0157
Hyperglykämie (PT)	3 (2,6)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	9 (7,8)	6 (5,4)	0,33 [0,08; 1,28] 0,1083
Plattenepithelkarzi- nom der Haut (PT)	3 (2,6)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax+Rituximab	Bendamustin+Rituximab	Behandlungseffekt
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=116	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) N=112	HR [95 %-KI] p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	4 (3,4)	11 (9,8)	0,19 [0,05; 0,76] 0,0183
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	3 (2,6)	9 (8,0)	0,31 [0,08; 1,15] 0,0790
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts (SOC)	11 (9,5)	4 (3,6)	1,23 [0,33; 4,55] 0,7527
Diarrhö (PT)	5 (4,3)	2 (1,8)	1,02 [0,15; 6,95] 0,9827
Gefäßerkrankungen (SOC)	2 (1,7)	8 (7,1)	0,12 [0,01; 0,93] 0,0421
Hypotonie (PT)	0 (0,0)	4 (3,6)	NB [NB; NB] NB
Herzerkrankungen (SOC)	5 (4,3)	1 (0,9)	1,88 [0,17; 20,76] 0,6062
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	3 (2,6)	0 (0,0)	NB [NB; NB] NB

HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI.
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Hochrisiko-Population zeigten sich bei den häufigsten UE CTCAE-Grad ≥ 3 (ab einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von mindestens 2 %) hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (VenR vs. BR: 19,0 % vs. 26,8 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (3,4 % vs. 9,8 %) und Gefäßerkrankungen (1,7 % vs. 7,1 %) jeweils anhand des HR statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR.

Hinsichtlich des SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (14,7 % vs. 2,7 %) und des PT Neutropenie (62,1 % vs. 40,2 %) ergab sich anhand des HR ein statistisch signifikanter Nachteil von VenR.

Bezüglich der anderen PT und SOC ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.1.10.3 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-220: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Gesamtpopulation)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax + Rituximab N=194	Bendamustin + Rituximab N=188	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtpopulation				
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht	0 (0,0)	2 (1,1)	NB [NB; NB]; NB	0,19 [0,01; 4,01]; 0,2885 0,19 [0,01; 4,02]; 0,2875 -0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1551
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB]; NB	NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (3,1)	2 (1,1)	2,94 [0,59; 14,57]; 0,1651	2,91 [0,59; 14,22]; 0,1877 2,97 [0,59; 14,89]; 0,1862 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1620
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (3,1)	18 (9,6)	0,31 [0,12; 0,78]; 0,0080	0,32 [0,13; 0,80]; 0,0141 0,30 [0,12; 0,78]; 0,0131 -0,06 [-0,11; -0,02]; 0,0090
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. OR, RR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis				

Im VenR-Arm traten in der Gesamtpopulation bei keinem Patienten erhöhte ALT/AST-Werte in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,1 %). Das RR für erhöhte ALT/AST lag bei 0,19 ([95 %-KI]: [0,01; 4,01]); die Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,2885). Das HR war nicht berechenbar.

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der Gesamtpopulation eine Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation auf.

Bei 6 Patienten (3,1 %) trat in der Gesamtpopulation im VenR-Arm ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,1 %). Das HR für ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 2,94 ([95 %-KI]: [0,59; 14,57]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,1651). Im VenR-Arm trat bei 6 Patienten, davon 4 mit mittlerem und 2 mit hohem TLS-Risiko, ein TLS auf (3,1 %), im BR-Arm bei 2 Patienten (1,1 %). In beiden Behandlungsarmen wurde jeweils nur ein Ereignis für ein klinisches TLS berichtet: Im BR-Arm war dies ein Patient mit akutem Nierenversagen (CTCAE-Grad 4). Im VenR-Arm handelte es sich um einen Patienten mit vorübergehendem Anstieg des Kreatinins während der ursprünglich 4-wöchigen Aufdosierungsphase (vor Verlängerung auf 5 Wochen durch eine Protokolländerung).

Bei 6 Patienten (3,1 %) trat in der Gesamtpopulation im VenR-Arm eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 18 Patienten (9,6 %). Das HR für eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 0,31 ([95 %-KI]: [0,12; 0,78]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0080).

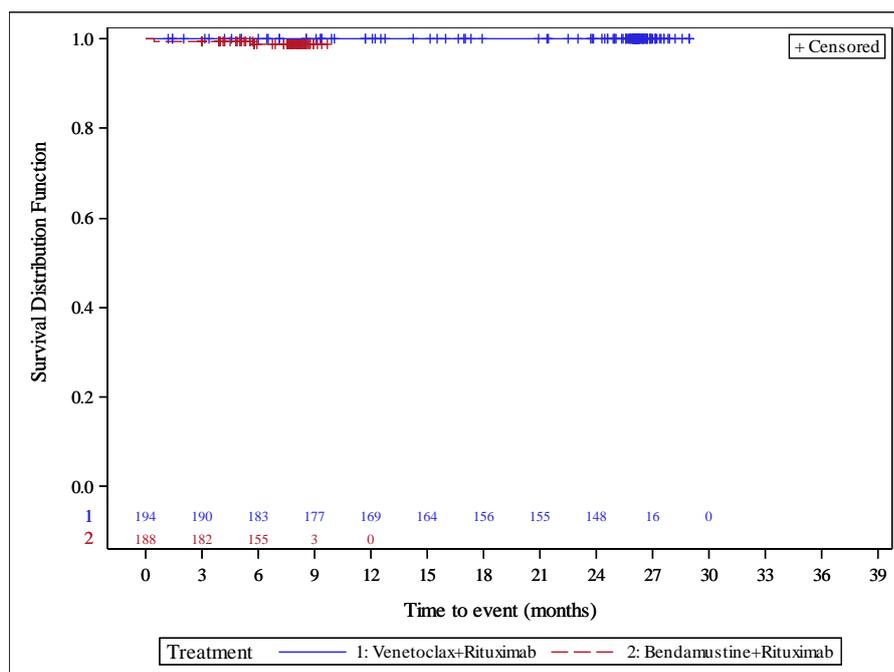


Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für Erhöhte ALT/AST für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

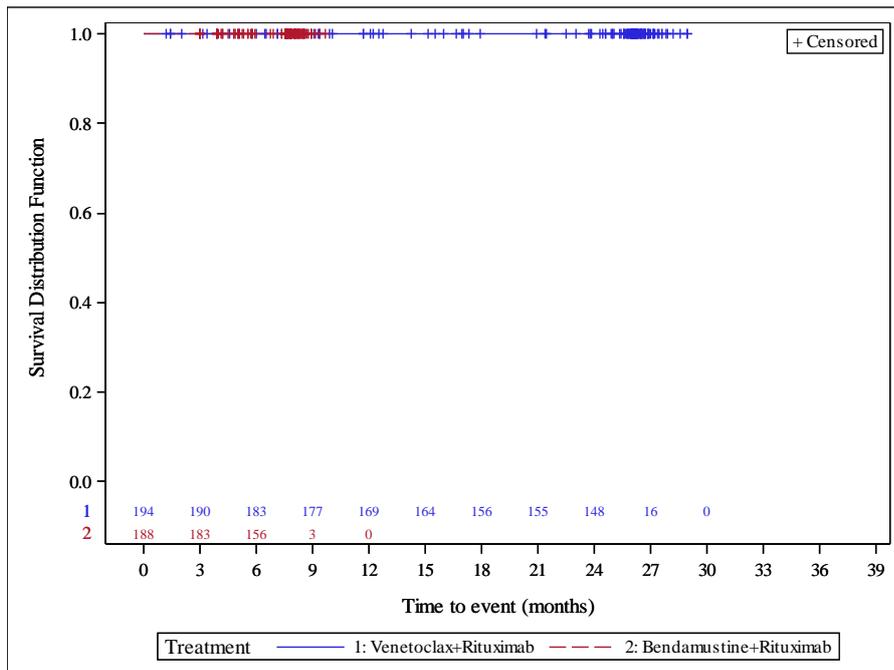


Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

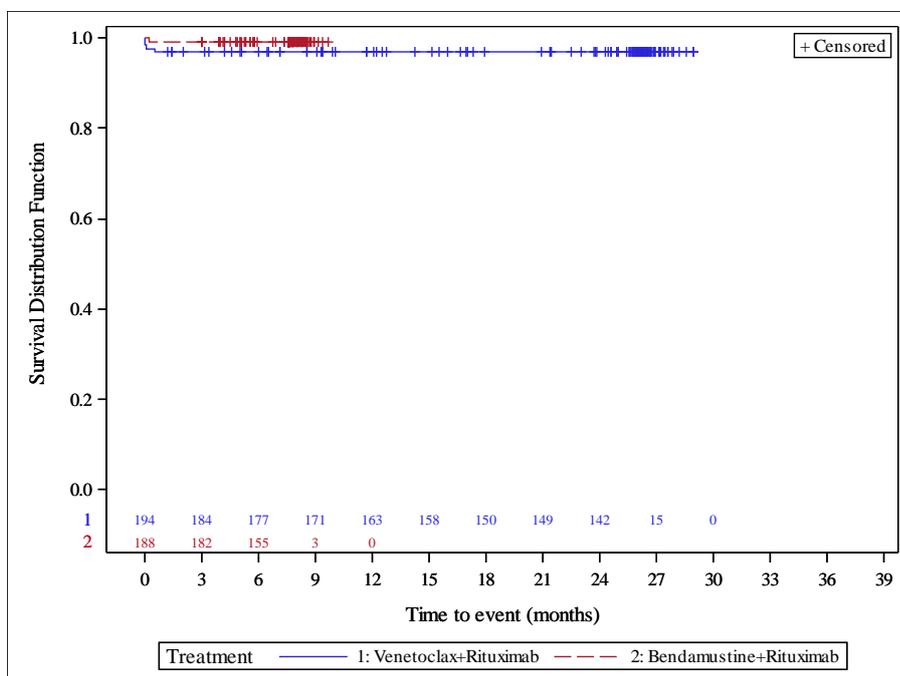


Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

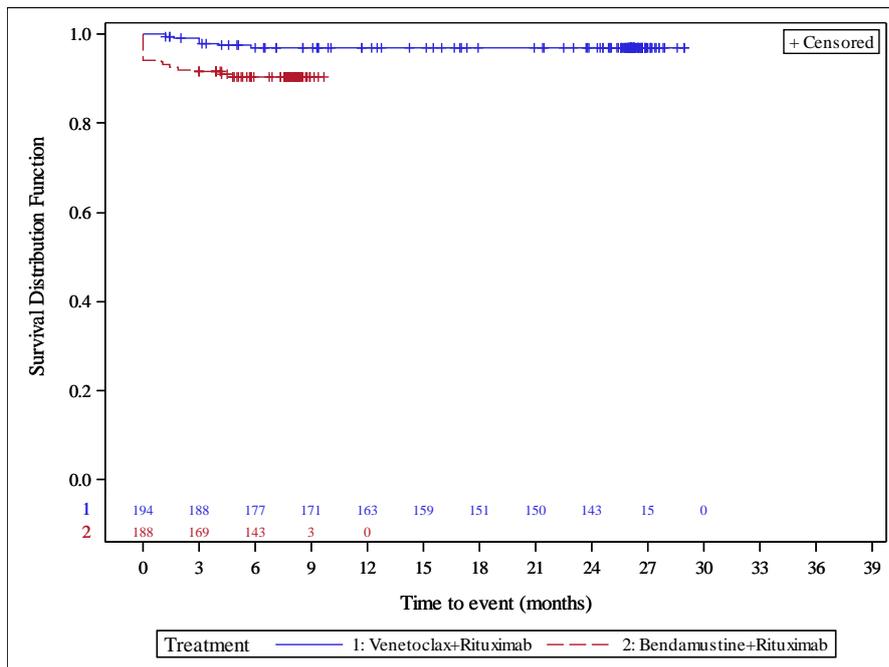


Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Gesamtpopulation

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

CIT-Population

Tabelle 4-221: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, CIT-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax + Rituximab N=74	Bendamustin + Rituximab N=66	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
CIT-Population				
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht	0 (0,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB]; NB	NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB]; NB	NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (2,7)	0 (0,0)	NB [NB; NB]; NB	4,47 [0,22; 91,38]; 0,3311 4,59 [0,22; 97,28]; 0,3284 0,03 [-0,01; 0,06]; 0,1517
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (2,7)	4 (6,1)	0,43 [0,08; 2,36]; 0,3178	0,45 [0,08; 2,36]; 0,3417 0,43 [0,08; 2,43]; 0,3400 -0,03 [-0,10; 0,03]; 0,3360
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. OR, RR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CIT: Chemo-Immuntherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis				

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der CIT-Population erhöhte ALT/AST-Werte in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht auf.

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der CIT-Population eine Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation auf.

Bei 2 Patienten (2,7 %) trat in der CIT-Population im VenR-Arm ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm trat es bei keinem Patienten auf. Das RR für ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 4,47 ([95 %-KI]: [0,22; 91,38]); die Wahrscheinlichkeit eines Tumorlysesyndroms war statistisch nicht signifikant verschieden in den Behandlungsgruppen (p-Wert: 0,3311). Das HR war nicht berechenbar.

Bei 2 Patienten (2,7 %) trat in der CIT-Population im VenR-Arm eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 4 Patienten (6,1 %). Das HR für eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 0,43 ([95 %-KI]: [0,08; 2,36]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,3178).

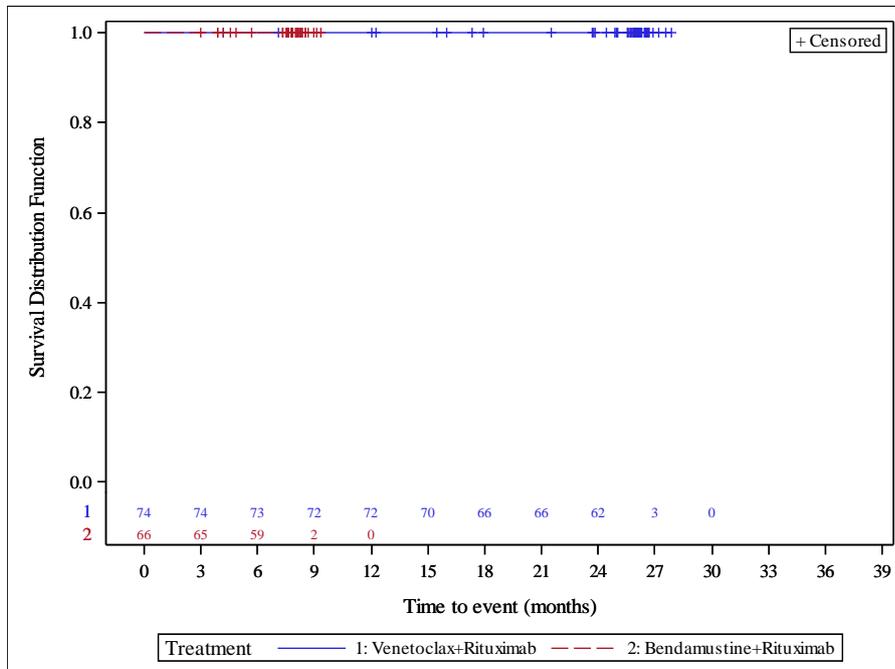


Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für Erhöhte ALT/AST für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

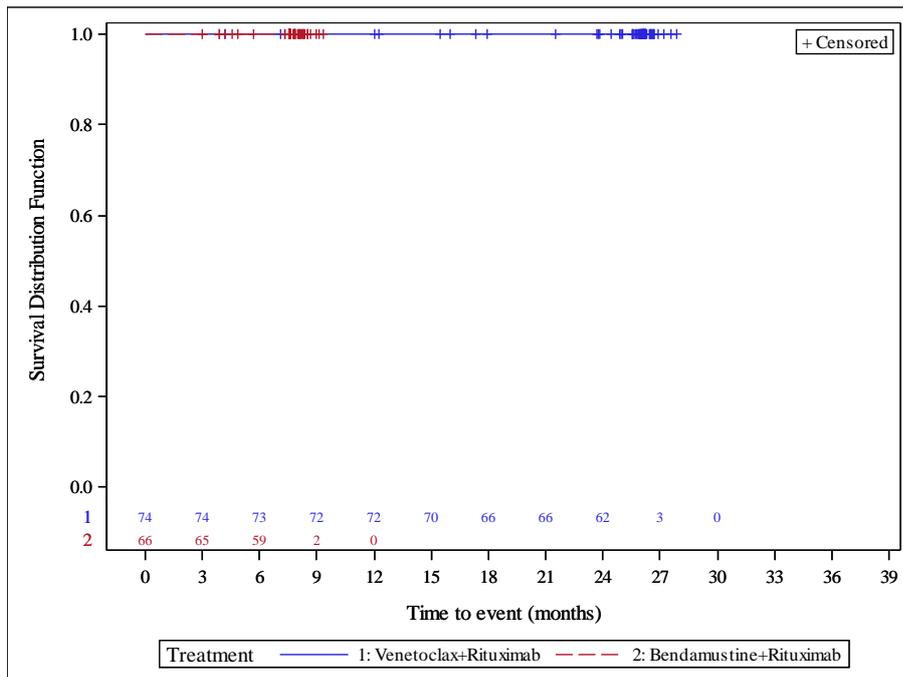


Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

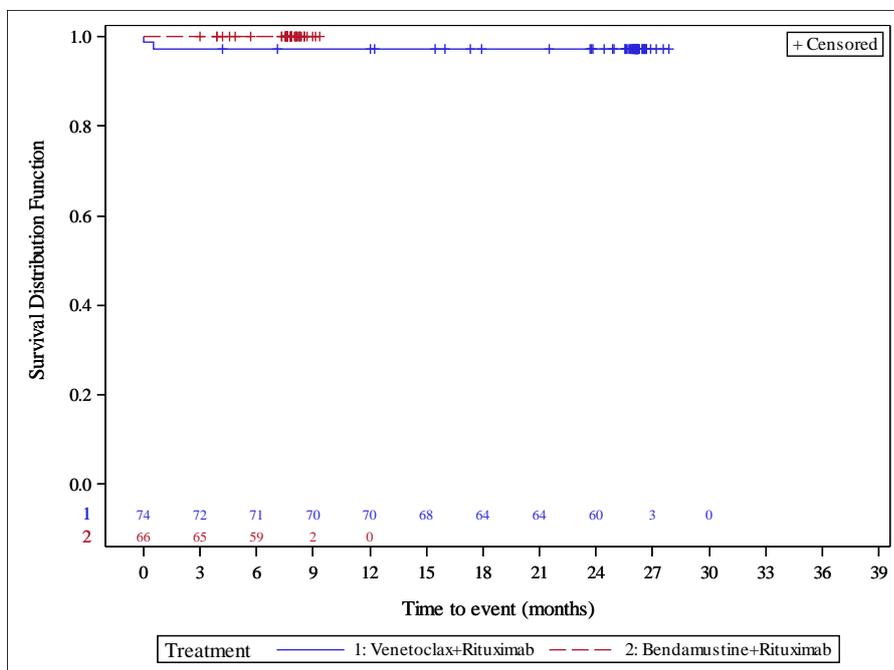


Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

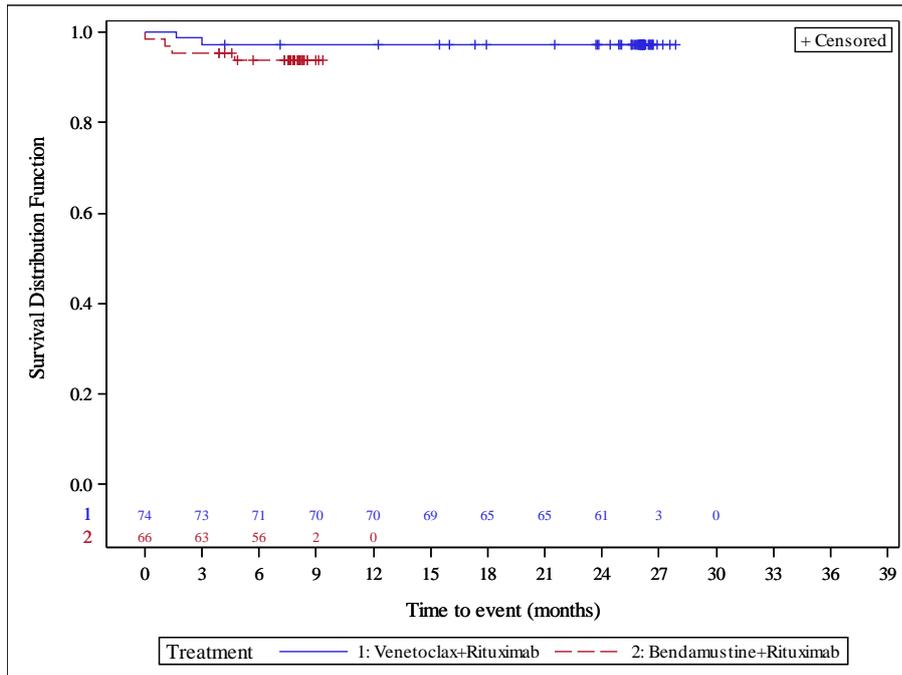


Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) für die CIT-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-222: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie, Safety-Analysis-Set, Hochrisiko-Population)

Relevante Population Endpunkt	Venetoclax + Rituximab N=116	Bendamustin + Rituximab N=112	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Hochrisiko-Population				
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht	0 (0,0)	2 (1,8)	NB [NB; NB]; NB	0,19 [0,01; 3,98]; 0,2868 0,19 [0,01; 4,00]; 0,2850 -0,02 [-0,04; 0,01]; 0,1536
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	NB [NB; NB]; NB	NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	4 (3,4)	2 (1,8)	1,96 [0,36; 10,71]; 0,4270	1,93 [0,36; 10,33]; 0,4419 1,96 [0,35; 10,94]; 0,4411 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,4299
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	4 (3,4)	13 (11,6)	0,28 [0,09; 0,87]; 0,0172	0,30 [0,10; 0,88]; 0,0291 0,27 [0,09; 0,86]; 0,0269 -0,08 [-0,15; -0,01]; 0,0187
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. OR, RR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis				

Im VenR-Arm trat in der Hochrisiko-Population bei keinem Patienten erhöhte ALT/AST-Werte in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,8 %). Das RR für erhöhte ALT/AST lag bei 0,19 ([95 %-KI]: [0,01; 3,98]); die Wahrscheinlichkeit erhöhter ALT/AST war statistisch nicht signifikant verschieden zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert: 0,2868). Das HR war nicht berechenbar.

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der Hochrisiko-Population eine Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation auf.

Bei 4 Patienten (3,4 %) trat in der Hochrisiko-Population im VenR-Arm ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,8 %). Das HR für ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 1,96 ([95 %-KI]: [0,36; 10,71]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,4270).

Bei 4 Patienten (3,4 %) trat in der Hochrisiko-Population im VenR-Arm eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 13 Patienten (11,6 %). Das HR für eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 0,28 ([95 %-KI]: [0,09; 0,87]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0172).

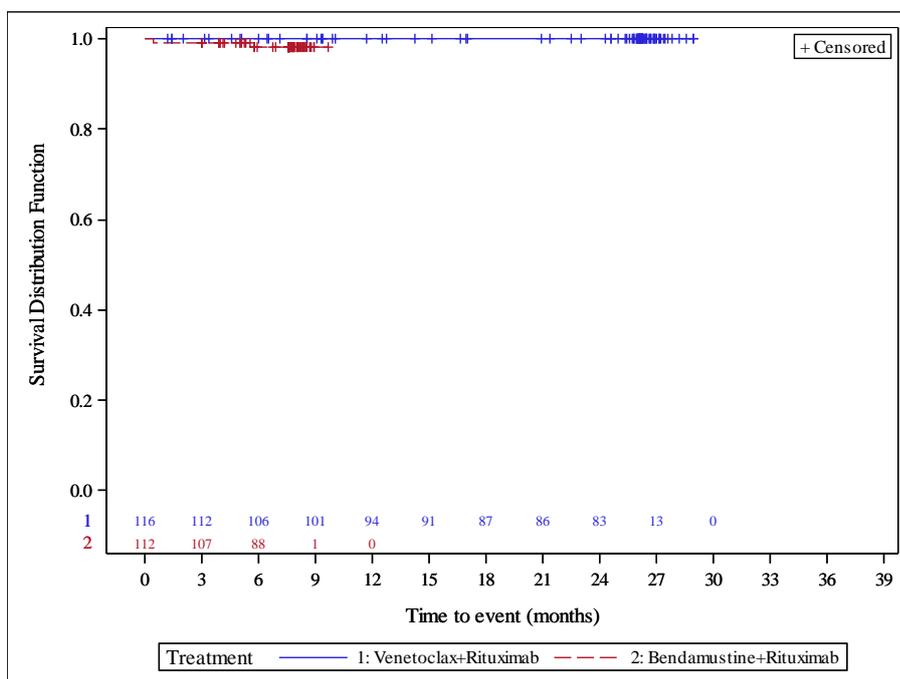


Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für Erhöhte ALT/AST für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

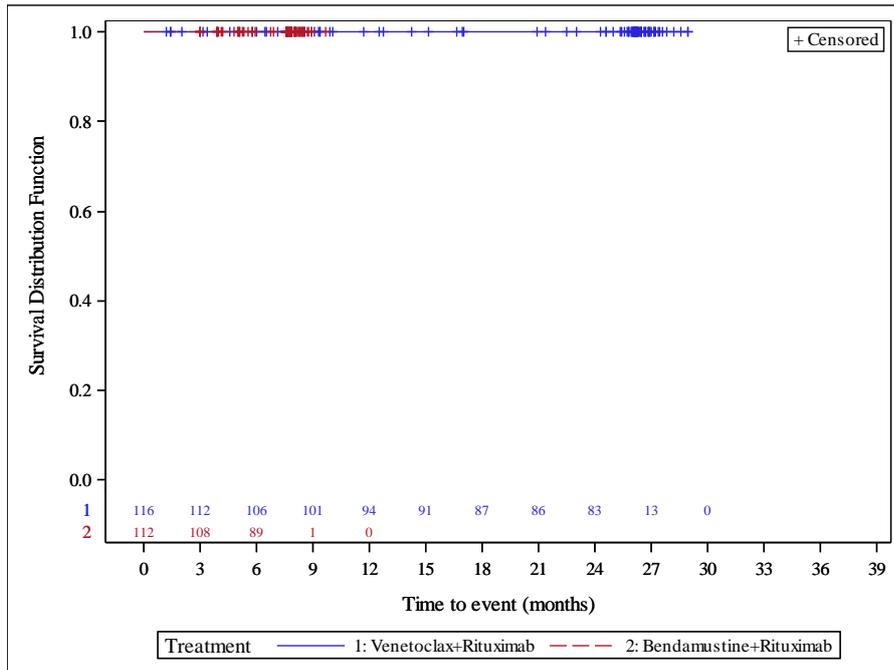


Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

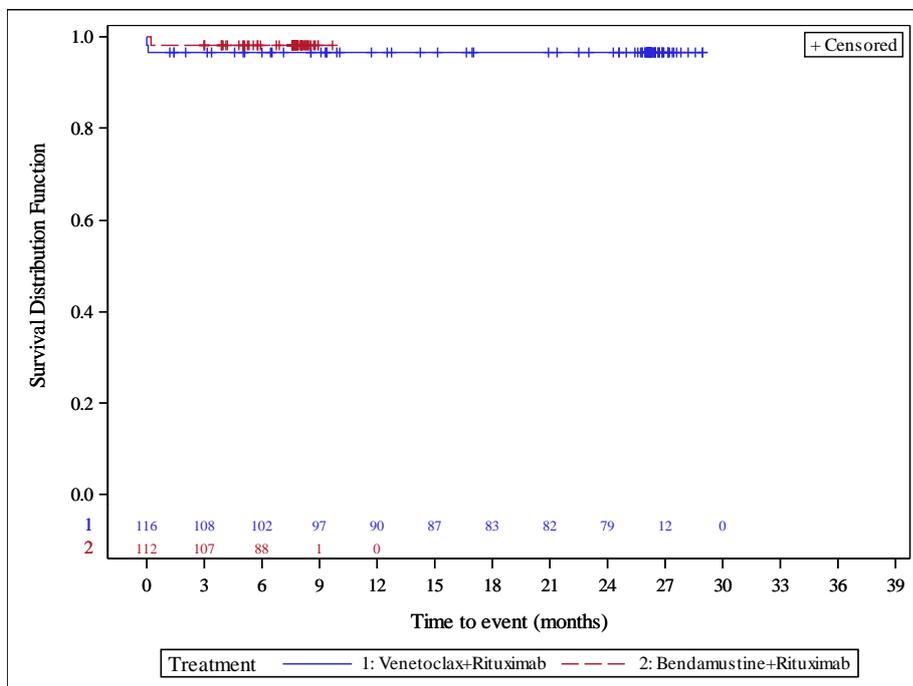


Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

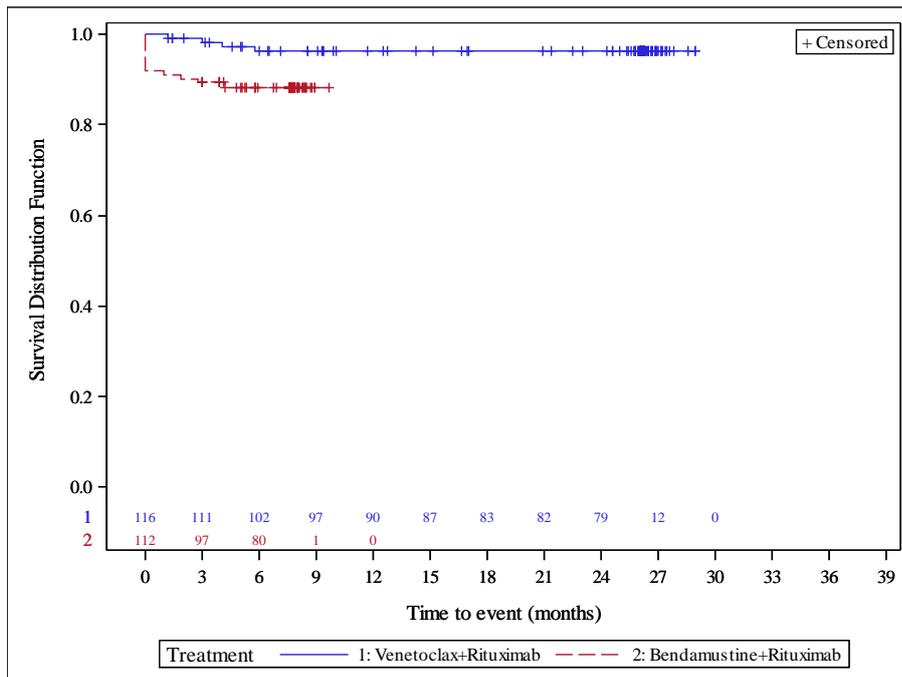


Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Hochrisiko-Population

Quelle: Analysen (DCO: 08.05.2018) GO28667

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Folgende Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen sind im Rahmen der Subgruppenanalysen für die MURANO-Studie gemäß Dossiervorlage gefordert:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre),
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Geografische Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral-/Osteuropa, Asien)
- Größe der Lymphknoten zu Baseline (< 5 cm, ≥ 5 cm)
- Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline (< $25 \times 10^9/L$, ≥ $25 \times 10^9/L$)
- 17p-Deletion (lokal, IXRS) (ja, nein)
- Risikostatus (IXRS) (hohes Risiko, niedriges Risiko)

Auf die Analyse von Zentrumseffekten wurde aufgrund der großen Anzahl an Zentren (109 Zentren) mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in der vorliegenden Studie verzichtet. Da die MURANO-Studie in 20 Ländern durchgeführt wurde, wurde auf die

Darstellung der Ländereffekte ebenso verzichtet. Es wurde davon ausgegangen, dass die getrennte Darstellung nach geografischer Region mögliche Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Patientenpopulation hinreichend abdeckt. Zudem konnte dadurch eine ausreichend große Patientenzahl gewährleistet werden, um valide Aussagen treffen zu können.

Für OS, PFS, DOR, TTNT, Sicherheitsendpunkte und Endpunkte zur Symptomatik bzw. gesundheitsbezogener Lebensqualität (Verschlechterung und Verbesserung der Symptom-/Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, des EQ-5D-VAS und der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen) wurden Interaktionstests mittels Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen berechnet, während die Interaktionstests für ORR, CR, PR, MRD mittels logistischem Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen berechnet wurden. Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS wurden Interaktionstests mittels Mixed Model Repeat Measurement mit Baseline-Wert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Visite, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung und Dreifachinteraktion aus Subgruppe, Behandlung und Visite über Kontraste zum Zeitpunkt der EOCTR-Visite durchgeführt.

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen begründet.

Alter

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde bei 65 Jahren gesetzt (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre). Dieser Trennpunkt ist üblich, um die unterschiedlichen Effekte auf eine jüngere bzw. ältere Patientenpopulation abschätzen zu können. So wird beispielsweise vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung die Altersgruppe 65+ gewählt (74). Es erscheint daher sinnvoll, diese beiden Altersgruppen (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) als Subgruppen zu betrachten. Dieser Trennwert entspricht den in den Leitlinien und der Literatur üblichen Kategorisierungen.

Geschlecht

Die Differenzierung des Faktors Geschlecht erfolgte nach den Kategorien weiblich und männlich.

Geografische Region

Wie in der MURANO-Studie präspezifiziert wurde die Einteilung der geografischen Region in USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral-/Osteuropa und Asien übernommen, insbesondere da diese Variable als Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung verwendet wurde. Es wurde davon ausgegangen, dass die getrennte Darstellung nach geografischer Region mögliche Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Patientenpopulation hinreichend abdeckt.

Ethnie

Zwar war die Ethnie (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch) eine präspezifizierte Subgruppenvariable in der MURANO-Studie, allerdings wurden in der Studie nur sehr wenige Patienten eingeschlossen, die nicht weiß waren (6 bzw. 4 asiatische Patienten vs. 0 bzw. 2 schwarze/afroamerikanische Patienten vs. 181 bzw. 178 weiße Patienten). Eine Subgruppenbetrachtung mit derartig unausgeglichene Gruppengrößen ist nicht aussagekräftig und wurde entsprechend hier nicht dargestellt. Sie wird aber zum Teil über die geografische Region repräsentiert.

Größe der Lymphknoten zu Baseline

Für die Variable Größe der Lymphknoten zu Baseline wurden Subgruppenanalysen mit den Kategorien < 5 cm vs. ≥ 5 cm durchgeführt. Die Variable Größe der Lymphknoten zu Baseline repräsentiert den Faktor Krankheitsschwere.

Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline

Für die Variable Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline wurden Subgruppenanalysen mit den Kategorien $< 25 \times 10^9/L$ vs. $\geq 25 \times 10^9/L$ durchgeführt. Die Variable Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline repräsentiert ebenfalls den Faktor Krankheitsschwere.

17p-Deletion (lokal, IXRS)

In der MURANO-Studie wurde nach dem Faktor 17p-Deletion stratifiziert. Daher wurden in der Gesamtpopulation für diese Variable Subgruppenanalysen mit den Kategorien ja vs. nein durchgeführt. In der CIT-Population und der Hochrisiko-Population wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich der Variable 17p-Deletion (lokal, IXRS) nicht dargestellt, da die Kriterien in die Definition der Teilpopulationen eingeflossen sind und daher Subgruppenanalysen bezüglich dieser Variablen nicht sinnvoll sind.

Risikostatus (IXRS)

In der MURANO-Studie wurde nach dem Faktor Risikostatus stratifiziert. Daher wurden in der Gesamtpopulation Subgruppenanalysen für die Variable Risikostatus (IXRS) mit den Kategorien niedrig vs. hoch durchgeführt. In der CIT-Population und der Hochrisiko-Population wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich dieser Variable nicht dargestellt, da die Kriterien in die Definition der Teilpopulationen eingeflossen sind und daher Subgruppenanalysen bezüglich dieser Variablen nicht sinnvoll sind.

IgHV-Mutationsstatus

Die Differenzierung des Faktors IgHV-Mutationsstatus erfolgte nach den Kategorien ja vs. nein. Der IgHV-Mutationsstatus stellt einen prognostischen Marker dar. Ein nicht mutiertes IgHV-Gen ist mit einer aggressiveren Erkrankung und kürzerem Gesamtüberleben assoziiert (75, 76). Es wurde daher untersucht, ob es Unterschiede in den Ergebnissen für die Subgruppen-Kategorien ja vs. nein bezüglich des IgHV-Mutationsstatus gibt.

Ansprechen auf die letzte Behandlung

Die Differenzierung des Faktors Ansprechen auf die letzte Behandlung erfolgte nach den Kategorien refraktär vs. rezidivierend. Patienten mit refraktärer CLL haben eine schlechte Prognose und die Erkrankung ist mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (4). Es wurde daher untersucht, ob es Unterschiede in den Ergebnissen für die Subgruppen-Kategorien refraktär vs. rezidivierend bezüglich des Ansprechens auf die letzte Behandlung gibt.

Ansprechdauer

Die Differenzierung des Faktors Ansprechdauer erfolgte, wie im SAP präspezifiziert, nach den Kategorien < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate.

17p-Deletionsstatus (zentrales Labor), TP53-Mutationsstatus, TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion (zentrales Labor)

Die Differenzierung der Faktoren 17p-Deletionsstatus (zentrales Labor), TP53-Mutationsstatus, TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion (zentrales Labor) erfolgte nach den Kategorien ja vs. nein. Die Prognose der CLL mit del(17p) und/oder TP53mut ist schlechter, da zu einem rascheren Progress kommt und häufig eine Therapierefraktärität besteht. Das Gesamtansprechen und die Rate an CR auf Chemo- bzw. Chemo-Immuntherapien sind geringer und die Ansprechdauer ist kurz (47). Für die Gesamtpopulation wurde daher untersucht, ob es Unterschiede in den Ergebnissen für die Subgruppen-Kategorien gibt. Für die CIT-Population und die Hochrisiko-Population wurden diese Subgruppenvariablen nicht dargestellt, da die Kriterien in die Definition der Teilpopulationen eingeflossen sind und daher Subgruppenanalysen bezüglich dieser Variablen nicht sinnvoll sind.

11q-Deletionsstatus

Die Differenzierung des Faktors 11q-Deletionsstatus erfolgte nach den Kategorien ja vs. nein. Der 11q-Deletionsstatus stellt einen prognostischen Marker dar. Eine Deletion von 11q ist mit kurzer Ansprechdauer assoziiert (77), womit in der Regele ein kürzeres Gesamtüberleben verbunden ist. Es wurde daher untersucht, ob es Unterschiede in den Ergebnissen für die Subgruppen-Kategorien ja vs. nein bezüglich des 11q-Deletionsstatus gibt.

Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien

Die Differenzierung des Faktors Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien erfolgte nach den Kategorien 1 vs. 2 vs. ≥ 3 . Mit jeder weiteren Therapielinie sind vorangegangene Therapien, bekannte Nebenwirkungen von Vortherapien sowie der aktuelle Allgemeinzustand des Patienten (Alter, Komorbiditäten) bei der Therapiewahl zu berücksichtigen, wodurch in höheren Therapielinien eingeschränkte Optionen zur Verfügung stehen (4). Auch kann das Ansprechen abhängig von der Anzahl der vorangegangenen Therapie sein (78, 79). Es wurde daher untersucht, ob es Unterschiede in den Ergebnissen für die Subgruppen-Kategorien 1 vs. 2 vs. ≥ 3 bezüglich der Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien gibt.

Fludarabin refraktär

Die Differenzierung des Faktors Fludarabin refraktär erfolgte nach den Kategorien ja vs. nein. Eine Fludarabin refraktäre Erkrankung ist definiert als CLL die nicht auf Fludarabin anspricht oder wenn innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv auf diese Therapie auftritt. Eine Fludarabin refraktäre Erkrankung geht meist mit einem schlechten Gesamtüberleben einher (80). Es wurde daher untersucht, ob es Unterschiede in den Ergebnissen für die Subgruppen-Kategorien ja vs. nein bezüglich des Faktors Fludarabin refraktär gibt.

Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sind besondere Patientenpopulationen. Es war daher von Interesse zu untersuchen, ob bei diesen Populationen eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit gewährleistet ist.

Für Sensitivitätsanalysen und sekundäre Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

In den folgenden Tabellen (Tabelle 4-223 bis Tabelle 4-234) sind die p-Werte der Interaktionstests eingetragen. Ergibt sich ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation, wird diese Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-223: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest									
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IgHV-Mutationsstatus	Ansprechen auf die letzte Behandlung	Ansprechdauer	17p-Deletionsstatus (zentrales Labor)	11q-Deletionsstatus	TP53-Mutationsstatus	TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion (zentrales Labor)
Gesamtüberleben ^c	0,5607	0,8422	- ^b	0,3449	0,1539	0,6563	0,2227	0,2764	0,7031	0,1934
PFS (Prüfarzt-Bewertung) ^c	0,3850	0,5093	- ^b	0,9436	0,0940	0,1648	0,8471	0,0211	0,2630	0,3222
ORR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,0249	0,3976	- ^b	0,6622	0,2027	0,8966	0,1740	0,5875	0,8460	0,6412
DOR ^c	0,7679	0,5108	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
CR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,7432	0,5573	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
PR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,0632	0,7737	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
MRD-Rate im Blut ^d	0,7575	0,6750	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
TTNT ^c	0,3342	0,8895	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a

a: Subgruppenvariable war in der Studiendokumentation nicht präspezifiziert und ist laut Dossiervorlage nicht gefordert. Auf die Darstellung wird daher verzichtet.
b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.
c: p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.
d: p-Werte für Interaktion aus dem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

11q: langer Arm von Chromosom 11; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CR: komplette Remission; DOR: Ansprechdauer; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrare; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Tabelle 4-224: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	Fludarabin refraktär	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Nierenfunktionsstörung	Leberfunktionsstörung	Risikostatus (IXRS)	Geografische Region	17p-Deletion (lokal, IXRS)
Gesamtüberleben ^c	0,2769	0,3508	0,1120	0,4301	0,7124	- ^b	0,5221	0,8096	0,4183
PFS (Prüfarzt-Bewertung) ^c	0,5210	0,4401	0,9525	0,2063	0,3255	- ^b	0,9092	0,7645	0,8681
ORR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,4401	0,8945	0,3350	0,7402	0,5303	- ^b	0,7412	0,8881	0,0589
DOR ^c	- ^a	- ^a	0,6959	0,2079	- ^a	- ^a	0,7853	0,7346	0,2566
CR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	- ^a	- ^a	0,5848	0,6679	- ^a	- ^a	0,2335	0,9135	0,1378
PR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	- ^a	- ^a	0,2201	0,4380	- ^a	- ^a	0,0393	0,0131	0,0315
MRD-Rate im Blut ^d	- ^a	- ^a	0,4092	0,2325	- ^a	- ^a	0,5298	0,9478	0,9330
TTNT ^c	- ^a	- ^a	0,9806	0,6325	- ^a	- ^a	0,2632	0,9606	0,3957

a: Subgruppenvariable war in der Studiendokumentation nicht präspezifiziert und ist laut Dossiervorlage nicht gefordert. Auf die Darstellung wird daher verzichtet.
b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.
c: p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.
d: p-Werte für Interaktion aus dem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; DOR: Ansprechdauer; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Für die Gesamtpopulation zeigten sich Belege für eine Effektmodifikation für den Endpunkt PFS in der Subgruppe 11q-Deletionsstatus (p-Wert: 0,0211), den Endpunkt ORR in der Subgruppe Alter (p-Wert: 0,0249) und für den Endpunkt PR in den Subgruppen Risikostatus (IXRS) (p-Wert: 0,0393), Geografische Region (p-Wert: 0,0131) und 17p-Deletion (lokal, IXRS) (p-Wert: 0,0315).

CIT-Population

Tabelle 4-225: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest						
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IgHV-Mutationsstatus	Ansprechen auf die letzte Behandlung	Ansprechdauer	11q-Deletionsstatus
Gesamtüberleben ^c	_ ^b	0,1108	_ ^b	_ ^b	_ ^b	0,9176	_ ^b
PFS (Prüfarzt-Bewertung) ^c	0,2982	0,0027	_ ^b	0,7277	_ ^b	0,1286	0,2156
ORR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,9524	0,9487	_ ^b	0,9572	_ ^b	0,9733	0,9524
DOR ^c	0,3329	0,0176	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
CR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,5587	0,7709	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
PR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,2428	0,2257	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
MRD-Rate im Blut ^d	0,5157	0,0194	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
TTNT ^c	0,7762	0,0301	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a

a: Subgruppenvariable war in der Studiendokumentation nicht präspezifiziert und ist laut Dossiervorlage nicht gefordert. Auf die Darstellung wird daher verzichtet
b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.
c: p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.
d: p-Werte für Interaktion aus dem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

11q: langer Arm von Chromosom 11; CIT: Chemo-Immuntherapie; CR: komplette Remission; DOR: Ansprechdauer; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Tabelle 4-226: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest						
	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	Fludarabin refraktär	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Nierenfunktionsstörung	Leberfunktionsstörung	Geografische Region
Gesamtüberleben ^c	_b	_b	_b	0,4703	_b	_b	0,7917
PFS (Prüfarzt-Bewertung) ^c	0,5962	_b	0,5349	0,5985	0,7711	_b	0,8420
ORR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,9908	_b	0,9611	0,9561	0,9976	_b	0,9993
DOR ^c	_a	_a	0,7342	0,9191	_a	_a	0,7691
CR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	_a	_a	0,9200	0,8509	_a	_a	0,5999
PR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	_a	_a	0,7312	0,5855	_a	_a	0,6250
MRD-Rate im Blut ^d	_a	_a	0,3260	0,3743	_a	_a	0,3969
TTNT ^c	_a	_a	0,4568	0,9255	_a	_a	0,9817

a: Subgruppenvariable war in der Studiendokumentation nicht präspezifiziert und ist laut Dossievorlage nicht gefordert. Auf die Darstellung wird daher verzichtet.
b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.
c: p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.
d: p-Werte für Interaktion aus dem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; DOR: Ansprechdauer; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Für die CIT-Population zeigten sich Belege für eine Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht für die Endpunkte PFS (p-Wert: 0,0027), DOR (p-Wert: 0,0176), MRD-Rate im Blut (p-Wert: 0,0194) und TTNT (p-Wert: 0,0301).

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-227: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest						
	Alter	Geschlecht	Ethnie	IgHV-Mutationsstatus	Ansprechen auf die letzte Behandlung	Ansprechdauer	11q-Deletionsstatus
Gesamtüberleben ^c	0,4225	0,3109	_ ^b	0,1047	0,3840	0,6840	0,4658
PFS (Prüfarzt-Bewertung) ^c	0,1267	0,2146	_ ^b	0,8172	0,1980	0,5844	0,0554
ORR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,0247	0,1434	_ ^b	0,8713	0,2690	0,7914	0,1807
DOR ^c	0,8044	0,3996	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
CR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,9704	0,5866	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
PR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,0880	0,7336	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
MRD-Rate im Blut ^d	0,9405	0,1356	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
TTNT ^c	0,3663	0,1526	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a

a: Subgruppenvariable war in der Studiendokumentation nicht präspezifiziert und ist laut Dossiervorlage nicht gefordert. Auf die Darstellung wird daher verzichtet.
b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.
c: p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.
d: p-Werte für Interaktion aus dem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

11q: langer Arm von Chromosom 11; CR: komplette Remission; DOR: Ansprechdauer; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrates; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

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

Tabelle 4-228: p-Werte der Interaktionstests der Mortalität und Morbidität für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie) (Teil 2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest						
	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	Fludarabin refraktär	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Nierenfunktionsstörung	Leberfunktionsstörung	Geografische Region
Gesamtüberleben ^c	0,5717	0,5398	0,2945	0,5441	0,4695	0,6587	0,3896
PFS (Prüfarzt-Bewertung) ^c	0,6106	0,5164	0,8025	0,3386	0,4352	0,3973	0,5761
ORR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	0,4680	0,8329	0,7805	0,8971	0,5764	0,2488	0,7521
DOR ^c	- ^a	- ^a	0,6771	0,3034	- ^a	- ^a	0,5511
CR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	- ^a	- ^a	0,7904	0,9525	- ^a	- ^a	0,7373
PR (Prüfarzt-Bewertung) ^d	- ^a	- ^a	0,0560	0,1429	- ^a	- ^a	0,0602
MRD-Rate im Blut ^d	- ^a	- ^a	0,3371	0,4911	- ^a	- ^a	0,9292
TTNT ^c	- ^a	- ^a	0,6738	0,6951	- ^a	- ^a	0,8377

a: Subgruppenvariable war in der Studiendokumentation nicht präspezifiziert und ist laut Dossiervorlage nicht gefordert. Auf die Darstellung wird daher verzichtet.
b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.
c: p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.
d: p-Werte für Interaktion aus dem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; DOR: Ansprechdauer; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Für die Hochrisiko-Population zeigten sich Belege für eine Effektmodifikation für den Endpunkt ORR in der Subgruppe Alter (p-Wert: 0,0247).

Gesamtpopulation

Tabelle 4-229: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest						
	Alter	Geschlecht	Risikostatus (IXRS)	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtdymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region	17p-Deletion (lokal, IXRS)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelsymptome							
Erschöpfung							
MMRM ^b	0,9039	0,9691	0,6837	0,7339	0,3901	0,7627	0,9604
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,7878	0,3938	0,7273	0,9344	0,7013	0,7963	0,3705
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,1767	0,6550	0,4943	0,1816	0,0375	0,3104	0,4028
Übelkeit und Erbrechen							
MMRM ^b	0,7376	0,0914	0,9969	0,7326	0,5476	0,4921	0,4561
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,2200	0,7496	0,1682	0,4391	0,2607	0,6754	0,6830
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,6246	0,9905	0,0253	0,0714	0,9879	0,9294	0,7460
Schmerzen							
MMRM ^b	0,0249	0,7890	0,6847	0,4650	0,4290	0,8269	0,3164
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,5384	0,5921	0,3839	0,6861	0,8942	0,5492	0,9815
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,2885	0,2158	0,5373	0,5547	0,8812	0,3724	0,9934
Atemlosigkeit							
MMRM ^b	0,2087	0,5302	0,3493	0,3044	0,3052	NB ^a	0,3051
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,2997	0,5714	0,2976	0,9560	0,4417	0,5296	0,5289
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,5857	0,3735	0,8633	0,9108	0,5901	0,6919	0,6405

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest						
	Alter	Geschlecht	Risikostatus (IXRS)	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region	17p-Deletion (lokal, IXRS)
Appetitlosigkeit							
MMRM ^b	0,4082	0,3277	0,0716	0,8990	0,9269	0,8040	0,0167
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,3326	0,0256	0,7500	0,4582	0,6595	0,8592	0,9070
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,5124	0,1976	0,0112	0,0438	0,1586	0,9684	0,7477
Schlaflosigkeit							
MMRM ^b	0,0734	0,1046	0,8476	0,9212	0,4768	0,9236	0,9134
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,1807	0,6567	0,3982	0,6676	0,4943	0,9781	0,4685
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,2671	0,1833	0,4149	0,1317	0,3878	0,7189	0,1945
Verstopfung							
MMRM ^b	0,4168	0,4707	0,8447	0,1742	0,0114	0,8395	0,9474
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,2779	0,8918	0,2424	0,0641	0,0928	0,2249	0,4981
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,2647	0,8954	0,0465	0,5578	0,7776	0,5364	0,5176
Diarrhö							
MMRM ^b	0,9282	0,3160	0,6526	0,5165	0,8518	0,0810	0,4350
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,5016	0,3927	0,0070	0,1151	0,7424	0,8098	0,2819
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,1415	0,4834	0,0227	0,0568	0,2159	0,6949	0,1978
Finanzielle Belastung							
MMRM ^b	0,8741	0,4321	0,4942	0,8047	0,8049	0,8317	0,0698
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,3688	0,8810	0,4691	0,2930	0,0744	0,8339	0,8900
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,1772	0,2254	0,5592	0,2544	0,2753	0,5685	0,5964

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest						
	Alter	Geschlecht	Risikostatus (IXRS)	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region	17p-Deletion (lokal, IXRS)
EQ-5D-VAS							
MMRM ^b	0,8669	0,7361	0,8426	0,0968	0,7208	0,5681	0,6401
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) ^c	0,1265	0,8117	0,5931	0,9067	0,1254	0,6473	0,2210
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) ^c	0,9757	0,9826	0,1151	0,7062	0,3727	0,6379	0,5409
Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen							
Zeit bis zum Wiederauftreten ^c	0,6110-	0,8559	0,8338	0,3535	0,0741	0,0148	0,7124
Zeit bis zum ersten Auftreten ^c	0,5113	0,4744	0,4703	0,1734	0,8627	0,6507	0,0815
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen							
Globaler Gesundheitsstatus							
MMRM ^b	0,5922	0,1331	0,6367	0,4321	0,6488	0,9421	0,1314
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,7589	0,7427	0,3299	0,1293	0,6701	0,8294	0,1033
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,1676	0,9219	0,2439	0,0461	0,6253	0,3989	0,4373
Rollenfunktion							
MMRM ^b	0,1480	0,3076	0,8739	0,0195	0,4668	0,9978	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,2969	0,1544	0,7315	0,4315	0,6766	0,8770	0,9907
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,3448	0,3834	0,2055	0,3661	0,5600	0,5912	0,6935
Körperliche Funktion							
MMRM ^b	0,4986	0,6098	0,8814	NB ^a	0,1489	0,9486	0,0560
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,1048	0,1683	0,9605	0,6730	0,7395	0,2909	0,9843
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,2776	0,1854	0,1171	0,7713	0,8248	0,6029	0,6953

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest						
	Alter	Geschlecht	Risikostatus (IXRS)	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region	17p-Deletion (lokal, IXRS)
Emotionale Funktion							
MMRM ^b	0,9768	0,8230	0,1660	0,6170	0,3241	0,6794	0,0276
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,8536	0,7513	0,0766	0,9954	0,3412	0,1806	0,9042
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,7941	0,9981	0,4638	0,4909	0,8319	0,5641	0,3048
Kognitive Funktion							
MMRM ^b	0,5034	0,0850	0,8539	0,9339	0,3440	0,7584	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,4756	0,3087	0,3842	0,1496	0,2896	0,0657	0,5463
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,0529	0,3196	0,2595	0,0956	0,8718	0,3102	0,8110
Soziale Funktion							
MMRM ^b	0,7949	0,0602	0,8970	0,2322	0,4477	0,9712	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,4267	0,4867	0,8355	0,2959	0,7179	0,6431	0,6734
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,2242	0,6635	0,7900	0,1855	0,5921	0,2706	0,7109
<p>a: nicht berechenbar aufgrund zu weniger Patienten</p> <p>b: p-Werte für Interaktion aus Mixed-Effect-Modell mit Baseline-Wert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Visite, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung und Dreifachinteraktion aus Subgruppe, Behandlung und Visite. Für die dargestellte Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde der Kontrastschätzer zur EOCTR-Visite verwendet.</p> <p>c: p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Für die Gesamtpopulation ergaben sich in den MMRM-Analysen der Symptomskalen und Einzelsymptome Belege für eine Effektmodifikation für das Symptom Schmerzen in der

Subgruppe Alter (p-Wert: 0,0249), das Symptom Appetitlosigkeit in der Subgruppe 17p-Deletion (lokal, IXRS) (p-Wert: 0,0167) und das Symptom Verstopfung in der Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline (p-Wert: 0,0114).

Für die Zeit bis zur Verschlechterung ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation für das Symptom Appetitlosigkeit in der Subgruppe Geschlecht (p-Wert: 0,0256) und das Symptom Diarrhö in der Subgruppe Risikostatus (IXRS) (p-Wert: 0,0070).

Für die Zeit bis zur Verbesserung ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation für das Symptom Erschöpfung in der Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline (p-Wert: 0,0375), das Symptom Übelkeit und Erbrechen in der Subgruppe Risikostatus (IXRS) (p-Wert: 0,0253), das Symptom Appetitlosigkeit in den Subgruppen Risikostatus (IXRS) (p-Wert: 0,0112) und Lymphknotengröße zu Baseline (p-Wert: 0,0438), das Symptom Verstopfung in der Subgruppe Risikostatus (IXRS) (p-Wert: 0,0465) und das Symptom Diarrhö in der Subgruppe Risikostatus (IXRS) (p-Wert: 0,0227).

In den Analysen zur Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Zeit bis zum Wiederauftreten in der Subgruppe geografische Region (p-Wert: 0,0148).

Der globale Gesundheitsstatus und Funktionsskalen zeigten in den MMRM-Analysen Belege für eine Effektmodifikation in der Skala Rollenfunktion für die Subgruppe Lymphknotengröße zu Baseline (p-Wert: 0,0195) und der emotionalen Funktion in der Subgruppe 17p-Deletion (lokal, IXRS) (p-Wert: 0,0276).

Für die Zeit bis zur Verbesserung zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für den globalen Gesundheitsstatus in der Subgruppe Lymphknotengröße zu Baseline (p-Wert: 0,0461).

CIT-Population

Tabelle 4-230: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelsymptome					
Erschöpfung					
MMRM ^a	0,5130	0,6470	0,9829	0,3988	0,9407
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,3081	0,6175	0,4722	0,8342	0,8362
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,3150	0,8283	0,0010	0,1023	0,2094
Übelkeit und Erbrechen					
MMRM ^a	0,4739	0,2755	0,7060	0,6621	0,8061
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,2424	0,5775	0,6327	0,4935	0,1193
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,7279	0,9922	0,9942	0,9927	1,0000
Schmerzen					
MMRM ^a	0,4256	0,4023	0,7017	0,5548	0,2463
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,9479	0,5815	0,6909	0,3212	0,6839
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,2040	0,4916	0,6000	0,1287	0,4568
Atemlosigkeit					
MMRM ^a	0,5480	0,7721	0,6008	0,7423	0,5278
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,8690	0,5838	0,6217	0,9621	0,7624
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,3112	0,3345	0,4747	0,8480	0,1045

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlumphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
Appetitlosigkeit					
MMRM ^a	0,8694	0,4330	0,8202	0,7452	0,9664
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,4013	0,2139	0,6264	0,8659	0,3958
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,5485	0,1645	0,7762	0,7556	0,6348
Schlaflosigkeit					
MMRM ^a	0,2333	0,1439	0,7715	0,4651	0,7902
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,4026	0,6717	0,9667	0,4037	0,6344
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,0256	0,6655	0,2967	0,9790	0,7127
Verstopfung					
MMRM ^a	0,0306	0,7607	0,3606	0,4632	0,6789
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,6187	0,4529	0,2932	0,3630	0,6871
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,7835	0,7584	0,9923	0,8194	0,5800
Diarrhö					
MMRM ^a	0,8545	0,4354	0,0348	0,8046	0,4697
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,0622	0,3713	0,1725	0,9986	0,8804
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,5515	0,9902	0,4428	0,6702	0,8126
Finanzielle Belastung					
MMRM ^a	0,9869	0,9438	0,4466	0,7073	0,0422
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,0887	0,3029	0,6600	0,7803	0,9232
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,7478	0,5677	0,0635	0,9388	0,9982

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlumphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
EQ-5D-VAS					
MMRM ^a	0,3337	0,9899	0,4005	0,6911	0,7823
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) ^b	0,2146	0,2964	0,4374	0,2787	0,4277
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) ^b	0,5930	0,6579	0,6310	0,6958	0,7042
Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen					
Zeit bis zum Wiederauftreten ^b	0,9953	0,0679	0,5392	0,0230	0,5470
Zeit bis zum ersten Auftreten ^b	0,8323	0,6436	0,1662	0,9001	0,3747
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen					
Globaler Gesundheitsstatus					
MMRM ^a	0,1944	0,4814	0,5052	0,9795	0,3500
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,4100	0,9816	0,5936	0,6254	0,9884
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,1748	0,7319	0,4516	0,5812	0,7207
Rollenfunktion					
MMRM ^a	0,8723	0,2321	0,1063	0,6991	0,9478
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,8387	0,2593	0,9312	0,9175	0,1024
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,1435	0,8568	0,9331	0,2445	0,5204
Körperliche Funktion					
MMRM ^a	0,5983	0,2460	0,8787	0,8867	0,6391
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,3650	0,4596	0,8989	0,6310	0,9136
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,1033	0,0241	0,7858	0,2429	0,6720
Emotionale Funktion					
MMRM ^a	0,9586	0,7712	0,5158	0,3460	0,8506
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,9585	0,1830	0,3513	0,2541	0,9067
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,8884	0,9881	0,5582	0,4871	0,9522

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
Kognitive Funktion					
MMRM ^a	0,5935	0,3832	0,9011	0,1970	0,7825
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,2175	0,5895	0,7401	0,5874	0,0909
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,0191	0,6665	0,2534	0,4555	0,9738
Soziale Funktion					
MMRM ^a	0,4859	0,4959	0,1098	0,4472	0,8069
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^b	0,9917	0,7935	0,2693	0,8823	0,5886
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,1136	0,9519	0,2040	0,5095	0,4079
<p>a: p-Werte für Interaktion aus Mixed-Effect-Modell mit Baseline-Wert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Visite, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung und Dreifachinteraktion aus Subgruppe, Behandlung und Visite. Für die dargestellte Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde der Kontrastschätzer zur EOCTR-Visite verwendet.</p> <p>b: p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>CIT: Chemo-Immuntherapie; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Für die CIT-Population ergaben sich in den MMRM-Analysen der Symptomskalen und Einzelsymptome Belege für eine Effektmodifikation für das Symptom Verstopfung in der Subgruppe Alter (p-Wert: 0,0306), das Symptom Diarrhö in der Subgruppe Lymphknotengröße zu Baseline (p-Wert: 0,0348) und das Symptom finanzielle Belastung in der Subgruppe geografische Region (p-Wert: 0,0422).

Für die Zeit bis zur Verbesserung ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation für das Symptom Erschöpfung in der Subgruppe Lymphknotengröße zu Baseline (p-Wert: 0,0010) und das Symptom Schlaflosigkeit in der Subgruppe Alter (p-Wert: 0,0256).

In den Analysen zur Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Zeit bis zum Wiederauftreten in der Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline (p-Wert: 0,0230).

Für die Zeit bis zur Verbesserung zeigte sich in den Funktionsskalen ein Beleg für eine Effektmodifikation für die körperliche Funktion in der Subgruppe Geschlecht (p-Wert: 0,0241) und kognitive Funktion in der Subgruppe Alter (p-Wert: 0,0191).

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-231: p-Werte der Interaktionstests der Symptomatik und Lebensqualität für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelsymptome					
Erschöpfung					
MMRM ^b	0,4476	0,5251	0,5668	0,4463	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,3028	0,4583	0,4043	0,6148	0,8913
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,3818	0,5648	0,5594	0,2836	0,7014
Übelkeit und Erbrechen					
MMRM ^b	0,7031	0,1925	0,8992	0,1006	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,4768	0,8019	0,3523	0,2393	0,9099
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,4590	0,6519	0,2738	0,9915	0,7443
Schmerzen					
MMRM ^b	0,0190	0,3783	0,4401	0,2815	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,5923	0,9192	0,3334	0,4495	0,9797
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,8489	0,2234	0,1261	0,2684	1,0000
Atemlosigkeit					
MMRM ^b	0,2295	0,2787	0,3539	0,1449	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,2307	0,7671	0,9207	0,1364	0,2344
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,1542	0,0789	0,5926	0,2252	0,8202

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
Appetitlosigkeit					
MMRM ^b	0,1866	0,0123	0,7267	0,5906	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,3486	0,0652	0,8460	0,2026	0,8695
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,3620	0,8033	0,0743	0,1008	0,9863
Schlaflosigkeit					
MMRM ^b	0,1823	0,4754	0,7693	0,5649	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,2214	0,7690	0,4589	0,8837	0,9676
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,7614	0,1080	0,2660	0,3608	0,1099
Verstopfung					
MMRM ^b	0,3138	0,6559	0,1463	0,0018	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,2016	0,3108	0,0729	0,1724	0,2958
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,4777	0,8453	0,4835	0,6124	0,9275
Diarrhö					
MMRM ^b	0,6880	0,6154	0,0893	0,5477	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,5069	0,0987	0,5586	0,9260	0,5098
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,2729	0,1714	0,1078	0,3562	1,0000
Finanzielle Belastung					
MMRM ^b	0,8885	0,3111	0,9359	0,6541	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,9392	0,7602	0,5613	0,0024	0,8609
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^b	0,9863	0,2676	0,7750	0,9900	0,6550

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
EQ-5D-VAS					
MMRM ^b	0,8907	0,8253	0,1911	0,6500	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) ^c	0,4205	0,2026	0,5801	0,3771	0,5130
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) ^c	0,6940	0,5487	0,5363	0,0537	0,6511
Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen					
Zeit bis zum Wiederauftreten ^c	0,4074	0,1356	0,7587	0,4440	0,0541
Zeit bis zum ersten Auftreten ^c	0,3348	0,3468	0,3965	0,5365	0,9381
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen					
Globaler Gesundheitsstatus					
MMRM ^b	0,5645	0,2053	0,3902	0,2372	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,9686	0,8047	0,0516	0,8198	0,4014
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,5045	0,6294	0,0369	0,1657	0,3163
Rollenfunktion					
MMRM ^b	0,0835	0,5746	0,0570	0,4088	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,3073	0,2647	0,4391	0,5653	0,6993
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,9721	0,3527	0,1792	0,9482	0,9181
Körperliche Funktion					
MMRM ^b	0,3361	0,9182	0,9281	0,0360	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,1412	0,2689	0,5997	0,6169	0,1960
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,9101	0,8938	0,6791	0,3484	0,8112

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
Emotionale Funktion					
MMRM ^b	0,8695	0,8859	0,5772	0,4255	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,4672	0,1713	0,9414	0,9806	0,1959
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,4680	0,9292	0,5724	0,5083	0,6837
Kognitive Funktion					
MMRM ^b	0,7339	0,1152	0,7153	0,7592	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,9589	0,3671	0,1962	0,5943	0,1660
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,6366	0,3195	0,2369	0,7270	0,7272
Soziale Funktion					
MMRM ^b	0,8190	0,0724	0,4721	0,5009	NB ^a
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) ^c	0,3849	0,3427	0,0482	0,5383	0,5527
Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte) ^c	0,7642	0,5556	0,9949	0,1281	0,7106
<p>a: nicht berechenbar aufgrund zu weniger Patienten</p> <p>b: p-Werte für Interaktion aus Mixed-Effect-Modell mit Baseline-Wert, Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Visite, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung und Dreifachinteraktion aus Subgruppe, Behandlung und Visite. Für die dargestellte Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde der Kontrastschätzer zur EOCTR-Visite verwendet.</p> <p>c: p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Für die Hochrisiko-Population ergaben sich in den MMRM-Analysen der Symptomskalen und Einzelsymptome Belege für eine Effektmodifikation für das Symptom Schmerzen in der Subgruppe Alter (p-Wert: 0,0190), das Symptom Appetitlosigkeit in der Subgruppe Geschlecht (p-Wert: 0,0123) und das Symptom Verstopfung in der Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline (p-Wert: 0,0018).

In den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Skala finanzielle Belastung in der Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline (p-Wert: 0,0024).

Für die MMRM-Analysen zeigte sich in den Funktionsskalen ein Beleg für eine Effektmodifikation für die körperliche Funktion in der Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline (p-Wert: 0,0360).

Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung zeigten einen Beleg für eine Effektmodifikation in der sozialen Funktion für die Subgruppe Lymphknotengröße zu Baseline (p-Wert: 0,0482).

Für die Zeit bis zur Verbesserung zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für kognitive Funktion in der Subgruppe Lymphknotengröße zu Baseline (p-Wert: 0,0369).

Gesamtpopulation

Tabelle 4-232: p-Werte der Interaktionstests der Verträglichkeit für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest						
	Alter	Geschlecht	Risikostatus (IXRS)	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region	17p-Deletion (lokal, IXRS)
Jegliche UE							
UE	0,1708	0,1383	0,9518	0,0070	0,6957	0,3006	0,1888
SUE	0,1731	0,4618	0,6522	0,0776	0,5630	0,3773	0,7160
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,5754	0,6329	0,7500	0,0047	0,0894	0,8236	0,3845
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,5218	0,3330	0,3604	0,1018	0,3924	0,8069	0,7253
UE von speziellem Interesse							
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	1,0000	- ^a
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	NB ^b	- ^a
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	0,9875	- ^a
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,6004	0,5364	0,8107	0,5929	0,2966	0,4276	0,3399
<p>p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>a: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Ereignissen nicht dargestellt</p> <p>b: nicht berechenbar, da keine Ereignisse in beiden Studienarmen</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

Für die Gesamtpopulation zeigten sich Belege für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Lymphknotengröße zu Baseline in den Endpunkten unerwünschte Ereignisse (p-Wert: 0,0070) und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (p-Wert: 0,0047).

CIT-Population

Tabelle 4-233: p-Werte der Interaktionstests der Verträglichkeit für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
Jegliche UE					
UE	0,3460	0,3427	0,0614	0,8912	0,5875
SUE	0,3536	0,3278	0,7894	0,8462	0,4571
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,7919	0,8306	0,0107	0,6440	0,7871
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,4521	0,9937	0,2171	0,1092	0,9226
UE von speziellem Interesse					
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	NB ^b
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	NB ^b
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	1,0000
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	1,0000
<p>p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>a: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Ereignissen nicht dargestellt</p> <p>b: nicht berechenbar, da keine Ereignisse in beiden Studienarmen</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CIT: Chemo-Immuntherapie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

In der CIT-Population zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Subgruppe Lymphknotengröße zu Baseline (p-Wert: 0,0107).

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-234: p-Werte der Interaktionstests der Verträglichkeit für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MURANO-Studie)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter	Geschlecht	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Geografische Region
Jegliche UE					
UE	0,4971	0,2669	0,1054	0,6078	0,4561
SUE	0,5290	0,9517	0,0945	0,4054	0,5247
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,4836	0,3363	0,2716	0,0786	0,8189
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,8887	0,2624	0,3082	0,8805	0,8176
UE von speziellem Interesse					
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht	_a	_a	_a	_a	1,0000
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation	_a	_a	_a	_a	NB ^b
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	_a	_a	_a	_a	0,9986
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,1959	0,5855	0,4542	0,6268	0,5344
<p>p-Werte für Interaktion aus dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>a: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Ereignissen nicht dargestellt</p> <p>b: nicht berechenbar, da keine Ereignisse in beiden Studienarmen</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

In der Hochrisiko-Population zeigten sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben - Subgruppen

Für diesen Endpunkt gab es keine Belege für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben - Subgruppen**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-235: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
PFS (Prüfarzt-Bewertung)							
11q-Deletionsstatus							
ja	61	12 (19,7)	NB [NB; NB]	64	49 (76,6)	15,7 [12,9; 19,5]	0,11 [0,05; 0,21] < 0,0001
nein	112	36 (32,1)	44,3 [44,3; NB]	105	72 (68,6)	22,1 [17,0; 26,6]	0,26 [0,17; 0,39] < 0,0001
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. 11q: langer Arm von Chromosom 11; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

In Bezug auf das PFS zeigte sich in der Gesamtpopulation für Patienten mit 11q-Deletion ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,11 [0,05; 0,21]; < 0,0001). Auch für Patienten ohne 11q-Deletion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,17; 0,39]; < 0,0001). Da die Effekte in der Subgruppe beide in dieselbe Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

CIT-Population

Tabelle 4-236: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
PFS (Prüfarzt-Bewertung)							
Geschlecht							
weiblich	19	8 (42,1)	34,0 [31,2; NB]	15	10 (66,7)	28,5 [14,1; 38,9]	0,57 [0,22; 1,50] 0,2497
männlich	55	8 (14,5)	NB [44,3; NB]	51	37 (72,5)	24,2 [16,2; 29,2]	0,08 [0,03; 0,18] < 0,0001
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. CIT: Chemo-Immuntherapie, HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, NB: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben, RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die CIT-Population zeigte sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des PFS zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,08 [0,03; 0,18]; < 0,0001). Da der Effekt für weibliche Patienten in dieselbe Richtung zeigt und nicht statistisch signifikant ist, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3 Ansprechen - Subgruppen

Gesamtpopulation

Tabelle 4-237: Subgruppenergebnisse für ORR für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
ORR (Prüfarzt-Bewertung)					
Alter					
< 65 Jahre	97	93 (95,9)	89	53 (59,6)	1,61 [1,35; 1,92]; < 0,0001 15,79 [5,33; 46,82]; < 0,0001 0,36 [0,25; 0,47]; < 0,0001
≥ 65 Jahre	97	88 (90,7)	106	79 (74,5)	1,22 [1,07; 1,38]; 0,0026 3,34 [1,48; 7,54]; 0,0036 0,16 [0,06; 0,26]; 0,0017
RR, OR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrte; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich für die Gesamtansprechrte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation für Patienten < 65 Jahre zugunsten von VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,61 [1,35; 1,92]; < 0,0001). Der Unterschied für Patienten ≥ 65 Jahre war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,22 [1,07; 1,38]; 0,0026). Da die Effekte für die Subgruppe in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-238: Subgruppenergebnisse für ORR für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
ORR (Prüfarzt-Bewertung)					
Alter					
< 65 Jahre	55	52 (94,5)	54	26 (48,1)	1,96 [1,48; 2,61]; < 0,0001 18,67 [5,19; 67,16]; < 0,0001 0,46 [0,32; 0,61]; < 0,0001
≥ 65 Jahre	61	52 (85,2)	65	42 (64,6)	1,32 [1,07; 1,62]; 0,0090 3,16 [1,32; 7,56]; 0,0096 0,21 [0,06; 0,35]; 0,0057
RR, OR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrage; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich für die Gesamtansprechrage ein statistisch signifikanter Unterschied in der Hochrisiko-Population für Patienten < 65 Jahre zugunsten von VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,96 [1,48; 2,61]; < 0,0001). Der Unterschied für Patienten ≥ 65 Jahre war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,32 [1,07; 1,62]; 0,0090). Da die Effekte für die Subgruppe in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

CIT-Population

Tabelle 4-239: Subgruppenergebnisse für Ansprechdauer für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis ^{a, b} n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis ^{a, b} n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
DOR (Prüfarzt-Bewertung)							
Geschlecht							
weiblich	18	7 (38,9)	29,9 [27,3; NB]	14	10 (71,4)	23,1 [10,9; 35,9]	0,41 [0,15; 1,12] 0,0720
männlich	55	8 (14,5)	40,0 [40,0; NB]	42	32 (76,2)	24,1 [12,7; 26,9]	0,09 [0,04; 0,21] < 0,0001
<p>HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod) b: Patienten ohne Ansprechen nicht in der Analyse</p> <p>CIT: Chemo-Immuntherapie; DOR: Ansprechdauer; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Es zeigte sich für die Ansprechdauer ein statistisch signifikanter Unterschied in der CIT-Population für männliche Patienten zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,04; 0,21]; < 0,0001). Der Unterschied für weibliche Patientinnen zeigte in dieselbe Richtung und war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.4 Komplette Remissionsrate - Subgruppen

Für diesen Endpunkt gab es keine Belege für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.5 Partielle Remissionsrate – Subgruppen

Gesamtpopulation

Tabelle 4-240: Subgruppenergebnisse für Partielle Remissionsrate für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
PR (Prüfarzt-Bewertung)					
Risikostatus (IXRS)					
Niedrig	90	58 (64,4)	88	61 (69,3)	0,93 [0,76; 1,14]; 0,4901 0,80 [0,43; 1,50]; 0,4901 -0,05 [-0,19; 0,09]; 0,4890
Hoch	104	69 (66,3)	107	54 (50,5)	1,31 [1,04; 1,66]; 0,0210 1,93 [1,11; 3,37]; 0,0200 0,16 [0,03; 0,29]; 0,0177
17p-Deletion (lokal, IXRS)					
ja	36	22 (61,1)	40	13 (32,5)	1,88 [1,12; 3,15]; 0,0167 3,26 [1,27; 8,37]; 0,0138 0,29 [0,07; 0,50]; 0,0093
nein	158	105 (66,5)	155	102 (65,8)	1,01 [0,86; 1,18]; 0,9034 1,03 [0,64; 1,64]; 0,9034 0,01 [-0,10; 0,11]; 0,9034
Geografische Region					
Asien	4	2 (50,0)	4	3 (75,0)	0,67 [0,22; 2,07]; 0,4825 0,33 [0,02; 6,65]; 0,4720 -0,25 [-0,90; 0,40]; 0,4497
Australien/ Neuseeland	44	30 (68,2)	42	26 (61,9)	1,10 [0,81; 1,50]; 0,5434 1,32 [0,54; 3,21]; 0,5419 0,06 [-0,14; 0,26]; 0,5410
Zentral- und Osteuropa	64	54 (84,4)	66	37 (56,1)	1,51 [1,19; 1,91]; 0,0008 4,23 [1,84; 9,72]; 0,0007 0,28 [0,13; 0,43]; 0,0002
USA/Kanada	16	9 (56,3)	18	13 (72,2)	0,78 [0,46; 1,31]; 0,3447 0,49 [0,12; 2,06]; 0,3338 -0,16 [-0,48; 0,16]; 0,3268
Westeuropa	66	32 (48,5)	65	36 (55,4)	0,88 [0,63; 1,22]; 0,4306 0,76 [0,38; 1,51]; 0,4297 -0,07 [-0,24; 0,10]; 0,4282
RR, OR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PR: Partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich für die Partielle Remissionsrate ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation für Patienten mit hohem Risikostatus (IXRS) zugunsten von VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,31 [1,04; 1,66]; 0,0210). Der Unterschied für Patienten mit niedrigem Risikostatus (IXRS) war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit 17p-Deletion (lokal, IXRS) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,88 [1,12; 3,15]; 0,0167). Da der Unterschied für Patienten ohne 17p-Deletion (lokal, IXRS) nicht statistisch signifikant war, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Subgruppe geografische Region zeigte sich lediglich für Patienten aus Zentral- und Osteuropa ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,51 [1,19; 1,91]; 0,0008). Da die Effekte für alle anderen Regionen nicht statistisch signifikant waren, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.6 Minimale Resterkrankungsrate – Subgruppen

CIT-Population

Tabelle 4-241: Subgruppenergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate im Blut für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
MRD-Rate					
Geschlecht					
weiblich	19	15 (78,9)	15	8 (53,3)	1,48 [0,87; 2,51]; 0,1448 3,28 [0,73; 14,68]; 0,1201 0,26 [-0,06; 0,57]; 0,1076
männlich	55	49 (89,1)	51	11 (21,6)	4,13 [2,43; 7,03]; < 0,0001 29,70 [10,10; 87,35]; < 0,0001 0,68 [0,54; 0,81]; < 0,0001
RR, OR und RD wurden unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. CIT: Chemo-Immuntherapie; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich für die minimale Resterkrankungsrate im Blut ein statistisch signifikanter Unterschied in der CIT-Population für männliche Patienten zugunsten von VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 4,13 [2,43; 7,03]; < 0,0001). Der Unterschied für weibliche Patienten

war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.7 Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung – Subgruppen

CIT-Population

Tabelle 4-242: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
TTNT							
Geschlecht							
weiblich	19	5 (26,3)	NB [NB; NB]	15	9 (60,0)	38,7 [23,2; 43,7]	0,42 [0,13; 1,34] 0,1324
männlich	55	7 (12,7)	NB [45,7; NB]	51	33 (64,7)	28,9 [19,6; 34,0]	0,09 [0,04; 0,22] < 0,0001
<p>HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</p>							

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung zeigte sich in der CIT-Population ein statistisch signifikanter Effekt für männliche Patienten zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,04; 0,22]; < 0,0001). Da der Effekt für weibliche Patienten in dieselbe Richtung zeigte und nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.8 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und der B-Symptome – Subgruppen**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-243: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungs- effekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	Adjustierte Veränderung MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Schmerzen													
Alter													
< 65 Jahre	35	11,43 (18,42)	32	8,33 (12,70)	32	-4,35 (3,00)	80	14,58 (20,61)	61	15,85 (20,05)	61	3,57 (2,13)	-7,92 (3,68) [-15,15; -0,70] 0,0317
≥ 65 Jahre	33	13,13 (17,56)	30	17,22 (22,52)	30	3,13 (3,11)	97	13,23 (20,96)	82	12,40 (17,53)	82	-0,54 (1,84)	3,67 (3,62) [-3,43; 10,76] 0,3105
Appetitlosigkeit													
17p-Deletion (lokal, IXRS)													
nein	57	6,43 (14,69)	52	3,85 (10,75)	52	-6,44 (2,36)	141	14,42 (23,67)	118	9,32 (18,43)	118	-2,40 (1,55)	-4,04 (2,82) [-9,58; 1,50] 0,1528
ja	11	12,12 (26,97)	10	20,00 (23,31)	10	NB (NB) ^e	36	9,26 (17,11)	25	5,33 (12,47)	25	NB (NB) ^e	NB (NB) [NB; NB] ^e

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

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungs- effekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	Adjustierte Veränderung MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Verstopfung													
Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline													
< 25 × 10 ⁹ /L	19	10,53 (24,98)	17	17,65 (31,44)	17	11,58 (5,19)	56	6,55 (16,11)	45	7,41 (15,71)	45	0,66 (3,10)	10,92 (6,04) [-0,94; 22,77] 0,0711
≥ 25 × 10 ⁹ /L	49	7,48 (15,61)	44	4,55 (11,57)	44	-2,95 (2,17)	120	8,33 (18,46)	98	8,16 (15,92)	97	0,49 (1,46)	-3,44 (2,62) [-8,57; 1,70] 0,1893
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde e: Modell konvergiert nicht.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

Für die Gesamtpopulation zeigte sich für das Symptom Schmerzen ein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten < 65 Jahre zugunsten von VenR (MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -7,92 (3,68) [-15,15; -0,70]; 0,0317). Da der Unterschied für Patienten ≥ 65 Jahre nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Da das Modell für Patienten mit 17p-Deletion (lokal, IXRS) für das Symptom Appetitlosigkeit nicht konvergierte und der Effekt für Patienten ohne 17p-Deletion (lokal, IXRS) nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Effekte für die Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline waren nicht statistisch signifikant. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

CIT-Population

Tabelle 4-244: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungs- effekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	Adjustierte Veränderung MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Verstopfung													
Alter													
< 65 Jahre	16	4,17 (11,39)	14	11,90 (28,06)	14	2,19 (4,87)	28	17,86 (27,94)	24	4,17 (11,26)	24	-9,64 (3,73)	11,82 (6,15) [-0,27; 23,92] 0,0554
≥ 65 Jahre	14	2,38 (8,91)	13	2,56 (9,25)	13	-1,91 (4,80)	33	6,06 (13,06)	31	11,83 (18,36)	30	6,12 (3,17)	-8,03 (5,76) [-19,33; 3,28] 0,1639
Diarrhö													
Lymphknotengröße zu Baseline													
< 5 cm	21	3,17 (10,03)	19	26,32 (26,24)	19	18,39 (4,57)	30	12,22 (23,95)	26	8,97 (17,78)	26	-1,05 (3,90)	19,44 (6,03) [7,60; 31,27] 0,0013
≥ 5 cm	7	9,52 (16,27)	7	14,29 (17,82)	7	2,20 (7,94)	27	16,05 (23,33)	26	19,23 (21,44)	24	5,79 (4,22)	-3,59 (9,00) [-21,29; 14,10] 0,6897

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

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungs- effekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	Adjustierte Veränderung MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Finanzielle Belastung													
Geografische Region													
Asien	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f
Australien/ Neuseeland	4	0,00 (0,00)	4	0,00 (0,00)	4	NB (NB) ^e	15	6,67 (13,80)	13	7,69 (14,62)	13	NB (NB) ^e	NB (NB) [NB; NB] ^e
Zentral- und Osteuropa	11	12,12 (16,82)	11	6,06 (13,48)	11	-8,78 (7,04)	16	18,75 (27,13)	16	31,25 (28,46)	15	13,59 (6,03)	-22,37 (9,29) [-40,66; -4,09] 0,0166
USA/Kanada	2	50,00 (70,71)	2	16,67 (23,57)	2	NB (NB) ^e	5	20,00 (29,81)	4	8,33 (16,67)	4	NB (NB) ^e	NB (NB) [NB; NB] ^e
Westeuropa	13	0,00 (0,00)	10	3,33 (10,54)	10	1,31 (2,83)	25	6,67 (16,67)	22	0,00 (0,00)	22	-1,85 (1,99)	3,15 (3,47) [-3,67; 9,97] 0,3638
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde e: Modell konvergiert nicht f: das Modell war aufgrund der Stichprobengröße von N=0 in beiden Armen nicht berechenbar</p> <p>CIT: Chemo-Immuntherapie; cm: Zentimeter; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

Für die CIT-Population zeigte sich für das Symptom Verstopfung in der Subgruppe Alter weder für Patienten < 65 Jahre noch für Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Diarrhö zeigte sich bei Patienten mit einer Lymphknotengröße zu Baseline von < 5 cm ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von VenR (MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 19,44 (6,03) [7,60; 31,27]; 0,0013). Da der Effekt bei Patienten mit Lymphknotengröße zu Baseline von ≥ 5 cm nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Finanzielle Belastung zeigte sich bei Patienten aus Zentral- und Osteuropa ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von VenR (MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -22,37 (9,29) [-40,66; -4,09]; 0,0166). Da der Effekt bei Patienten aus anderen Regionen nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-245: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungs- effekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	Adjustierte Veränderung MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Schmerzen													
Alter													
< 65 Jahre	19	15,79 (20,39)	18	9,26 (13,06)	18	-6,28 (4,62)	46	15,22 (21,03)	34	19,12 (22,15)	34	5,53 (3,26)	-11,81 (5,66) [-22,92; -0,70] 0,0373
≥ 65 Jahre	18	15,74 (20,19)	15	23,33 (25,82)	15	6,91 (4,92)	59	13,56 (20,41)	48	14,24 (17,19)	48	0,12 (2,68)	6,79 (5,61) [-4,22; 17,80] 0,2265
Appetitlosigkeit													
Geschlecht													
weiblich	11	24,24 (30,15)	11	18,18 (22,92)	11	NB (NB) ^e	26	19,23 (25,25)	19	3,51 (10,51)	19	NB (NB) ^e	NB (NB) [NB; NB] ^e
männlich	26	5,13 (12,26)	22	4,55 (11,71)	22	-1,79 (2,83)	79	6,75 (15,45)	63	6,88 (14,86)	63	0,45 (1,65)	-2,23 (3,28) [-8,67; 4,20] 0,4954

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

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungs- effekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	Adjustierte Veränderung MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Verstopfung													
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline													
< 25 × 10 ⁹ /L	10	16,67 (32,39)	8	25,00 (29,55)	8	19,34 (6,40)	36	4,63 (14,15)	27	6,17 (13,19)	27	1,50 (3,34)	17,84 (7,22) [3,63; 32,05] 0,0140
≥ 25 × 10 ⁹ /L	27	11,11 (18,49)	25	4,00 (11,06)	25	-4,69 (2,91)	69	7,25 (16,04)	55	7,27 (16,59)	55	-0,15 (1,94)	-4,55 (3,50) [-11,42; 2,33] 0,1948
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde e: Modell konvergiert nicht</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

Für die Hochrisiko-Population zeigte sich für das Symptom Schmerzen ein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten < 65 Jahre zugunsten von VenR (MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -11,81 (5,66) [-22,92; -0,70]; 0,0373). Da der Unterschied für Patienten \geq 65 Jahre nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Da das Modell für weibliche Patienten für das Symptom Appetitlosigkeit nicht konvergierte und der Effekt für weibliche Patienten nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Hochrisiko-Population zeigte sich für das Symptom Verstopfung ein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten mit Gesamtlymphozytenanzahl < $25 \times 10^9/L$ zu Baseline zuungunsten von VenR (MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 17,84 (7,22) [3,63; 32,05]; 0,0140). Da der Unterschied für Patienten mit Gesamtlymphozytenanzahl $\geq 25 \times 10^9/L$ zu Baseline nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-246: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)							
Geschlecht							
weiblich	20	9 (45,0)	NB [14,1; NB]	40	24 (60,0)	5,3 [2,2; NB]	0,46 [0,21; 1,00] 0,0436
männlich	48	30 (62,5)	17,0 [7,7; 36,1]	137	59 (43,1)	32,0 [13,5; NB]	1,21 [0,78; 1,88] 0,3958
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich des Symptoms Appetitlosigkeit zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt für weibliche Patienten zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,46 [0,21; 1,00]; 0,0436). Der Unterschied für männliche Patienten war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-247: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)							
Risikostatus (IXRS)							
Hohes Risiko	34	21 (61,8)	6,7 [3,2; 21,9]	95	47 (49,5)	12,9 [6,1; 36,4]	1,26 [0,75; 2,11] 0,3857
Niedriges Risiko	34	28 (82,4)	4,6 [3,0; 14,3]	82	28 (34,1)	34,8 [29,8; NB]	3,40 [2,01; 5,75] < 0,0001
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich des Symptoms Diarrhö zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit niedrigem Risikostatus (IXRS) zuungunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,40 [2,01; 5,75]; < 0,0001). Der Unterschied für Patienten mit hohem Risiko war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-248: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)							
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline							
< $25 \times 10^9/L$	10	7 (70,0)	3,9 [3,1; 20,6]	36	10 (27,8)	24,0 [18,6; NB]	3,69 [1,36; 9,96] 0,0059
$\geq 25 \times 10^9/L$	27	10 (37,0)	NB [17,7; NB]	69	32 (46,4)	14,1 [4,6; NB]	0,56 [0,27; 1,15] 0,1085
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich des Symptoms Finanzielle Belastung zeigte sich in der Hochrisiko-Population ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit einer Gesamtlymphozytenanzahl < $25 \times 10^9/L$ zu Baseline zuungunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,69 [1,36; 9,96]; 0,0059). Der Unterschied für Patienten mit einer Gesamtlymphozytenanzahl $\geq 25 \times 10^9/L$ zu Baseline war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-249: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)							
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline							
< 25 × 10 ⁹ /L	19	16 (84,2)	2,1 [1,4; 2,6]	56	39 (69,6)	2,8 [1,6; 5,9]	1,45 [0,80; 2,63] 0,2108
≥ 25 × 10 ⁹ /L	49	30 (61,2)	4,3 [2,3; NB]	121	85 (70,2)	2,8 [2,1; 3,7]	0,69 [0,45; 1,05] 0,0795
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich des Symptoms Erschöpfung zeigte sich in der Gesamtpopulation in keiner der Subgruppen bezüglich Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

CIT-Population

Tabelle 4-250: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)							
Lymphknotengröße zu Baseline							
< 5 cm	21	11 (52,4)	15,9 [2,4; NB]	30	21 (70,0)	2,9 [1,6; 4,9]	0,54 [0,26; 1,13] 0,0968
≥ 5 cm	7	7 (100,0)	1,3 [1,2; 1,4]	29	21 (72,4)	3,7 [2,0; 13,1]	3,48 [1,33; 9,15] 0,0067
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. CIT: Chemo-Immuntherapie; cm: Zentimeter; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich des Symptoms Erschöpfung zeigte sich in der CIT-Population ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit einer Lymphknotengröße ≥ 5 cm zu Baseline zuungunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,48 [1,33; 9,15]; 0,0067). Der Unterschied für Patienten mit einer Lymphknotengröße < 5 cm zu Baseline war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-251: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)							
Risikostatus (IXRS)							
Hohes Risiko	34	8 (23,5)	NB [NB; NB]	95	12 (12,6)	NB [NB; NB]	1,71 [0,69; 4,21] 0,2396
Niedriges Risiko	34	2 (5,9)	NB [NB; NB]	82	16 (19,5)	NB [NB; NB]	0,24 [0,05; 1,06] 0,0421
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich des Symptoms Übelkeit und Erbrechen zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit niedrigem Risikostatus (IXRS) zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,24 [0,05; 1,06]; 0,0421). Der Unterschied für Patienten mit hohem Risiko war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)							
Lymphknotengröße zu Baseline							
< 5 cm	39	3 (7,7)	NB [NB; NB]	89	21 (23,6)	NB [NB; NB]	0,27 [0,08; 0,91] 0,0239
≥ 5 cm	25	9 (36,0)	NB [2,3; NB]	78	24 (30,8)	NB [NB; NB]	1,19 [0,55; 2,55] 0,6610
Risikostatus (IXRS)							
Hohes Risiko	34	9 (26,5)	NB [NB; NB]	95	18 (18,9)	NB [NB; NB]	1,38 [0,62; 3,07] 0,4299
Niedriges Risiko	34	3 (8,8)	NB [NB; NB]	82	28 (34,1)	NB [NB; NB]	0,21 [0,07; 0,71] 0,0051
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. cm: Zentimeter; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich des Symptoms Appetitlosigkeit zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit Lymphknotengröße < 5 cm zu Baseline zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,27 [0,08; 0,91]; 0,0239). Der Unterschied für Patienten mit Lymphknotengröße ≥ 5 cm zu Baseline war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich des Symptoms Appetitlosigkeit zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit niedrigem Risikostatus (IXRS) zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,21 [0,07; 0,71]; 0,0051). Der Unterschied für Patienten mit hohem Risiko war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

CIT-Population

Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)							
Alter							
< 65 Jahre	16	5 (31,3)	NB [20,0; NB]	28	15 (53,6)	18,9 [2,0; NB]	0,40 [0,14; 1,10] 0,0638
≥ 65 Jahre	14	8 (57,1)	11,7 [1,3; NB]	34	14 (41,2)	NB [5,9; NB]	1,72 [0,72; 4,10] 0,2150
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich des Symptoms Schlaflosigkeit zeigte sich in der CIT-Population in keiner der Subgruppen bezüglich Alter ein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-254: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)							
Risikostatus (IXRS)							
Hohes Risiko	34	10 (29,4)	NB [NB; NB]	95	14 (14,7)	NB [NB; NB]	2,01 [0,89; 4,52] 0,0867
Niedriges Risiko	34	4 (11,8)	NB [NB; NB]	82	17 (20,7)	NB [NB; NB]	0,52 [0,17; 1,54] 0,2276
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich des Symptoms Verstopfung zeigte sich in der Gesamtpopulation in keiner der Subgruppen bezüglich des Risikostatus (IXRS) ein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-255: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)							
Risikostatus (IXRS)							
Hohes Risiko	34	10 (29,4)	NB [NB; NB]	95	17 (17,9)	NB [NB; NB]	1,62 [0,74; 3,53] 0,2240
Niedriges Risiko	34	4 (11,8)	NB [NB; NB]	82	23 (28,0)	NB [NB; NB]	0,33 [0,11; 0,95] 0,0307
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; KI: Konfidenz- intervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich des Symptoms Diarrhö zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit niedrigem Risikostatus (IXRS) zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,33 [0,11; 0,95]; 0,0307). Der Unterschied für Patienten mit hohem Risiko war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-256: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen							
Geografische Region							
Australien/ Neuseeland	14	9 (64,3)	7,0 [0,3; NB]	12	3 (25,0)	NB [NB; NB]	2,43 [0,65; 9,02] 0,1570
Zentral- und Osteuropa	29	6 (20,7)	NB [NB; NB]	28	15 (53,6)	2,0 [0,7; 31,7]	0,19 [0,07; 0,50] 0,0002
USA/Kanada	2	2 (100,0)	0,6 [0,5; 0,7]	2	2 (100,0)	0,4 [0,3; 0,5]	0,31 [0,03; 3,5] 0,2253
Westeuropa	22	8 (36,4)	NB [23,5; NB]	25	12 (48,0)	22,8 [5,6; NB]	0,59 [0,24; 1,47] 0,2483
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten aus Zentral- und Osteuropa zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,07; 0,50]; 0,0002). Der Unterschied für Patienten aus anderen Regionen war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

CIT-Population

Tabelle 4-257: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen							
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline							
< 25 × 10 ⁹ /L	8	6 (75,0)	1,1 [0,5; NB]	7	3 (42,9)	NB [0,3; NB]	1,66 [0,41; 6,64] 0,4634
≥ 25 × 10 ⁹ /L	16	3 (18,8)	NB [NB; NB]	15	9 (60,0)	5,6 [0,5; NB]	0,16 [0,04; 0,63] 0,0031
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. CIT: Chemo-Immuntherapie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen zeigte sich in der CIT-Population ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit einer Gesamtlymphozytenanzahl $\geq 25 \times 10^9/L$ zu Baseline zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,16 [0,04; 0,63]; 0,0031). Der Unterschied für Patienten mit einer Gesamtlymphozytenanzahl $< 25 \times 10^9/L$ zu Baseline war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Subgruppen**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-258: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse für die EOCTR-Visite) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungs- effekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	Adjustierte Veränderung MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Rollenfunktion													
Lymphknotengröße zu Baseline													
< 5 cm	39	86,75 (16,75)	36	81,48 (21,74)	36	-1,27 (3,62)	89	80,15 (25,73)	69	83,33 (23,04)	69	2,27 (2,55)	-3,53 (4,43) [-12,23; 5,17] 0,4257
≥ 5 cm	25	78,67 (24,78)	22	92,42 (11,18)	22	13,33 (3,95)	78	76,07 (25,42)	65	80,77 (20,46)	65	2,00 (2,23)	11,33 (4,54) [2,41; 20,24] 0,0128
Emotionale Funktion													
17p-Deletion (lokal, IXRS)													
nein	57	81,58 (16,65)	51	87,91 (16,27)	51	7,04 (2,25)	140	79,88 (22,22)	118	81,85 (20,02)	117	1,38 (1,46)	5,66 (2,69) [0,39; 10,93] 0,0353
ja	11	84,85 (11,68)	10	75,83 (15,44)	10	-4,82 (6,03)	36	75,46 (23,40)	25	82,00 (19,20)	25	3,12 (3,65)	-7,94 (7,06) [-21,82; 5,94] 0,2613

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

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungs- effekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	Adjustierte Veränderung MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; cm: Zentimeter; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationsbehandlung; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IXRS: interaktives stimm-/webbasiertes System; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

Für die Gesamtpopulation zeigte sich für die Skala Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten mit einer Lymphknotengröße ≥ 5 cm zu Baseline zugunsten von VenR (MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 11,33 (4,54) [2,41; 20,24]; 0,0128). Da der Unterschied für Patienten mit einer Lymphknotengröße < 5 cm zu Baseline nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Gesamtpopulation zeigte sich für die Skala Emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten ohne 17p-Deletion (lokal, IXRS) zugunsten von VenR (MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 5,66 (2,69) [0,39; 10,93]; 0,0353). Da der Unterschied für Patienten mit 17p-Deletion (lokal, IXRS) nicht statistisch signifikant war, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-259: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungs- effekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adjustierte Veränderung MW (SE) ^d	Adjustierte Veränderung MW (SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Körperliche Funktion													
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline													
< 25 × 10 ⁹ /L	10	72,00 (10,33)	8	79,17 (14,45)	8	3,00 (4,33)	36	79,81 (20,81)	26	88,97 (10,14)	26	10,27 (2,27)	-7,28 (4,90) [-16,92; 2,37] 0,1387
≥ 25 × 10 ⁹ /L	27	83,46 (15,18)	25	89,87 (10,21)	25	7,57 (3,04)	69	81,55 (16,46)	55	83,52 (16,87)	55	1,16 (1,96)	6,41 (3,62) [-0,69; 13,52] 0,0769
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

Für die Hochrisiko-Population zeigte sich für die Skala Körperliche Funktion kein statistisch signifikanter Unterschied in den Subgruppen bezüglich der Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline.

Tabelle 4-260: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)							
Lymphknotengröße zu Baseline							
< 5 cm	17	12 (70,6)	11,5 [3,2; 25,2]	53	38 (71,7)	3,0 [2,0; 3,8]	0,49 [0,25; 0,99] 0,0412
≥ 5 cm	18	14 (77,8)	6,0 [1,8; 14,6]	46	23 (50,0)	7,6 [4,6; NB]	1,40 [0,71; 2,73] 0,3248
<p>HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. cm: Zentimeter; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Für die Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich der Skala Soziale Funktion zeigte sich in der Hochrisiko-Population ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit einer Lymphknotengröße < 5 cm zu Baseline zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,25; 0,99]; 0,0412). Der Unterschied für Patienten mit einer Lymphknotengröße ≥ 5 cm zu Baseline war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-261: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)							
Lymphknotengröße zu Baseline							
< 5 cm	39	27 (69,2)	5,3 [2,1; 28,1]	89	39 (43,8)	NB [6,7; NB]	1,61 [0,98; 2,64] 0,0564
≥ 5 cm	25	18 (72,0)	4,0 [1,4; 13,0]	78	61 (78,2)	2,3 [1,9; 3,9]	0,76 [0,45; 1,29] 0,3049
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. cm: Zentimeter; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich der Skala Globaler Gesundheitsstatus zeigte sich in der Gesamtpopulation in keiner der Subgruppen bezüglich Lymphknotengröße zu Baseline ein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hochrisiko-PopulationTabelle 4-262: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die Hochrisiko-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)							
Lymphknotengröße zu Baseline							
< 5 cm	17	12 (70,6)	2,2 [1,4; NB]	53	21 (39,6)	NB [6,7; NB]	2,31 [1,12; 4,73] 0,0188
≥ 5 cm	18	13 (72,2)	3,1 [1,5; 5,9]	46	36 (78,3)	2,2 [1,9; 4,9]	0,78 [0,41; 1,48] 0,4448
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. cm: Zentimeter; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich der Skala Globaler Gesundheitsstatus zeigte sich in der Hochrisiko-Population ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten mit einer Lymphknotengröße < 5 cm zu Baseline zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,31 [1,12; 4,73]; 0,0188). Der Unterschied für Patienten mit einer Lymphknotengröße ≥ 5 cm zu Baseline war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

CIT-Population

Tabelle 4-263: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)							
Geschlecht							
weiblich	9	5 (55,6)	2,1 [1,3; NB]	14	4 (28,6)	NB [5,7; NB]	2,34 [0,62; 8,75] 0,1925
männlich	21	3 (14,3)	NB [NB; NB]	48	17 (35,4)	NB [20,2; NB]	0,31 [0,09; 1,07] 0,0488
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. CIT: Chemo-Immuntherapie; cm: Zentimeter; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich der Skala Körperliche Funktion zeigte sich in der CIT-Population ein statistisch signifikanter Effekt für männliche Patienten zuungunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,31 [0,09; 1,07]; 0,0488). Der Unterschied für weibliche Patienten war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-264: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab			Bendamustin+Rituximab			Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)							
Alter							
< 65 Jahre	16	1 (6,3)	NB [NB; NB]	28	11 (39,3)	NB [3,3; NB]	0,12 [0,02; 0,96] 0,0171
≥ 65 Jahre	14	8 (57,1)	3,5 [1,2; NB]	34	13 (38,2)	NB [7,4; NB]	1,70 [0,70; 4,12] 0,2328
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. CIT: Chemo-Immuntherapie; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Für die Zeit bis zur Verbesserung bezüglich der Skala Kognitive Funktion zeigte sich in der CIT-Population ein statistisch signifikanter Effekt für Patienten jünger als 65 Jahre zuungunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,12 [0,02; 0,96]; 0,0171). Der Unterschied für Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-265: Subgruppenergebnisse für jegliche UE für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
UE					
Lymphknotengröße zu Baseline					
< 5 cm	100	100 (100,0)	94	94 (100,0)	0,62 [0,46; 0,83] 0,0003
≥ 5 cm	84	84 (100,0)	84	81 (96,4)	1,12 [0,82; 1,54] 0,4254
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3					
Lymphknotengröße zu Baseline					
< 5 cm	100	77 (77,0)	94	71 (75,5)	0,82 [0,59; 1,14] 0,2317
≥ 5 cm	84	78 (92,9)	84	59 (70,2)	1,53 [1,08; 2,17] 0,0144
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. cm: Zentimeter; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für unerwünschte Ereignisse zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten mit einer Lymphknotengröße < 5 cm zu Baseline zugunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,46; 0,83]; 0,0003). Der Unterschied für Patienten, mit einer Lymphknotengröße ≥ 5 cm zu Baseline, war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten mit einer Lymphknotengröße ≥ 5 cm zu Baseline zuungunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,53 [1,08; 2,17]; 0,0144). Der Unterschied für Patienten, mit einer Lymphknotengröße < 5 cm zu Baseline, war nicht statistisch signifikant. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

CIT-Population

Tabelle 4-266: Subgruppenergebnisse für jegliche UE für die CIT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- faktor Ausprägung	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3					
Lymphknotengröße zu Baseline					
< 5 cm	46	34 (73,9)	33	25 (75,8)	0,70 [0,41; 1,19] 0,1778
≥ 5 cm	23	21 (91,3)	30	17 (56,7)	1,58 [0,80; 3,13] 0,1843
HR wurden unstratifiziert aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. CIT: Chemo-Immuntherapie; cm: Zentimeter; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich in der CIT-Population in keiner der Subgruppen bezüglich der Lymphknotengröße zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die MURANO-Studie ist die Studie, die der Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab, angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, zugrunde liegt. Die in Abschnitt 4.2.3 durchgeführten systematischen Recherchen gemäß der Selektionskriterien in Abschnitt 4.2.2 –sowohl in bibliografischen Datenbanken,

als auch in den Studienregistern – konnten keine weiteren relevanten Informationsquellen zur Bewertung gemäß der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 identifizieren.

Für die CIT-Population (erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist) wurde eine Subpopulationen aus der MURANO-Studie ausgewertet. Für die CIT-Population liegt ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT Bendamustin in Kombination mit Rituximab vor.

Für die Hochrisiko-Population (erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist) lagen ebenfalls Daten aus einer Subpopulation der MURANO-Studie vor. Für die Hochrisiko-Population liegt ein aktiver Vergleich gegenüber BR vor, der jedoch für diese Population nicht die ZVT abbildet.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden unterstützend aufgeführt.

Bei den Ergebnissen aus der MURANO-Studie handelt es sich um Nachweise der besten verfügbaren Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV. Die ausführlichen Ergebnisdarstellungen sind der jeweiligen Nutzendimension zugeordnet und je Endpunkt im Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden. Im Folgenden sind die Studienergebnisse zusammengefasst. Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten basieren auf dem Datenschnitt vom 8. Mai 2018.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-267: Ergebniszusammenfassung zu den kategorialen Endpunkten (Gesamtpopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR)
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Gesamtansprechrates					
ORR (Prüfarzt-Bewertung)	194	181 (93,3)	195	132 (67,7)	1,38 [1,24; 1,53] < 0,0001
Komplette Remissionsrate					
CR (Prüfarzt-Bewertung)	194	54 (27,8)	195	17 (8,7)	3,19 [1,92; 5,30]; < 0,0001
Partielle Remissionsrate					
PR (Prüfarzt-Bewertung)	194	127 (65,5)	195	115 (59,0)	1,11 [0,95; 1,30]; 0,1880

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR) RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Minimale Resterkrankungsrate im Blut					
MRD	194	160 (82,5)	195	45 (23,1)	3,57 [2,74; 4,66]; < 0,0001
RR wurde unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CR: komplette Remission; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrate; PR: partielle Remission; RR: Relatives Risiko; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab					

Tabelle 4-268: Ergebniszusammenfassung zu den Time-to-Event-Endpunkten (Gesamtpopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Mortalität					
<i>OS</i>	22 (11,3)	NB [NB; NB]	39 (20,0)	NB [NB; NB]	0,50 [0,30; 0,85] 0,0093
Morbidität					
<i>PFS (Prüfarzt- Bewertung)</i>	55 (28,4)	NB [44,3; NB]	144 (73,8)	17,0 [15,7; 21,7]	0,16 [0,12; 0,23] < 0,0001
<i>DOR</i>	43 (23,8)	NB [40,0; NB]	99 (75,0)	19,6 [16,1; 24,0]	0,15 [0,10; 0,23] < 0,0001
<i>Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</i>	47 (24,2)	45,7 [45,7; NB]	122 (62,6)	23,9 [20,7; 28,9]	0,19 [0,13; 0,28] < 0,0001
EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)	47 (69,1)	8,8 [4,4; 22,2]	105 (59,3)	4,7 [3,3; 12,9]	0,89 [0,62; 1,26] 0,4942
Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)	46 (67,6)	2,6 [2,1; 5,0]	124 (70,1)	2,8 [2,1; 3,9]	0,94 [0,66; 1,32] 0,7018

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)	39 (57,4)	11,0 [5,4; NB]	90 (50,8)	10,8 [5,2; NB]	1,00 [0,68; 1,47] 0,9929
Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)	10 (14,7)	NB [NB; NB]	28 (15,8)	NB [NB; NB]	0,80 [0,38; 1,68] 0,5606
Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)	39 (57,4)	14,6 [4,9; NB]	117 (66,1)	4,9 [3,9; 7,6]	0,59 [0,40; 0,86] 0,0048
Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)	28 (41,2)	NB [2,8; NB]	61 (34,5)	NB [NB; NB]	1,18 [0,75; 1,87] 0,4653
Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)	29 (42,6)	NB [20,6; NB]	74 (41,8)	32,0 [18,8; NB]	0,86 [0,56; 1,34] 0,5155
Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)	22 (32,4)	NB [NB; NB]	79 (44,6)	NB [7,0; NB]	0,63 [0,39; 1,02] 0,0584
Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)	32 (47,1)	31,7 [16,2; NB]	97 (54,8)	6,5 [4,7; 20,0]	0,62 [0,41; 0,93] 0,0190
Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)	33 (48,5)	20,0 [5,5; NB]	75 (42,4)	34,8 [11,2; NB]	1,17 [0,76; 1,79] 0,4718
Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)	39 (57,4)	22,5 [10,2; 36,1]	83 (46,9)	21,8 [7,5; NB]	0,92 [0,62; 1,37] 0,6930
Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)	12 (17,6)	NB [NB; NB]	46 (26,0)	NB [NB; NB]	0,61 [0,32; 1,16] 0,1233
Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)	36 (52,9)	20,1 [9,0; NB]	98 (55,4)	6,5 [4,8; 20,8]	0,69 [0,46; 1,03] 0,0651
Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)	14 (20,6)	NB [NB; NB]	31 (17,5)	NB [NB; NB]	1,09 [0,57; 2,07] 0,7986
Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)	49 (72,1)	6,7 [3,1; 14,2]	75 (42,4)	32,3 [14,2; NB]	2,15 [1,47; 3,12] < 0,0001

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)	14 (20,6)	NB [NB; NB]	40 (22,6)	NB [NB; NB]	0,72 [0,39; 1,36] 0,3118
Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)	26 (38,2)	NB [22,8; NB]	63 (35,6)	NB [24,0; NB]	0,85 [0,53; 1,35] 0,4769
Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung)	12 (17,6)	NB [NB; NB]	42 (23,7)	NB [NB; NB]	0,64 [0,34; 1,23] 0,1757
<i>EQ-5D-VAS</i>					
Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)	37 (52,1)	22,2 [7,3; NB]	104 (58,4)	6,0 [4,0; 15,4]	0,67 [0,46; 0,99] 0,0426
Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)	47 (66,2)	3,6 [2,2; 10,6]	107 (60,1)	3,8 [2,6; 6,4]	0,94 [0,66; 1,36] 0,7500
<i>Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen</i>					
Patienten mit B-Symptomen zu Baseline					
Zeit bis zum Wiederauftreten	25 (37,3)	NB [30,4; NB]	32 (47,8)	16,9 [2,8; NB]	0,52 [0,30; 0,91] 0,0180
Patienten ohne B-Symptome zu Baseline					
Zeit bis zum ersten Auftreten	26 (20,6)	NB [NB; NB]	28 (22,6)	NB [NB; NB]	0,87 [0,50; 1,52] 0,6334
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>					
<i>EORTC QLQ-C30</i>					
Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)	46 (67,6)	10,2 [5,9; 17,0]	91 (51,4)	12,9 [4,8; NB]	1,09 [0,76; 1,57] 0,6367
Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)	46 (67,6)	5,3 [2,2; 13,0]	110 (62,1)	5,0 [3,0; 8,2]	0,96 [0,67; 1,38] 0,8381

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)	29 (42,6)	NB [16,2; NB]	87 (49,2)	19,0 [7,5; 34,8]	0,67 [0,44; 1,03] 0,0690
Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)	30 (44,1)	NB [5,9; NB]	69 (39,0)	NB [20,2; NB]	1,14 [0,74; 1,77] 0,5469
Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)	46 (67,6)	6,9 [3,3; 20,3]	111 (62,7)	5,7 [3,9; 10,4]	0,90 [0,63; 1,28] 0,5477
Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)	29 (42,6)	NB [4,3; NB]	78 (44,1)	NB [7,6; NB]	0,89 [0,57; 1,37] 0,5828
Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)	44 (64,7)	5,9 [3,6; 20,6]	97 (54,8)	6,2 [4,6; 24,0]	1,06 [0,74; 1,54] 0,7395
Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)	22 (32,4)	NB [NB; NB]	64 (36,2)	NB [NB; NB]	0,77 [0,47; 1,25] 0,2830
Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)	40 (58,8)	20,6 [8,8; 30,9]	90 (50,8)	10,6 [5,9; NB]	0,85 [0,58; 1,26] 0,4213
Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)	35 (51,5)	19,3 [3,5; NB]	72 (40,7)	NB [16,5; NB]	1,21 [0,80; 1,84] 0,3693
Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)	46 (67,6)	11,5 [4,0; 22,8]	113 (63,8)	3,9 [3,0; 5,5]	0,81 [0,56; 1,15] 0,2347
Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)	26 (38,2)	NB [27,9; NB]	68 (38,4)	NB [27,9; NB]	0,91 [0,57; 1,44] 0,6778

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Verträglichkeit					
UE	194 (100,0)	- ^a	185 (98,4)	- ^a	0,82 [0,67; 1,00]; 0,0355
SUE	93 (47,9)	- ^a	81 (43,1)	- ^a	0,65 [0,46; 0,91]; 0,0105
UE mit CTCAE- Grad ≥ 3	163 (84,0)	- ^a	136 (72,3)	- ^a	1,09 [0,86; 1,38]; 0,4553
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	36 (18,6)	- ^a	18 (9,6)	- ^a	0,84 [0,43; 1,64]; 0,6130
UE vom speziellem Interesse					
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht	0 (0,0)	- ^a	2 (1,1)	- ^a	NB [NB; NB]; NB
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation	0 (0,0)	- ^a	0 (0,0)	- ^a	NB [NB; NB]; NB
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (3,1)	- ^a	2 (1,1)	- ^a	2,94 [0,59; 14,57]; 0,1651
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE- Grad ≥ 3)	6 (3,1)	- ^a	18 (9,6)	- ^a	0,31 [0,12; 0,78]; 0,0080

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR)
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet. a: Der Median wurde nicht dargestellt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; DOR: Ansprechdauer; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab</p>					

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

Tabelle 4-269: Ergebniszusammenfassung zu den stetigen Endpunkten (Gesamtpopulation)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt (VenR vs. BR)		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Morbidität													
<i>EORTC QLQ-C30</i>													
<i>Erschöpfung</i>													
EOCTR-Visite	68	27,45 (20,54)	62	22,04 (19,03)	62	-8,94 (2,36)	177	35,22 (24,26)	143	25,33 (19,44)	143	-6,59 (1,51)	-2,35 (2,80) [-7,85; 3,15] 0,4017
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>													
EOCTR-Visite	68	3,92 (11,20)	62	3,49 (8,06)	62	-0,98 (1,08)	177	4,33 (11,38)	143	2,91 (9,13)	143	-1,40 (0,70)	0,42 (1,29) [-2,12; 2,95] 0,7472
<i>Schmerzen</i>													
EOCTR-Visite	68	12,25 (17,89)	62	12,63 (18,53)	62	-0,79 (2,16)	177	13,84 (20,75)	143	13,87 (18,66)	143	1,19 (1,40)	-1,98 (2,58) [-7,03; 3,07] 0,4422
<i>Atemlosigkeit</i>													
EOCTR-Visite	68	17,16 (23,39)	62	10,22 (19,64)	62	-10,41 (2,87)	177	23,73 (27,56)	143	12,12 (21,86)	143	-9,21 (1,85)	-1,20 (3,42) [-7,90; 5,50] 0,7253
<i>Schlaflosigkeit</i>													
EOCTR-Visite	68	21,57 (22,87)	62	17,74 (20,66)	62	-6,52 (3,24)	176	27,27 (29,62)	143	27,27 (28,15)	143	2,10 (2,09)	-8,61 (3,85) [-16,17; -1,06] 0,0255

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt (VenR vs. BR)		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
<i>Appetitlosigkeit</i>													
EOCTR-Visite	68	7,35 (17,13)	62	6,45 (14,58)	62	-4,01 (2,09)	177	13,37 (22,55)	143	8,62 (17,56)	143	-2,70 (1,36)	-1,31 (2,50) [-6,21; 3,59] 0,6005
<i>Verstopfung</i>													
EOCTR-Visite	68	8,33 (18,55)	61	8,20 (19,87)	61	1,03 (2,17)	176	7,77 (17,72)	143	7,93 (15,80)	143	0,62 (1,41)	0,40 (2,59) [-4,67; 5,48] 0,8756
<i>Diarrhö</i>													
EOCTR-Visite	68	7,35 (13,92)	61	19,13 (23,14)	61	9,92 (2,31)	175	10,67 (19,91)	143	9,56 (16,61)	143	0,22 (1,51)	9,71 (2,76) [4,30; 15,12] 0,0004
<i>Finanzielle Belastung</i>													
EOCTR-Visite	68	10,29 (22,50)	61	9,29 (20,30)	61	-2,33 (2,52)	176	14,20 (24,04)	143	13,29 (23,11)	143	0,55 (1,61)	-2,88 (2,99) [-8,74; 2,98] 0,3357
<i>EQ-5D-VAS</i>													
EOCTR-Visite	68	71,04 (19,73)	62	79,32 (16,74)	62	9,76 (2,00)	176	67,44 (21,79)	140	73,96 (18,13)	140	4,15 (1,29)	5,61 (2,38) [0,95; 10,27] 0,0184

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt (VenR vs. BR)		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
<i>EORTC QLQ-C30</i>													
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>													
EOCTR-Visite	68	67,16 (22,25)	61	74,18 (18,37)	61	9,18 (2,29)	176	63,02 (21,45)	143	69,70 (18,38)	143	4,80 (1,47)	4,38 (2,72) [-0,96; 9,72] 0,1075
<i>Körperliche Funktion</i>													
EOCTR-Visite	68	83,53 (15,26)	62	87,85 (11,61)	62	4,57 (1,74)	177	82,59 (17,46)	142	86,15 (15,05)	142	2,70 (1,11)	1,87 (2,06) [-2,18; 5,91] 0,3657
<i>Rollenfunktion</i>													
EOCTR-Visite	68	83,58 (21,06)	62	86,29 (18,73)	62	4,92 (2,62)	177	78,25 (25,67)	143	82,17 (21,45)	143	1,89 (1,68)	3,03 (3,11) [-3,08; 9,14] 0,3307
<i>Kognitive Funktion</i>													
EOCTR-Visite	68	89,71 (14,97)	61	89,62 (14,00)	61	1,23 (2,13)	176	86,55 (16,78)	143	84,73 (20,60)	143	-2,67 (1,37)	3,91 (2,53) [-1,06; 8,87] 0,1235
<i>Emotionale Funktion</i>													
EOCTR-Visite	68	82,11 (15,92)	61	85,93 (16,63)	61	4,97 (2,13)	176	78,98 (22,47)	143	81,88 (19,81)	143	1,76 (1,37)	3,21 (2,53) [-1,75; 8,17] 0,2046

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt (VenR vs. BR)		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
<i>Soziale Funktion</i>													
EOCTR-Visite	68	85,29 (21,26)	61	87,43 (20,56)	61	2,79 (2,64)	176	82,48 (22,06)	143	82,87 (24,22)	143	-1,39 (1,69)	4,18 (3,14) [-1,97; 10,34] 0,1824
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab</p>													

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Gesamtpopulation wurde das mediane Gesamtüberleben weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Im VenR-Arm waren 22 Patienten (11,3 %) und im BR-Arm 39 Patienten (20,0 %) verstorben. Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,30; 0,85]; 0,0093) war statistisch signifikant zugunsten von VenR. Das Risiko zu versterben ist bei einer Therapie mit VenR um 50 % reduziert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Gesamtpopulation wurde das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung lediglich im BR-Arm erreicht; es betrug 17,0 Monate. Im VenR-Arm hatten 55 Patienten (28,4 %) ein Ereignis (Progression, Rezidiv oder Tod), im BR-Arm 144 Patienten (73,8 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,16 [0,12; 0,23]; < 0,0001) war statistisch signifikant zugunsten von VenR. Das Risiko für eine Progression, Rezidiv oder Tod war im VenR-Arm um 84 % vermindert.

Ansprechen

Im VenR-Arm zeigten in der Gesamtpopulation 181 Patienten (93,3 %) ein Ansprechen gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 132 Patienten (67,7 %). Das RR für die Gesamtansprechrate lag bei 1,38 ([95 %-KI]: [1,24; 1,53]); die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

In der Gesamtpopulation wurde die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund lediglich im BR-Arm erreicht; sie betrug 19,6 Monate. Im VenR-Arm hatten 43 Patienten (23,8 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 99 Patienten (75,0 %). Das Ergebnis für die Ansprechdauer (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,15 [0,10; 0,23]; < 0,0001) war statistisch signifikant zugunsten von VenR. Das Risiko des Verlusts eines Ansprechens war im VenR-Arm um 84 % vermindert.

Komplette Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der Gesamtpopulation 54 Patienten (27,8 %) eine komplette Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm waren es 17 Patienten (8,7 %). Das RR für die komplette Remission lag bei 3,19 ([95 %-KI]: [1,92; 5,30]); die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

Partielle Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der Gesamtpopulation 127 Patienten (65,5 %) eine partielle Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 115 Patienten (59,0 %). Das RR für die partielle Remission lag bei 1,11 ([95 %-KI]: [0,95; 1,30]); die Wahrscheinlichkeit einer

partiellen Remission war statistisch nicht signifikant verschieden in den Behandlungsgruppen (p-Wert: 0,1880).

Minimale Resterkrankungsrate im Blut

Im VenR-Arm zeigten in der Gesamtpopulation 160 Patienten (82,5 %) eine MRD-Negativität im Blut, im BR-Arm 45 Patienten (23,1 %). Das RR für die MRD-Negativität im Blut lag bei 3,57 ([95 %-KI]: [2,74; 4,66]); die Wahrscheinlichkeit eines MRD-Negativität war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

In der Gesamtpopulation lag die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung im VenR-Arm bei 45,7 Monaten und im BR-Arm bei 23,9 Monaten. Im VenR-Arm hatten 47 Patienten (24,2 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 122 Patienten (62,6 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,19 ([95 %-KI]: [0,13; 0,28]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine nächste Anti-CLL Behandlung war im VenR-Arm um 81 % vermindert.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

In den MMRM-Analysen (Baseline bis EOCTR-Visite) war für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Therapie mit VenR zu beobachten (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: -8,61 (3,85) [-16,17; -1,06]; 0,0255) und für die Symptomskala „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 9,71 (2,76) [4,30; 15,12]; 0,0004). In den weiteren Symptomskalen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung (MID: 10 Punkte) war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Therapie mit VenR für die Symptomskalen „Schmerzen“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,40; 0,86]; 0,0048) und „Schlaflosigkeit“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,41; 0,93]; 0,0190) zu beobachten; für die Symptomskala „Diarrhö“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,15 [1,47; 3,12]; < 0,0001). In den weiteren Symptomskalen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verbesserung (MID: 10 Punkte) war für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen.

EQ-5D-VAS

In der Gesamtpopulation wurde bei der EQ-5D-VAS zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 9,76 Punkte (SD: 2,00) erreicht, im BR-Arm eine Verbesserung um 4,15 Punkte (SD: 1,29). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch

signifikant zugunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 5,61 (2,38) [0,95; 10,27]; 0,0184).

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit einer Verschlechterung (MID: 7 Punkte) der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 37 Patienten (52,1 %) und im BR-Arm bei 104 Patienten (58,4 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,67 ([95 %-KI]: [0,46; 0,99]); der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0426). Das Risiko einer Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 7 Punkte war im VenR-Arm um 33 % reduziert.

In der Gesamtpopulation lag die Zahl der Patienten mit einer Verbesserung (MID: 7 Punkte) der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 47 Patienten (66,2 %) und im BR-Arm bei 107 Patienten (60,1 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,94 ([95 %-KI]: [0,66; 1,36]); der Unterschied war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7500).

Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 67 Patienten (34,7 %) im VenR-Arm und bei 67 Patienten (35,1 %) im BR-Arm B-Symptome berichtet. Zur EOCTR-Visite wiesen im VenR-Arm 2 Patienten (1,1 %) und im BR-Arm bei 11 Patienten (7,2 %) B-Symptome auf. Insgesamt gingen die B-Symptome über die Zeit in beiden Armen zurück.

In der Gesamtpopulation wurde die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen nur im BR-Arm erreicht, diese lag bei 16,9 Monaten. Im VenR-Arm traten bei 25 Patienten (37,3 %) wieder B-Symptome auf, im BR-Arm bei 32 Patienten (47,8 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,52 [0,30; 0,91]; 0,0180) war statistisch signifikant zugunsten von VenR. Das Risiko für das Wiederauftreten von B-Symptomen war im VenR-Arm um 48 % vermindert.

In der Gesamtpopulation wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Im VenR-Arm traten bei 26 Patienten (20,6 %) im Laufe der Studie das erste Mal B-Symptome auf, im BR-Arm bei 28 Patienten (22,6 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,87 [0,50; 1,52]; 0,6334) war nicht statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

In den MMRM-Analysen (Baseline bis EOCTR-Visite) war für keine der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung (MID: 10 Punkte) war für keine der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Auch für die Zeit bis zur Verbesserung (MID: 10 Punkte) war für keine der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 93 Patienten (47,9 %) traten im VenR-Arm SUE auf. Im BR-Arm traten SUE bei 81 Patienten (43,1 %) auf. Das HR für SUE lag bei 0,65 ([95 %-KI]: [0,46; 0,91]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0105). Dieser Vorteil für VenR trotz der höheren Rate an SUE ist durch die längere Beobachtungsdauer im VenR-Arm bedingt.

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Im VenR-Arm trat in der Gesamtpopulation bei 163 Patienten (84,0 %) ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 136 Patienten (72,3 %). Das HR für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 1,09; der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant ([95 %-KI]: p-Wert: [0,86; 1,38]; 0,4553).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Bei 36 Patienten (18,6 %) traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Im BR-Arm traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei 18 Patienten (9,6 %) auf. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag bei 0,84 ([95 %-KI]: [0,43; 1,64]); der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,6130).

Die häufigsten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (PT), waren im VenR-Arm Neutropenie (3,6 %), Thrombozytopenie (2,6 %) und Autoimmunhämolytische Anämie (1,0 %). Im BR-Arm traten Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (2,1 %), Neutropenie (1,6 %) und Pneumonie (1,6 %) als häufigste UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (PT), auf.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht

Im VenR-Arm traten in der Gesamtpopulation bei keinem Patienten erhöhte ALT/AST auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,1 %). Da im VenR-Arm keine Ereignisse auftraten, war das HR nicht berechenbar. Das RR lag bei 0,19 ([95 %-KI]: [0,01; 4,01]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,2885).

Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der Gesamtpopulation eine Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation auf.

Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 6 Patienten (3,1 %) trat in der Gesamtpopulation im VenR-Arm ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,1 %). Das HR für ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 2,94 ([95 %-KI]: [0,59; 14,57]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,1651).

Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 6 Patienten (3,1 %) trat in der Gesamtpopulation im VenR-Arm eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 18 Patienten (9,6 %). Das HR für eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 0,31 ([95 %-KI]: [0,12; 0,78]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0080).

Subgruppen

In der Gesamtpopulation wurden in den durchgeführten Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Interaktionen gefunden (Abschnitt 4.3.1.3.2).

CIT-Population

Tabelle 4-270: Ergebniszusammenfassung zu den kategorialen Endpunkten (CIT-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR) RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Morbidität					
Gesamtansprechrates					
ORR (Prüfarzt-Bewertung)	74	73 (98,6)	66	56 (84,8)	1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051
Komplette Remissionsrate					
CR (Prüfarzt-Bewertung)	74	24 (32,4)	66	9 (13,6)	2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139
Partielle Remissionsrate					
PR (Prüfarzt-Bewertung)	74	49 (66,2)	66	47 (71,2)	0,93 [0,74; 1,16]; 0,5238
Minimale Resterkrankungsrate					
Minimale Resterkrankungsrate im Blut	74	64 (86,5)	66	19 (28,8)	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001
RR wurde unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; CR: komplette Remission; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrates; PR: partielle Remission; RR: Relatives Risiko; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab					

Tabelle 4-271: Ergebniszusammenfassung zu den Time-to-Event-Endpunkten (CIT-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Mortalität					
OS	4 (5,4)	NB [NB; NB]	10 (15,2)	NB [NB; NB]	0,32 [0,10; 1,02] 0,0426

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Morbidität					
<i>PFS (Prüfartz- Bewertung)</i>	16 (21,6)	44,3 [44,3; NB]	47 (71,2)	24,2 [16,4; 29,6]	0,13 [0,07; 0,23] < 0,0001
<i>DOR</i>	15 (20,5)	40,0 [40,0; NB]	42 (75,0)	24,1 [13,3; 26,9]	0,14 [0,07; 0,26] < 0,0001
<i>Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</i>	12 (16,2)	NB [45,7; NB]	42 (63,6)	28,9 [22,5; 34,2]	0,13 [0,07; 0,26] < 0,0001
EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)	20 (66,7)	7,7 [2,7; 31,4]	37 (59,7)	4,7 [3,0; NB]	0,84 [0,48; 1,46] 0,5270
Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)	19 (63,3)	2,6 [1,8; NB]	44 (71,0)	3,0 [2,1; 5,8]	0,83 [0,48; 1,44] 0,4985
Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)	21 (70,0)	6,3 [4,2; 25,6]	28 (45,2)	NB [5,3; NB]	1,37 [0,77; 2,43] 0,2848
Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)	2 (6,7)	NB [NB; NB]	13 (21,0)	NB [NB; NB]	0,27 [0,06; 1,25] 0,0747
Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)	18 (60,0)	13,5 [4,1; NB]	41 (66,1)	7,4 [3,9; 19,5]	0,70 [0,39; 1,23] 0,2113
Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)	9 (30,0)	NB [NB; NB]	20 (32,3)	NB [NB; NB]	0,86 [0,39; 1,92] 0,7133
Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)	11 (36,7)	NB [20,6; NB]	28 (45,2)	NB [11,7; NB]	0,57 [0,28; 1,18] 0,1259
Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)	10 (33,3)	NB [8,7; NB]	29 (46,8)	NB [2,9; NB]	0,63 [0,31; 1,32] 0,2170
Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)	14 (46,7)	NB [8,3; NB]	37 (59,7)	NB [8,3; NB]	0,56 [0,30; 1,06] 0,0694

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR)
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)	13 (43,3)	NB [5,5; NB]	29 (46,8)	34,8 [3,7; NB]	0,82 [0,41; 1,62] 0,5576
Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)	16 (53,3)	28,0 [14,1; NB]	29 (46,8)	28,0 [14,1; NB]	0,78 [0,41; 1,48] 0,4419
Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)	3 (10,0)	NB [NB; NB]	25 (40,3)	NB [3,9; NB]	0,19 [0,06; 0,64] 0,0024
Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)	19 (63,3)	15,3 [3,3; NB]	32 (51,6)	20,8 [4,9; NB]	1,11 [0,62; 1,97] 0,7315
Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)	3 (10,0)	NB [NB; NB]	16 (25,8)	NB [NB; NB]	0,32 [0,09; 1,12] 0,0601
Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)	24 (80,0)	4,6 [3,0; 17,2]	22 (35,5)	34,8 [29,8; NB]	3,32 [1,82; 6,08] < 0,0001
Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)	4 (13,3)	NB [NB; NB]	18 (29,0)	NB [NB; NB]	0,28 [0,08; 0,95] 0,0291
Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)	9 (30,0)	NB [NB; NB]	19 (30,6)	NB [NB; NB]	0,80 [0,36; 1,80] 0,5900
Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung)	5 (16,7)	NB [NB; NB]	14 (22,6)	NB [NB; NB]	0,64 [0,23; 1,81] 0,3991
EQ-5D-VAS					
Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)	15 (50,0)	31,4 [6,8; NB]	37 (59,7)	12,4 [4,7; 25,6]	0,66 [0,36; 1,23] 0,1859
Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)	19 (63,3)	11,0 [2,7; NB]	41 (66,1)	3,0 [1,9; 6,9]	0,66 [0,37; 1,16] 0,1415

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen					
Patienten mit B-Symptomen zu Baseline					
Zeit bis zum Wiederauftreten	9 (37,5)	NB [23,5; NB]	12 (54,5)	13,0 [0,5; NB]	0,42 [0,16; 1,11] 0,0652
Patienten ohne B-Symptome zu Baseline					
Zeit bis zum ersten Auftreten	10 (20,0)	NB [NB; NB]	8 (19,0)	NB [34,4; NB]	1,06 [0,41; 2,75] 0,9005
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)	17 (56,7)	18,6 [4,9; NB]	32 (51,6)	24,0 [4,1; NB]	0,93 [0,51; 1,69] 0,8173
Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)	20 (66,7)	7,3 [1,7; NB]	40 (64,5)	6,0 [2,3; 15,7]	0,79 [0,45; 1,37] 0,3957
Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)	13 (43,3)	NB [3,2; NB]	35 (56,5)	19,0 [4,4; NB]	0,66 [0,34; 1,25] 0,1971
Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)	8 (26,7)	NB [NB; NB]	21 (33,9)	NB [NB; NB]	0,72 [0,32; 1,64] 0,4247
Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)	19 (63,3)	12,8 [3,0; NB]	44 (71,0)	5,3 [3,8; 13,5]	0,63 [0,36; 1,10] 0,1016
Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)	11 (36,7)	NB [3,6; NB]	32 (51,6)	8,8 [3,1; NB]	0,60 [0,30; 1,20] 0,1405
Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)	18 (60,0)	17,2 [3,6; NB]	34 (54,8)	7,4 [5,0; NB]	0,96 [0,53; 1,72] 0,8855

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)	9 (30,0)	NB [NB; NB]	24 (38,7)	NB [20,2; NB]	0,66 [0,30; 1,42] 0,2818
Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)	15 (50,0)	30,9 [20,3; NB]	33 (53,2)	12,5 [4,2; NB]	0,61 [0,32; 1,15] 0,1205
Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)	16 (53,3)	3,5 [2,2; NB]	24 (38,7)	NB [11,2; NB]	1,33 [0,70; 2,53] 0,3721
Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)	19 (63,3)	15,9 [2,7; NB]	41 (66,1)	4,7 [2,8; 12,4]	0,78 [0,44; 1,38] 0,3940
Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)	9 (30,0)	NB [NB; NB]	20 (32,3)	NB [NB; NB]	0,84 [0,38; 1,87] 0,6724
Verträglichkeit					
UE	74 (100,0)	- ^a	64 (97,0)	- ^a	0,81 [0,57; 1,13]; 0,1657
SUE	28 (37,8)	- ^a	25 (37,9)	- ^a	0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046
UE mit CTCAE- Grad ≥ 3	59 (79,7)	- ^a	43 (65,2)	- ^a	1,04 [0,69; 1,57]; 0,8474
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	12 (16,2)	- ^a	7 (10,6)	- ^a	0,36 [0,09; 1,40]; 0,1252
UE vom speziellem Interesse					
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht	0 (0,0)	- ^a	0 (0,0)	- ^a	NB [NB; NB]; NB
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation	0 (0,0)	- ^a	0 (0,0)	- ^a	NB [NB; NB]; NB

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR)
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (2,7)	- ^a	0 (0,0)	- ^a	NB [NB; NB]; NB
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE- Grad ≥ 3)	2 (2,7)	- ^a	4 (6,1)	- ^a	0,43 [0,08; 2,36]; 0,3178
<p>HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI. Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region. 95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>a: Der Median wurde nicht dargestellt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; DOR: Ansprechdauer; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab</p>					

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

Tabelle 4-272: Ergebniszusammenfassung zu den stetigen Endpunkten (CIT-Population)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt (VenR vs. BR)		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Morbidität													
<i>EORTC QLQ-C30</i>													
<i>Erschöpfung</i>													
EOCTR-Visite	30	26,67 (23,63)	28	22,22 (21,60)	28	-8,16 (3,55)	62	34,05 (24,63)	55	24,04 (20,15)	55	-8,21 (2,51)	0,04 (4,36) [-8,50; 8,59] 0,9919
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>													
EOCTR-Visite	30	1,11 (4,23)	28	2,98 (7,93)	28	-0,52 (1,85)	62	6,18 (14,23)	55	3,03 (10,68)	55	-1,56 (1,31)	1,05 (2,28) [-3,42; 5,52] 0,6457
<i>Schmerzen</i>													
EOCTR-Visite	30	7,78 (14,34)	28	9,52 (15,33)	28	-0,46 (2,60)	62	13,17 (21,58)	55	11,21 (17,58)	55	-1,10 (1,84)	0,64 (3,18) [-5,61; 6,89] 0,8411
<i>Atemlosigkeit</i>													
EOCTR-Visite	30	16,67 (24,37)	28	9,52 (19,99)	28	-10,80 (4,11)	62	22,04 (26,95)	55	15,15 (22,05)	55	-6,68 (2,90)	-4,12 (5,03) [-14,00; 5,76] 0,4134
<i>Schlaflosigkeit</i>													
EOCTR-Visite	30	18,89 (20,87)	28	17,86 (23,10)	28	-4,58 (5,02)	61	28,96 (29,49)	55	30,30 (28,88)	55	3,91 (3,58)	-8,49 (6,17) [-20,60; 3,62] 0,1694

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt (VenR vs. BR)		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
<i>Appetitlosigkeit</i>													
EOCTR-Visite	30	3,33 (10,17)	28	3,57 (10,50)	28	-7,56 (3,76)	62	20,97 (27,15)	55	12,12 (21,62)	55	-1,65 (2,67)	-5,92 (4,63) [-15,00; 3,17] 0,2016
<i>Verstopfung</i>													
EOCTR-Visite	30	3,33 (10,17)	27	7,41 (21,35)	27	0,38 (3,45)	61	11,48 (21,85)	55	8,48 (16,00)	55	-0,81 (2,45)	1,19 (4,24) [-7,13; 9,51] 0,7787
<i>Diarrhö</i>													
EOCTR-Visite	30	4,44 (11,52)	27	22,22 (24,46)	27	12,64 (3,87)	60	13,89 (23,20)	55	13,33 (19,88)	55	1,91 (2,77)	10,74 (4,77) [1,37; 20,10] 0,0246
<i>Finanzielle Belastung</i>													
EOCTR-Visite	30	7,78 (20,87)	27	4,94 (12,07)	27	-4,41 (3,64)	61	10,93 (20,84)	55	11,52 (21,49)	55	1,26 (2,58)	-5,67 (4,46) [-14,42; 3,08] 0,2040
<i>EQ-5D-VAS</i>													
EOCTR-Visite	30	75,17 (17,57)	28	82,61 (15,18)	28	9,21 (2,53)	62	70,29 (19,51)	55	74,82 (16,66)	55	3,67 (1,78)	5,54 (3,10) [-0,54; 11,63] 0,0743

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt (VenR vs. BR)		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
<i>EORTC QLQ-C30</i>													
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>													
EOCTR-Visite	30	71,11 (19,42)	27	77,47 (19,59)	27	9,48 (3,56)	61	64,62 (20,62)	55	69,39 (18,98)	55	2,85 (2,52)	6,63 (4,36) [-1,94; 15,19] 0,1291
<i>Körperliche Funktion</i>													
EOCTR-Visite	30	87,78 (15,17)	28	88,57 (11,45)	28	2,07 (2,24)	62	84,81 (17,15)	55	86,91 (15,23)	55	0,92 (1,58)	1,15 (2,74) [-4,23; 6,53] 0,6743
<i>Rollenfunktion</i>													
EOCTR-Visite	30	87,78 (19,04)	28	88,69 (18,17)	28	4,75 (3,52)	62	79,03 (25,24)	55	84,85 (19,32)	55	2,62 (2,49)	2,13 (4,32) [-6,34; 10,61] 0,6216
<i>Kognitive Funktion</i>													
EOCTR-Visite	30	90,00 (16,14)	27	90,74 (14,12)	27	1,48 (3,55)	61	87,43 (16,00)	55	85,15 (20,95)	55	-3,31 (2,51)	4,79 (4,35) [-3,75; 13,34] 0,2712
<i>Emotionale Funktion</i>													
EOCTR-Visite	30	81,11 (18,82)	27	87,96 (18,39)	27	7,49 (2,83)	61	80,87 (21,37)	55	82,42 (16,33)	55	2,19 (2,00)	5,30 (3,47) [-1,50; 12,11] 0,1263

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt (VenR vs. BR)		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
<i>Soziale Funktion</i>													
EOCTR-Visite	30	90,56 (16,77)	27	91,36 (16,26)	27	2,53 (3,31)	61	85,52 (21,83)	55	86,36 (19,53)	55	-0,80 (2,34)	3,34 (4,06) [-4,62; 11,30] 0,4110
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben; c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab</p>													

Mortalität

Gesamtüberleben

In der CIT-Population wurde das mediane Gesamtüberleben weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Im VenR-Arm waren 4 Patienten (5,4 %) und im BR-Arm 10 Patienten (15,2 %) verstorben. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests war statistisch signifikant zugunsten von VenR (0,0426). Hierbei handelt es sich um den laut Studien-SAP primären statistischen Test zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Therapieeffektes. Das 95 %-KI und der p-Wert des Cox-PH-Modells verfehlen jedoch gemessen an einer Signifikanzgrenze von 0,05 knapp den Nachweis eines statistisch signifikanten Effektes (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,10; 1,02]; 0,0544). Mit der im IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen (71) vorgeschlagenen Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % ergibt sich für die CIT-Population ein 85 %-KI von [0,14; 0,75] und mit einem p-Wert von 0,0544 ein zum Niveau 15 % statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von VenR. Die Anwendung dieser Anhebungsregel (AHR₁₅) bestätigt somit die bereits mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests gezeigte Überlegenheit von VenR gegenüber BR in der CIT-Population. Das Risiko zu versterben ist bei einer Therapie mit VenR um 68 % reduziert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der CIT-Population lag das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung im VenR-Arm bei 44,3 Monaten und im BR-Arm bei 24,2 Monaten. Im VenR-Arm hatten 16 Patienten (21,6 %) ein Ereignis (Progression, Rezidiv oder Tod), im BR-Arm 47 Patienten (71,2 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,13 ([95 %-KI]: [0,07; 0,23]); die Wahrscheinlichkeit eines PFS war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine Progression, Rezidiv oder Tod war im VenR-Arm um 87 % vermindert.

Ansprechen

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 73 Patienten (98,6 %) ein Ansprechen gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 56 Patienten (84,8 %). Das RR für die Gesamtansprechrate lag bei 1,16 ([95 %-KI]: [1,05; 1,29]); die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert=0,0051).

In der CIT-Population lag die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund im VenR-Arm bei 40,0 Monaten und im BR-Arm bei 24,1 Monaten. Im VenR-Arm hatten 15 Patienten (20,5 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 42 Patienten (75,0 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,14 ([95 %-KI]: [0,07; 0,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko des Verlusts eines Ansprechens war im VenR-Arm um 86 % vermindert.

Komplette Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 24 Patienten (32,4 %) eine komplette Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm waren es 9 Patienten (13,6 %). Das RR für die komplette Remission lag bei 2,38 ([95 %-KI]: [1,19; 4,74]); die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert= 0,0139).

Partielle Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 49 Patienten (66,2 %) eine partielle Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm waren es 47 Patienten (71,2 %). Das RR für die partielle Remission lag bei 0,93 ([95 %-KI]: [0,74; 1,16]); die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer partiellen Remission war statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,5238).

Minimale Resterkrankungsrate im Blut

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 64 Patienten (86,5 %) eine MRD-Negativität, im BR-Arm 19 Patienten (28,8 %). Das RR für die MRD-Negativität lag bei 3,00 ([95 %-KI]: [2,03; 4,44]); die Wahrscheinlichkeit einer MRD-Negativität war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

In der CIT-Population wurde die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lediglich im BR-Arm erreicht, sie betrug 28,9 Monate. Im VenR-Arm hatten 12 Patienten (16,2 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 42 Patienten (63,6 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,13 ([95 %-KI]: [0,07; 0,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine nächste Anti-CLL-Behandlung war im VenR-Arm um 87 % vermindert.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen***EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)***

In den MMRM-Analysen (Baseline bis EOCTR-Visite) war für die Symptomskala „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 10,74 (4,77) [1,37; 20,10]; 0,0246) zu beobachten. In den weiteren Symptomskalen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung (MID: 10 Punkte) war ein statistisch signifikanter Unterschied für die Symptomskala „Diarrhö“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 3,32 [1,82; 6,08]; < 0,0001) zuungunsten einer Therapie mit VenR zu beobachten. In den weiteren Symptomskalen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verbesserung (MID: 10 Punkte) war ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie mit VenR für die Symptomskala „Appetitlosigkeit“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,06; 0,64]; 0,0024) und die Symptomskala „Diarrhö“

(HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,08; 0,95]; 0,0291) zu beobachten. In den weiteren Skalen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

EQ-5D-VAS

In der CIT-Population wurde bei der EQ-5D-VAS zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 9,21 Punkte (SD: 2,53) erreicht, im BR-Arm eine Verbesserung um 3,67 Punkte (SD: 1,78). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit einer Verschlechterung (MID: 7 Punkte) der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 15 Patienten (50,0 %) und im BR-Arm bei 37 Patienten (59,7 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,36; 1,23]; 0,1859) war nicht statistisch signifikant.

In der CIT-Population lag die Zahl der Patienten mit einer Verbesserung (MID: 7 Punkte) der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 19 Patienten (63,3 %) und im BR-Arm bei 41 Patienten (66,1 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,37; 1,16]; 0,1415) war nicht statistisch signifikant.

Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 24 Patienten (32,4 %) im VenR-Arm und bei 22 Patienten (34,4 %) im BR-Arm B-Symptome berichtet. Zur EOCTR-Visite wies im VenR-Arm kein Patient B-Symptome auf, im BR-Arm lagen bei 4 Patienten (7,1 %) B-Symptome vor. Insgesamt gingen die B-Symptome über die Zeit in beiden Armen zurück.

In der CIT-Population mit B-Symptomen zu Baseline wurde die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen lediglich im BR-Arm erreicht, sie lag bei 13,0 Monaten. Im VenR-Arm traten bei 9 Patienten (37,5 %) und im BR-Arm bei 12 Patienten (54,5 %) wieder B-Symptome auf. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests (p-Wert: 0,0652), sowie des Cox-PH-Modells (p-Wert: 0,0795) war jeweils nicht statistisch signifikant. Bei der im IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen (71) vorgeschlagenen Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % ergibt sich für die CIT-Population ein 85 %-KI von [0,21; 0,86] und mit einem p-Wert von 0,0795 ein zum Niveau 15 % statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von VenR. Das Risiko des Wiederauftretens von B-Symptomen ist bei einer Therapie mit VenR um 58 % reduziert.

In der CIT-Population ohne B-Symptome zu Baseline wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten in keinem der beiden Arme erreicht. Im VenR-Arm traten bei 10 Patienten (20,0 %) im Laufe der Studie das erste Mal B-Symptome auf, im BR-Arm bei 8 Patienten (19,0 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,06 [0,41; 2,75]; 0,9005) war nicht statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

In den MMRM-Analysen (Baseline bis EOCTR-Visite) war für keine der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung (MID: 10 Punkte) war für keine der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verbesserung (MID: 10 Punkte) war für keine der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 28 Patienten (37,8 %) traten im VenR-Arm SUE auf. Im BR-Arm traten SUE bei 25 Patienten (37,9 %) auf. Das HR für SUE lag bei 0,39 ([95 %-KI]: [0,20; 0,76]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0046).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Im VenR-Arm trat in der CIT-Population bei 59 Patienten (79,7 %) ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 43 Patienten (65,2 %). Das HR für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 1,04 ([95 %-KI]: [0,69; 1,57]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,8474).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Bei 12 Patienten (16,2 %) traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Im BR-Arm traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei 7 Patienten (10,6 %) auf. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag bei 0,36 ([95 %-KI]: [0,09; 1,40]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1252).

Die Häufigsten UE (PT) im VenR-Arm, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren Neutropenie (4,1 %), Thrombozytopenie (2,7 %) und Dünndarmobstruktion (1,4 %). Im BR-Arm traten Pneumonie (3,0 %), Thrombozytopenie (1,5 %) und Sepsis (1,5 %) als häufigste UE (PT), die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der CIT-Population erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht auf.

Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der CIT-Population eine Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation auf.

Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 2 Patienten (2,7 %) trat in der CIT-Population im VenR-Arm ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm trat es bei keinem Patienten auf. Das HR war nicht berechenbar. Das RR lag bei 4,47 (95 %-KI: [0,22; 91,38]); die Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert: 0,3311).

Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 2 Patienten (2,7 %) trat in der CIT-Population im VenR-Arm eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 4 Patienten (6,1 %). Das HR für eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 0,43 ([95 %-KI]: [0,08; 2,36]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,3178).

Subgruppen

In der CIT-Population wurden in den durchgeführten Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Interaktionen gefunden (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Hochrisiko-Population

Tabelle 4-273: Ergebniszusammenfassung zu den kategorialen Endpunkten (Hochrisiko-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR)
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
<i>Gesamtansprechrates</i>					
ORR (Prüfarzt-Bewertung)	116	104 (89,7)	119	68 (57,1)	1,57 [1,33; 1,85]; < 0,0001
<i>Komplette Remissionsrate</i>					
CR (Prüfarzt-Bewertung)	116	29 (25,0)	119	6 (5,0)	4,96 [2,14; 11,50]; 0,0002
<i>Partielle Remissionsrate</i>					
PR (Prüfarzt-Bewertung)	116	75 (64,7)	119	62 (52,1)	1,24 [1,00; 1,54]; 0,0529
<i>Minimale Resterkrankungsrate im Blut</i>					
MRD	116	93 (80,2)	119	24 (20,2)	3,98 [2,75; 5,75]; < 0,0001
RR wurde unadjustiert berechnet. 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalverteilung geschätzt. BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CR: komplette Remission; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrates; PR: partielle Remission; RR: Relatives Risiko; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab					

Tabelle 4-274: Ergebniszusammenfassung zu den Time-to-Event-Endpunkten (Hochrisiko-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR)
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
OS	17 (14,7)	NB [NB; NB]	28 (23,5)	NB [NB; NB]	0,53 [0,29; 0,98] 0,0409

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Morbidität					
<i>PFS (Prüfartz-Bewertung)</i>	38 (32,8)	NB [NB; NB]	90 (75,6)	15,5 [13,2; 19,5]	0,18 [0,12; 0,28] < 0,0001
<i>DOR</i>	27 (26,0)	NB [NB; NB]	52 (76,5)	16,6 [13,5; 22,6]	0,15 [0,08; 0,26] < 0,0001
<i>Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</i>	34 (29,3)	NB [NB; NB]	75 (63,0)	22,3 [17,1; 26,4]	0,22 [0,14; 0,35] < 0,0001
EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)	26 (70,3)	11,5 [4,7; 23,0]	62 (59,0)	4,7 [2,4; 14,2]	0,89 [0,55; 1,44] 0,6292
Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)	26 (70,3)	2,5 [2,1; 5,0]	70 (66,7)	2,8 [2,1; 4,8]	1,09 [0,68; 1,75] 0,7104
Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)	17 (45,9)	22,8 [4,9; NB]	60 (57,1)	5,2 [3,8; 22,6]	0,73 [0,42; 1,29] 0,2835
Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)	8 (21,6)	NB [NB; NB]	14 (13,3)	NB [NB; NB]	1,42 [0,58; 3,47] 0,4426
Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)	20 (54,1)	14,6 [4,9; NB]	71 (67,6)	3,9 [3,0; 7,4]	0,41 [0,23; 0,71] 0,0011
Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)	18 (48,6)	NB [1,6; NB]	38 (36,2)	NB [24,9; NB]	1,44 [0,80; 2,60] 0,2141
Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)	18 (48,6)	32,8 [7,1; NB]	43 (41,0)	24,0 [17,1; NB]	1,11 [0,62; 1,99] 0,7251
Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)	12 (32,4)	NB [NB; NB]	48 (45,7)	19,0 [4,6; NB]	0,60 [0,31; 1,15] 0,1166
Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)	17 (45,9)	31,7 [11,7; NB]	56 (53,3)	6,5 [3,9; 25,4]	0,65 [0,36; 1,15] 0,1333

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)	19 (51,4)	8,6 [3,1; NB]	42 (40,0)	NB [8,7; NB]	1,49 [0,83; 2,69] 0,1815
Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)	23 (62,2)	14,3 [5,3; 36,1]	50 (47,6)	21,8 [5,8; NB]	1,06 [0,63; 1,79] 0,8235
Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)	9 (24,3)	NB [NB; NB]	20 (19,0)	NB [NB; NB]	1,23 [0,55; 2,72] 0,6149
Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)	16 (43,2)	NB [9,0; NB]	61 (58,1)	6,0 [3,0; 11,5]	0,41 [0,22; 0,76] 0,0037
Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)	11 (29,7)	NB [NB; NB]	15 (14,3)	NB [NB; NB]	2,08 [0,91; 4,72] 0,0754
Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)	24 (64,9)	6,9 [3,2; 17,2]	48 (45,7)	14,2 [7,6; 36,4]	1,40 [0,84; 2,34] 0,1924
Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)	10 (27,0)	NB [NB; NB]	19 (18,1)	NB [NB; NB]	1,46 [0,66; 3,21] 0,3458
Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)	17 (45,9)	22,8 [7,5; NB]	42 (40,0)	24,0 [12,9; NB]	0,89 [0,49; 1,61] 0,7045
Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung)	7 (18,9)	NB [NB; NB]	25 (23,8)	NB [NB; NB]	0,71 [0,30; 1,67] 0,4296
EQ-5D-VAS					
Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)	22 (55,0)	14,6 [6,2; NB]	62 (57,9)	5,0 [3,0; 15,4]	0,71 [0,42; 1,19] 0,1867
Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)	28 (70,0)	2,2 [1,7; 5,2]	59 (55,1)	4,6 [2,8; 16,6]	1,54 [0,94; 2,52] 0,0812

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen					
Patienten mit B-Symptomen zu Baseline					
Zeit bis zum Wiederauftreten	16 (39,0)	NB [5,6; NB]	19 (46,3)	15,6 [1,9; NB]	0,59 [0,29; 1,21] 0,1455
Patienten ohne B-Symptome zu Baseline					
Zeit bis zum ersten Auftreten	15 (20,3)	NB [NB; NB]	19 (25,0)	NB [NB; NB]	0,70 [0,35; 1,43] 0,3295
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)	28 (75,7)	8,8 [4,7; 14,3]	55 (52,4)	7,6 [2,8; NB]	1,20 [0,73; 1,96] 0,4685
Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)	25 (67,6)	3,1 [1,6; 13,0]	63 (60,0)	4,9 [3,0; 8,2]	1,16 [0,71; 1,89] 0,5456
Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)	16 (43,2)	NB [14,6; NB]	49 (46,7)	17,1 [5,7; NB]	0,59 [0,32; 1,07] 0,0801
Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)	21 (56,8)	4,7 [2,2; NB]	42 (40,0)	NB [10,8; NB]	1,67 [0,96; 2,90] 0,0679
Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)	26 (70,3)	6,0 [2,7; 23,0]	63 (60,0)	5,7 [3,7; 18,3]	0,99 [0,61; 1,62] 0,9809
Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)	17 (45,9)	NB [3,1; NB]	42 (40,0)	NB [7,8; NB]	1,07 [0,60; 1,91] 0,8110
Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)	25 (67,6)	5,9 [3,2; 15,0]	57 (54,3)	5,3 [4,1; 24,0]	1,19 [0,72; 1,95] 0,4968
Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)	13 (35,1)	NB [21,2; NB]	37 (35,2)	NB [19,3; NB]	0,96 [0,50; 1,85] 0,9045

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungseffekt (VenR vs. BR) HR [95 %-KI] p-Wert
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	
Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)	25 (67,6)	11,5 [4,4; 22,8]	53 (50,5)	10,3 [5,3; NB]	1,01 [0,60; 1,69] 0,9724
Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)	18 (48,6)	25,4 [4,9; NB]	45 (42,9)	NB [7,8; NB]	1,01 [0,55; 1,83] 0,9853
Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)	26 (70,3)	11,5 [3,2; 22,8]	66 (62,9)	3,8 [3,0; 5,5]	0,72 [0,43; 1,18] 0,1870
Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)	17 (45,9)	NB [3,2; NB]	44 (41,9)	NB [10,2; NB]	1,06 [0,59; 1,92] 0,8353
Verträglichkeit					
UE	116 (100,0)	- ^a	111 (99,1)	- ^a	0,82 [0,63; 1,07]; 0,1091
SUE	62 (53,4)	- ^a	51 (45,5)	- ^a	0,80 [0,53; 1,20]; 0,2729
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	100 (86,2)	- ^a	85 (75,9)	- ^a	1,14 [0,85; 1,54]; 0,3673
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24 (20,7)	- ^a	11 (9,8)	- ^a	1,12 [0,51; 2,50]; 0,7733
UE vom speziellem Interesse					
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht	0 (0,0)	- ^a	2 (1,8)	- ^a	NB [NB; NB]; NB
Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation	0 (0,0)	- ^a	0 (0,0)	- ^a	NB [NB; NB]; NB
Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	4 (3,4)	- ^a	2 (1,8)	- ^a	1,96 [0,36; 10,71]; 0,4270

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax+Rituximab		Bendamustin+Rituximab		Behandlungs- effekt (VenR vs. BR)
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert
Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE- Grad ≥ 3)	4 (3,4)	- ^a	13 (11,6)	- ^a	0,28 [0,09; 0,87]; 0,0172

HR wurden aus dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, einschließlich des 95 %-KI.
Stratifizierungsfaktoren: 17p-Deletion, Risikostatus, geografische Region.
95 %-KI für den Median wurde durch lineare Transformation durch Brookmeyer und Crowley berechnet.
a: für Sicherheitsparameter wurde der Median nicht berechnet.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase;
BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE:
gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; DOR: Ansprechdauer; EORTC QLQ-C30:
European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-
VAS: visuelle Analogskala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI:
Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; SUE:
schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VenR: Venetoclax in Kombination mit
Rituximab

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

Tabelle 4-275: Ergebniszusammenfassung zu den stetigen Endpunkten (Hochrisiko-Population)

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Morbidität													
<i>EORTC QLQ-C30</i>													
<i>Erschöpfung</i>													
EOCTR-Visite	37	28,53 (18,06)	33	22,22 (17,12)	33	-9,59 (3,23)	105	35,66 (24,30)	82	26,83 (19,04)	82	-5,48 (1,99)	-4,11 (3,80) [-11,56; 3,34] 0,2796
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>													
EOCTR-Visite	37	6,31 (14,35)	33	4,04 (8,36)	33	-1,14 (1,40)	105	3,33 (9,36)	82	2,85 (8,20)	82	-1,47 (0,87)	0,33 (1,65) [-2,91; 3,56] 0,8426
<i>Schmerzen</i>													
EOCTR-Visite	37	15,77 (20,01)	33	15,66 (20,81)	33	-0,43 (3,36)	105	14,29 (20,60)	82	16,26 (19,42)	82	2,29 (2,08)	-2,72 (3,95) [-10,47; 5,03] 0,4908
<i>Atemlosigkeit</i>													
EOCTR-Visite	37	18,02 (23,03)	33	11,11 (19,84)	33	-10,16 (3,98)	105	25,08 (27,26)	82	10,57 (22,15)	82	-11,21 (2,47)	1,05 (4,69) [-8,15; 10,25] 0,8228
<i>Schlaflosigkeit</i>													
EOCTR-Visite	37	23,42 (24,68)	33	18,18 (18,80)	33	-7,15 (4,37)	105	26,67 (30,45)	82	26,02 (27,73)	82	0,99 (2,71)	-8,14 (5,14) [-18,23; 1,95] 0,1138

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
<i>Appetitlosigkeit</i>													
EOCTR-Visite	37	10,81 (20,87)	33	9,09 (17,23)	33	-1,58 (2,42)	105	9,84 (19,02)	82	6,10 (13,98)	82	-4,01 (1,52)	2,44 (2,86) [-3,17; 8,05] 0,3941
<i>Verstopfung</i>													
EOCTR-Visite	37	12,61 (22,70)	33	9,09 (19,14)	33	1,23 (2,84)	105	6,35 (15,40)	82	6,91 (15,48)	82	0,36 (1,76)	0,88 (3,35) [-5,69; 7,44] 0,7934
<i>Diarrhö</i>													
EOCTR-Visite	37	9,91 (15,45)	33	17,17 (22,24)	33	8,42 (2,83)	105	8,57 (17,31)	82	6,50 (13,29)	82	-1,03 (1,78)	9,45 (3,35) [2,88; 16,02] 0,0048
<i>Finanzielle Belastung</i>													
EOCTR-Visite	37	12,61 (24,03)	33	13,13 (24,92)	33	-0,51 (3,59)	105	16,51 (26,20)	82	15,04 (24,65)	82	0,55 (2,19)	-1,07 (4,21) [-9,32; 7,19] 0,7999
<i>EQ-5D-VAS</i>													
EOCTR-Visite	37	69,43 (18,56)	33	78,76 (12,73)	33	11,26 (2,92)	105	65,29 (23,35)	80	72,71 (19,31)	80	4,43 (1,81)	6,84 (3,44) [0,10; 13,58] 0,0468

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab						Bendamustin+Rituximab						Behandlungseffekt
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
<i>EORTC QLQ-C30</i>													
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>													
EOCTR-Visite	37	63,51 (24,16)	33	70,96 (17,07)	33	8,43 (3,12)	105	62,14 (21,93)	82	69,00 (18,30)	82	5,81 (1,93)	2,63 (3,67) [-4,57; 9,82] 0,4740
<i>Körperliche Funktion</i>													
EOCTR-Visite	37	80,36 (14,82)	33	87,27 (12,06)	33	6,42 (2,58)	105	80,95 (17,98)	81	85,27 (15,19)	81	3,91 (1,57)	2,51 (3,02) [-3,42; 8,44] 0,4065
<i>Rollenfunktion</i>													
EOCTR-Visite	37	80,18 (22,51)	33	84,85 (19,26)	33	5,01 (3,77)	105	78,10 (25,03)	82	80,08 (23,05)	82	0,95 (2,32)	4,06 (4,42) [-4,61; 12,74] 0,3585
<i>Kognitive Funktion</i>													
EOCTR-Visite	37	89,19 (14,28)	33	88,38 (14,12)	33	0,99 (2,77)	105	85,71 (17,21)	82	84,15 (20,77)	82	-2,29 (1,71)	3,28 (3,26) [-3,11; 9,67] 0,3138
<i>Emotionale Funktion</i>													
EOCTR-Visite	37	82,88 (13,60)	33	84,09 (15,36)	33	2,47 (3,14)	105	77,78 (23,36)	82	81,50 (21,48)	82	1,60 (1,93)	0,87 (3,68) [-6,36; 8,10] 0,8128

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

Endpunkt Visite	Venetoclax+Rituximab					Bendamustin+Rituximab					Behandlungseffekt		
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	N ^c	Adj. Verän- derung MW (SE) ^d	Veränderung adj. MW(SE) [95 %-KI] p-Wert ^d
<i>Soziale Funktion</i>													
EOCTR-Visite	37	80,63 (23,74)	33	83,84 (23,38)	33	3,09 (4,01)	105	80,00 (22,57)	82	80,49 (26,81)	82	-0,90 (2,47)	3,99 (4,71) [-5,25; 13,23] 0,3974
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben;</p> <p>b: Zahl der Patienten, die einen Endwert haben;</p> <p>c: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben</p> <p>d: basierend auf MMRM-Modell, das bezüglich Baseline-Wert, Behandlung, Visite und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite adjustiert wurde.</p> <p>EOCTR-Visite: Visite zum Ansprechen nach Ende der Kombinationstherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>													

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Hochrisiko-Population wurde das mediane Gesamtüberleben weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Im VenR-Arm waren 17 Patienten (14,7 %) und im BR-Arm 28 Patienten (23,5 %) verstorben. Das Hazard-Ratio lag bei 0,53 ([95 %-KI]: [0,29; 0,98]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0409). Das Risiko zu versterben ist bei einer Therapie mit VenR um 47 % reduziert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Hochrisiko-Population wurde das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung lediglich im BR-Arm erreicht; es betrug 15,5 Monate. Im VenR-Arm hatten 38 Patienten (32,8 %) ein Ereignis (Progression, Rezidiv oder Tod), im BR-Arm waren es 90 Patienten (75,6 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,18 ([95 %-KI]: [0,12; 0,28]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine Progression, Rezidiv oder Tod war im VenR-Arm um 82 % vermindert.

Ansprechen

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 104 Patienten (89,7 %) ein Ansprechen gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 68 Patienten (57,1 %). Das RR für die Gesamtansprechrage lag bei 1,57 ([95 %-KI]: [1,33; 1,85]); die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund lediglich im BR-Arm erreicht; sie betrug 16,6 Monate. Im VenR-Arm hatten 27 Patienten (26,0 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 52 Patienten (76,5 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,15 ([95 %-KI]: [0,08; 0,26]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko des Verlusts eines Ansprechens war im VenR-Arm um 85 % vermindert.

Komplette Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 29 Patienten (25,0 %) eine komplette Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 6 Patienten (5,0 %). Das RR für die komplette Remission lag bei 4,96 ([95 %-KI]: [2,14; 11,50]); die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert=0,0002).

Partielle Remissionsrate

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 75 Patienten (64,7 %) eine partielle Remission gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 62 Patienten (52,1 %). Das RR für die partielle Remission lag bei 1,24 ([95 %-KI]: [1,00; 1,54]); die Wahrscheinlichkeit einer

partiellen Remission war statistisch nicht signifikant verschieden in den Behandlungsgruppen (p-Wert=0,0529).

Minimale Resterkrankungsrate im Blut

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 93 Patienten (80,2 %) eine MRD-Negativität, im BR-Arm 24 Patienten (20,2 %). Das RR für die MRD-Negativität lag bei 3,98 ([95 %-KI]: [2,75; 5,75]); die Wahrscheinlichkeit einer MRD-Negativität war statistisch signifikant höher bei VenR (p-Wert: < 0,0001).

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lediglich im BR-Arm erreicht, sie betrug 22,3 Monate. Im VenR-Arm hatten 34 Patienten (29,3 %) ein Ereignis, im BR-Arm waren es 75 Patienten (63,0 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,22 ([95 %-KI]: [0,14; 0,35]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: < 0,0001). Das Risiko für eine nächste Anti-CLL Behandlung war im VenR-Arm um 78 % vermindert.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

In den MMRM-Analysen (Baseline bis EOCTR-Visite) war für die Symptomskala „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie mit VenR zu beobachten (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 9,45 (3,35) [2,88; 16,02]; 0,0048). In den weiteren Symptomskalen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung (MID: 10 Punkte) war ein statistisch signifikanter Unterschied für die Symptomskala „Schmerzen“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,41 [0,23; 0,71]; 0,0011) und die Symptomskala „Verstopfung“ (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,41 [0,22; 0,76]; 0,0037) zugunsten einer Therapie mit VenR zu beobachten. In den weiteren Symptomskalen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verbesserung (MID: 10 Punkte) war für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen.

EQ-5D-VAS

In der Hochrisiko-Population wurde bei der EQ-5D-VAS zur EOCTR-Visite im VenR-Arm eine Verbesserung um 11,26 Punkte (SD: 2,92) erreicht, im BR-Arm eine Verbesserung um 4,43 Punkte (SD: 1,81). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (Veränderung adj. MW (SE) [95 %-KI]; p-Wert: 6,84 (3,44) [0,10; 13,58]; 0,0468).

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit einer Verschlechterung (MID: 7 Punkte) der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 22 Patienten (55,0 %) und im BR-Arm bei 62 Patienten (57,9 %). Das Hazard-Ratio lag bei 0,71 ([95 %-KI]: [0,42; 1,19]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1867).

In der Hochrisiko-Population lag die Zahl der Patienten mit einer Verbesserung (MID: 7 Punkte) der EQ-5D-VAS im VenR-Arm bei 28 Patienten (70,0 %) und im BR-Arm bei 59 Patienten (55,1 %). Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 1,54 ([95 %-KI]: [0,94; 2,52]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,0812).

Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 41 Patienten (35,7 %) im VenR-Arm und bei 41 Patienten (35,0 %) im BR-Arm B-Symptome berichtet. Zur EOCTR-Visite wiesen im VenR-Arm 2 Patienten (2,0 %) und im BR-Arm 6 Patienten (6,8 %) B-Symptome auf. Insgesamt gingen die B-Symptome über die Zeit in beiden Armen zurück.

In der Hochrisiko-Population wurde in Patienten mit B-Symptomen zu Baseline die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen nur im BR-Arm erreicht, diese lag bei 15,6 Monaten. Im VenR-Arm traten bei 16 Patienten (39,0 %) wieder B-Symptome auf und im BR-Arm bei 19 Patienten (46,3 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,29; 1,21]; 0,1455) war nicht statistisch signifikant.

In der Hochrisiko-Population wurde in Patienten ohne B-Symptome zu Baseline die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Im VenR-Arm traten bei 15 Patienten (20,3 %) im Laufe der Studie das erste Mal B-Symptome auf, im BR-Arm bei 19 Patienten (25,0 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,70 [0,35; 1,43]; 0,3295) war nicht statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

In den MMRM-Analysen (Baseline bis EOCTR-Visite) war für keine der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung (MID: 10 Punkte) war für keine der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Für die Zeit bis zur Verbesserung (MID: 10 Punkte) war für keine der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 62 Patienten (53,4 %) traten im VenR-Arm SUE auf. Im BR-Arm traten SUE bei 51 Patienten (45,5 %) auf. Das HR für SUE lag bei 0,80 ([95 %-KI]: [0,53; 1,20]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,2729).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

Im VenR-Arm trat in der Hochrisiko-Population bei 100 Patienten (86,2 %) ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 85 Patienten (75,9 %). Das HR für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 1,14 ([95 %-KI]: [0,85; 1,54]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,3673).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Bei 24 Patienten (20,7 %) traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Im BR-Arm traten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei 11 Patienten (9,8 %) auf. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag bei 1,12 ([95 %-KI]: [0,51; 2,50]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,7733).

Die häufigsten UE (PT) im VenR-Arm, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren Neutropenie (3,4 %), Thrombozytopenie (2,6 %) und Autoimmunhämolytische Anämie (1,7 %). Im BR-Arm traten Neutropenie (2,7 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (2,7 %) und Febrile Neutropenie (1,8 %) als häufigste UE (PT), die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht***

Im VenR-Arm trat in der Hochrisiko-Population bei keinem Patienten erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,8 %). Das HR war nicht berechenbar. Das RR für erhöhte ALT/AST lag bei 0,19 ([95 %-KI]: [0,01; 3,98]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,2868).

Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation

Weder im VenR-Arm noch im BR-Arm trat in der Hochrisiko-Population eine Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation auf.

Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 4 Patienten (3,4 %) trat in der Hochrisiko-Population im VenR-Arm ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 2 Patienten (1,8 %). Das HR für ein Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 1,96 ([95 %-KI]: [0,36; 10,71]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,4270).

Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 4 Patienten (3,4 %) trat in der Hochrisiko-Population im VenR-Arm eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 13 Patienten (11,6 %). Das HR für eine infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag bei 0,28 ([95 %-KI]: [0,09; 0,87]); der Vergleich der Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von VenR (p-Wert: 0,0172).

Subgruppen

In der Hochrisiko-Population wurden in den durchgeführten Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Interaktionen gefunden (Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-276: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-277: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-278: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-279: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-280: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.10.1.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Es wurden keine Daten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-281: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-282: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-283: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.10.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Es wurden keine Daten aus weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-284: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.10.1.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenz

Venetoclax ist ein Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Venetoclax als Kombinationstherapie wurden drei Fragestellungen formuliert. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wurden die Gesamtpopulation bzw. zwei Subpopulationen der MURANO-Studie herangezogen. Der Vergleichsarm (BR) der MURANO-Studie spiegelt für die CIT-Population die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wider. Die Versorgungsrelevanz von BR als etablierte Therapie für die CIT-Population wurde in Modul 3 A ausführlich diskutiert. Zusammenfassend kann geschlossen werden, dass BR die am breitesten empfohlene Chemo-Immuntherapie in den Leitlinien (4, 47) darstellt und entsprechend über alle Therapielinien hinweg am häufigsten Einsatz findet (64-66).

Für die Hochrisiko-Population stellt die Therapie mit BR im Vergleichsarm der MURANO-Studie nicht die vom G-BA festgelegte ZVT dar. Zusätzlich zu den beiden Teilpopulationen wird die Gesamtpopulation unterstützend als beste verfügbare Evidenz dargestellt.

Die vorliegende MURANO-Studie, die zur Beantwortung der Fragestellungen im Dossier verwendet wird, entspricht der Evidenzstufe Ib, da es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

Studienqualität

Die herangezogene klinische Studie wurde anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft.

Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch auf objektiv messbarer Endpunktebene (OS, durch das IRC bewertete Wirksamkeitsendpunkte, MRD-Rate im Blut und Sicherheitsendpunkte) als niedrig eingestuft. Aufgrund des offenen Designs der Studie kann bei subjektiv bewerteten Endpunkten eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit berücksichtigt. Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten zu Baseline im VenR-Arm und der damit einhergehenden Verzerrung der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS fließen deren Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet.

Die Studienpopulation der MURANO-Studie ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 (Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) dargelegt.

Valide Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Evaluierung der Wirksamkeitsendpunkte (PFS, ORR, CR, PR) zum Ansprechen der Therapie wurde neben dem Prüfarzt zusätzlich von einem IRC durchgeführt und im Rahmen von sekundären Analysen mit den Ergebnissen aus den Endpunkterhebungen der Prüfarzte dargestellt. Der durch den Prüfarzt bewertete Wirksamkeitsendpunkt DOR, die MRD-Rate und TTNT wurde ebenfalls im Dossier dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Krankheits- und therapiebedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden anhand der B-Symptome und mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS erfasst, die in der klinischen Krebsforschung etabliert sind. Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten zu Baseline im VenR-Arm und der damit einhergehenden Verzerrung der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS fließen deren Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.

Die Daten zur Verträglichkeit von Venetoclax basieren auf den im Studienverlauf erfassten unerwünschten Ereignissen sowie auf den erfassten unerwünschten Ereignissen in einer 28-tägigen Nachverfolgungsphase nach der letzten Behandlung mit der Studientherapie bzw. in einer 90-tägigen Nachverfolgungsphase nach der letzten Behandlung mit Rituximab. Der Verzerrung durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wurde

durch Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen, welche aufgrund ihres niedrigeren Verzerrungspotenzials zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Die jeweiligen Erhebungsinstrumente der Endpunkte sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Für die CIT-Population und die Hochrisiko-Population des vorliegenden Anwendungsgebietes kann Evidenz aus den Subpopulationen der MURANO-Studie präsentiert werden. Da für die CIT-Population eine direkt vergleichende Studie gegen die vom G-BA festgelegte ZVT vorliegt, werden für die Ergebnisse der CIT-Population Aussagen abgeleitet, die als Hinweis gewertet werden. Für die Hochrisiko-Population liegt keine direkt vergleichende Studie gegen die vom G-BA festgelegte ZVT vor, daher werden für die Ergebnisse aus der MURANO-Studie dieser Teilpopulation als beste verfügbare Evidenz dargestellt. Daraus lassen sich Aussagen ableiten, die als Anhaltspunkt gewertet werden (57).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Am 31. Oktober 2018 erhielt Venetoclax durch Erweiterung der seit 05. Dezember 2016 bestehenden Zulassung das folgende neue Anwendungsgebiet: Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben (2).

Die CLL ist eine indolente Neoplasie der Leukozyten und wird durch eine massive Zunahme von reifen B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und der Milz charakterisiert (46). Vor allem genetische Faktoren, insbesondere das Vorhandensein einer del(17p) oder einer TP53mut, beeinflussen die Prognose der Erkrankung, beschleunigen den Verlauf und können das Therapieansprechen reduzieren.

Die Vorteile der Kombination von Venetoclax mit Rituximab liegen vor allem in der synergistischen proapoptotischen Wirkung: Venetoclax stellt sehr effizient die unterdrückte Apoptosekaskade der CLL-Zellen wieder her, Rituximab induziert eine Apoptoseantwort in CLL-Zellen (81, 82). Die Kombinationstherapie kann dadurch die Heterogenität eines Tumors besser adressieren. Unter Therapie mit VenR werden tiefe Remissionen mit einem langen progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben erreicht. Die Therapie mit VenR geht – als einzige der zielgerichteten Therapieoptionen – mit einer begrenzten Therapiedauer einher (83). Die Möglichkeit, ein zielgerichtetes, chemotherapiefreies Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Innerhalb des Anwendungsgebietes von Venetoclax in Kombination mit Rituximab wird zwischen verschiedenen therapielevanten Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, und/oder Eignung für eine Chemo-Immuntherapie (CIT) unterscheiden.

Für die therapielevanten Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 4-285 zusammengefassten Fragestellungen.

Tabelle 4-285: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	Komparator/ZVT
Gesamtpopulation			
1	Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben	Venetoclax+Rituximab	Siehe Fragestellung 2 und 3
Teilpopulation I (CIT-Population)			
2	Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Venetoclax+Rituximab	Eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^a
Teilpopulation II (Hochrisiko-Population)			
3	Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Venetoclax+Rituximab	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
<p>a: Vom G-BA wurden die folgenden CIT als etablierte und zugelassene Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Chemo-Immuntherapie festgelegt: Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (CbR). Gemäß G-BA ist für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und ohne del(17p) zusätzlich auch Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab von der ZVT umfasst (1).</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BSC: best supportive care; CbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; R/R-CLL: rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Im Rahmen der Dossiererstellung wurden für das zugelassene Anwendungsgebiet sowie für beide Teilpopulationen sowohl eine systematische bibliografische Literaturrecherche als auch eine Suche in den Studienregistern durchgeführt. Es wurde eine RCT mit VenR identifiziert, die Studie GO28667 (MURANO).

Bei der MURANO-Studie handelte es sich um eine randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von VenR im Vergleich zu BR bei Patienten mit R/R-CLL. Insgesamt wurden 389 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (VenR: N=194; BR: N=195).

Für die CIT-Population und die Hochrisiko-Population wird der Zusatznutzen auf Basis von Daten anhand der entsprechenden Patienten aus der MURANO-Studie abgeleitet. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf Analysen des DCO vom 8. Mai 2018. Die Patienten

zeigten im Median eine Dauer des Follow-up von 36,1 Monaten (VenR) bzw. 35,9 Monaten (BR) in der Gesamtpopulation, 36,3 Monaten (VenR) bzw. 36,4 Monaten (BR) in der CIT-Population und 35,9 Monaten (VenR) bzw. 35,7 Monaten (BR) in der Hochrisiko-Population.

Die Daten der Gesamtpopulation wurden unterstützend dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation Rückschlüsse auf Teilpopulationen zulassen können, beispielsweise wenn die Effektschätzer in einer ähnlichen Größenordnung liegen.

Auf Basis der MURANO-Studie wird, beziehend auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, der medizinische Zusatznutzen im vorliegenden Dossier beschrieben.

Die Mortalität wurde anhand des folgenden patientenrelevanten Endpunktes ermittelt:

- Gesamtüberleben (OS)

Die Morbidität wurde anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtansprechrage (ORR)
- Ansprechdauer (DOR)
- Komplette Remissionsrate (CR-Rate)
- Partielle Remissionsrate (PR-Rate)
- Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT)
- EORTC QLQ-C30
- EQ-5D-VAS
- Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden durch den folgenden Fragebogen erhoben:

- EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Bezüglich der Verträglichkeit wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Jegliche UE
- Jegliche SUE
- Jegliche UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

- Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Häufige UE
- UE von speziellem Interesse
 - Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht
 - Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation
 - Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-286: Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Gesamtpopulation		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,50 [0,30; 0,85]; 0,0093	- ^c
CIT-Population		
HR [95 %-KI] p-Wert ^b (Log-Rank-Test)	0,32 [0,10; 1,02] 0,0426	Beträchtlich
Analyse zur AHR ₁₅ ^d [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Modell)	[0,14; 0,75] 0,0544	
Hochrisiko-Population		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,53 [0,29; 0,98]; 0,0409	Nicht quantifizierbar ^e
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
Gesamtpopulation		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,16 [0,12; 0,23]; < 0,0001	- ^c
CIT-Population		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,13 [0,07; 0,23]; < 0,0001	Erheblich
Hochrisiko-Population		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,18 [0,12; 0,28]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e

Nutzendimension Endpunkt <i>Population</i>	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, Komplette Remissionsrate, Partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
Gesamtpopulation		
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,38 [1,24; 1,53]; < 0,0001	- ^c
DOR^f HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,15 [0,10; 0,23]; < 0,0001	
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,19 [1,92; 5,30]; < 0,0001	
PR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	1,11 [0,95; 1,30]; 0,1880	
CIT-Population		
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051	Erheblich
DOR^f HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,14 [0,07; 0,26]; < 0,0001	
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139	
PR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	0,93 [0,74; 1,16]; 0,5238	
Hochrisiko-Population		
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,57 [1,33; 1,85]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e
DOR^f HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,15 [0,08; 0,26]; < 0,0001	
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	4,96 [2,14; 11,50]; 0,0002	
PR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	1,24 [1,00; 1,54]; 0,0529	
Minimale Resterkrankungsrate im Blut		
Gesamtpopulation		
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,57 [2,74; 4,66]; < 0,0001	- ^c
CIT-Population		
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001	Erheblich
Hochrisiko-Population		
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,98 [2,75; 5,75]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,19 [0,13; 0,28]; < 0,0001	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,13 [0,07; 0,26]; < 0,0001	Erheblich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,22 [0,14; 0,35]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)		
Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^g		
EQ-5D-VAS		
Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^g		
Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen^h		
<i>Gesamtpopulation</i>		
Zeit bis zum Wiederauftretenⁱ HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,52 [0,30; 0,91]; 0,0180	- ^c
Zeit bis zum ersten Auftreten^j HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,87 [0,50; 1,52]; 0,6334	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
Zeit bis zum Wiederauftretenⁱ HR [95 %-KI] p-Wert ^b (Log-Rank-Test) <i>Analyse zur AHR₁₅^d</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Modell)	0,42 [0,16; 1,11] 0,0652 [0,21; 0,86] 0,0795	Beträchtlich
Zeit bis zum ersten Auftreten^j HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,06 [0,41; 2,75]; 0,9005	Nicht belegt
<i>Hochrisiko-Population</i>		
Zeit bis zum Wiederauftretenⁱ HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,59 [0,29; 1,21]; 0,1455	Nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten^j HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,70 [0,35; 1,43]; 0,3295	Nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)		
EORTC QLQ-C30		
Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^g		

Nutzendimension Endpunkt <i>Population</i>	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Verträglichkeit		
Jegliche SUE		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,65 [0,46; 0,91]; 0,0105	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046	Beträchtlich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,80 [0,53; 1,20]; 0,2729	Kein zusätzlicher Schaden
Jegliche UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,09 [0,86; 1,38]; 0,4553	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,04 [0,69; 1,57]; 0,8474	Kein zusätzlicher Schaden
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,14 [0,85; 1,54]; 0,3673	Kein zusätzlicher Schaden
Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,84 [0,43; 1,64]; 0,6130	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,36 [0,09; 1,40]; 0,1252	Kein zusätzlicher Schaden
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,12 [0,51; 2,50]; 0,7733	Kein zusätzlicher Schaden

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
UE von speziellem Interesse		
<i>Gesamtpopulation</i>		
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht HR [95 %-KI]; p-Wert Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k NB [NB; NB]; NB ^k 2,94 [0,59; 14,57]; 0,1651 0,31 [0,12; 0,78]; 0,0080	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht HR [95 %-KI]; p-Wert Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k NB [NB; NB]; NB ^k NB [NB; NB]; NB ^k 4,47 [0,22; 91,38]; 0,3311 0,43 [0,08; 2,36]; 0,3178	Kein zusätzlicher Schaden

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Hochrisiko-Population		
Erhöhte ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k 0,19 [0,01; 3,98]; 0,2868 NB [NB; NB]; NB ^k 1,96 [0,36; 10,71]; 0,4270 0,28 [0,09; 0,87]; 0,0172	Kein zusätzlicher Schaden
<p>a: Basierend auf dem Datenschnitt vom 8. Mai 2018</p> <p>b: Stratifizierte Analyse</p> <p>c: Die Gesamtpopulation wird unterstützend dargestellt.</p> <p>d: Zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $\alpha=0,15$</p> <p>e: Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht, da zwar ein aktiver Vergleich vorliegt, die Therapie im Vergleichsarm jedoch nicht die ZVT abbildet.</p> <p>f: Nur Patienten mit Ansprechen gingen in die Analyse ein.</p> <p>g: Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten zu Baseline im VenR-Arm und der damit einhergehenden Verzerrung der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS fließen deren Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.</p> <p>h: Vorhandensein von B-Symptomen wird definiert durch die Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärliches Fieber > 38°C, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust > 10 %.</p> <p>i: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde.</p> <p>j: Die Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline B-Symptomfreiheit dokumentiert wurde.</p> <p>k: Nicht berechenbar, da in einem oder beiden Behandlungsarmen 0 Ereignisse vorlagen.</p> <p>AHR: Anhebungsregel; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; DOR: Ansprechdauer; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; NB: nicht berechenbar; ORR: Gesamtansprechrate; PH: proportional hazard; PR: partielle Remission; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Beschreibung des Zusatznutzens für die CIT-Population

Für die CIT-Population (VenR-Arm: N=74; BR-Arm: N=66) wird der Zusatznutzen auf Basis von Daten anhand der entsprechenden Patienten aus der Gesamtpopulation der MURANO-Studie (VenR-Arm: N=194; BR-Arm: N=195) abgeleitet. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf Analysen des DCO vom 8. Mai 2018. Die Patienten zeigten im Median eine Dauer des Follow-up von 36,3 Monaten (VenR) bzw. 36,4 Monaten (BR) in der CIT-Population.

Da für die CIT-Population ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT (BR) aus einer einzelnen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial vorliegt, ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden Endpunkt als Hinweis zu werten.

Mortalität

Für die Bewertung der Nutzendimension Mortalität wird der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen.

Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Gesamtüberleben (OS)

In der MURANO-Studie waren in der CIT-Population im VenR-Arm 5,4 % der Patienten und im BR-Arm 15,2 % der Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio lag bei 0,32 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,10; 1,02]; 0,0426). Das Risiko zu versterben ist damit bei einer Therapie mit VenR um 68 % reduziert. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests war statistisch signifikant zugunsten von VenR (0,0426). Hierbei handelt es sich um den laut Studien-SAP primären statistischen Test zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Therapieeffektes.

Das 95 %-KI und der p-Wert des Cox-PH-Modells verfehlen jedoch gemessen an einer Signifikanzgrenze von 0,05 knapp den Nachweis eines statistisch signifikanten Effektes (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,10; 1,02]; 0,0544). Das IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen (71) führt an, dass unter definierten Bedingungen eine Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % (AHR₁₅) angewendet werden kann. Bei der vom IQWiG vorgeschlagenen Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % ergibt sich für die CIT-Population anhand des 85 %-KI von [0,14; 0,75] und einem p-Wert (Cox-PH-Modell) von 0,0544 ein zum Niveau 15 % statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von VenR.

Das Gesamtüberleben ist ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt, der sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA als solcher anerkannt ist (57, 84). Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zeigen für VenR ein stark reduziertes Risiko zu versterben; dies resultiert in einer mindestens moderaten Verlängerung des Überlebens und bedeutet eine deutliche Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für die Nutzendimension Mortalität lässt sich daher für die CIT-Population **ein beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Für die Bewertung der Nutzendimension Morbidität wurden im Dossier zusammenfassend patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die ein Ansprechen auf die Therapie, die Progression der Erkrankung sowie die Symptomausprägung des Patienten betrachten.

Tiefes und andauerndes Ansprechen und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Zeit bis zur nächsten Folgetherapie

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im VenR-Arm hatten 21,6 % der Patienten eine Progression, im BR-Arm 71,2 % der Patienten. In der CIT-Population lag das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung im VenR-Arm bei 44,3 Monaten und im BR-Arm bei 24,2 Monaten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung zugunsten einer Therapie mit VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,13 [0,07; 0,23]; < 0,0001). Das Risiko einer Progression war im VenR-Arm um 87 % vermindert. Die Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Therapien trennen sich zugunsten einer Therapie mit VenR früh und deutlich voneinander; diese Trennung der Kurven wird über den ganzen Zeitraum hinweg aufrechterhalten.

Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen dem PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt OS, was die Patientenrelevanz des PFS unterstreicht (10). Gemäß der EMA ist das PFS Indikator für die Tumorwachstumsrate und dadurch ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt (11). Die Ergebnisse für die CIT-Population zeigen für die VenR-Therapie ein stark vermindertes Risiko für eine Progression oder Tod. Zusätzlich wird dieser Vorteil über einen langen Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Dies stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für das progressionsfreie Überleben lässt sich daher für die CIT-Population **ein erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

Gesamtansprechrates (ORR), Ansprechdauer (DOR), Komplette Remissionsrate (CR-Rate), Partielle Remissionsrate (PR-Rate)

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 98,6 % der Patienten ein Ansprechen (CR, CRi, PR oder nPR) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 84,8 % der Patienten. Das RR für die Gesamtansprechrates lag bei 1,16 ([95 %-KI]; p-Wert: [1,05; 1,29]; 0,0051) und war statistisch signifikant zugunsten von VenR.

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 32,4 % der Patienten ein komplettes Ansprechen (CR oder CRi) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 13,6 % der Patienten. Das RR für die CR-Rate lag bei 2,38 ([95 %-KI]; p-Wert: [1,19; 4,74]; 0,0139); dieses Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten von VenR. Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 66,2 % der Patienten ein partielles Ansprechen (PR oder nPR) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 71,2 % der Patienten. Das RR für die PR-Rate lag bei 0,93;

es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ([95 %-KI]; p-Wert: [0,74; 1,16]; 0,5238).

In der CIT-Population lag die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund im VenR-Arm bei 40,0 Monaten und im BR-Arm bei 24,1 Monaten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für DOR zugunsten einer Therapie mit VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [0,07; 0,26]; < 0,0001). Das Risiko einer Progression nach Therapieansprechen war im VenR-Arm um 86 % vermindert.

ORR, DOR, CR-Rate, PR-Rate (gemäß international anerkannten iwCLL-Kriterien der NCI-WG) ermöglichen Aussagen über das Erreichen einer möglichst tiefen und andauernden Remission. Die andauernde Remission bedeutet für die Patienten eine längere krankheitsfreie Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit. Die Ergebnisse für ORR und CR zeigen einen deutlichen Vorteil beim Ansprechen auf eine Therapie mit VenR. Die Nachhaltigkeit dieses Vorteils spiegelt sich in den Ergebnissen zur DOR wider: unter einer Therapie mit VenR war die mediane Zeit bis zu Progression/Rezidiv oder Tod deutlich verlängert. Zusätzlich zeigt sich dieser bisher nicht erreichte Therapieerfolg konsistent über die präsentierten Populationen hinweg. Insgesamt stellt dieser Vorteil eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für ORR, CR, PR und DOR lässt sich daher für die CIT-Population **ein erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut

Im VenR-Arm zeigten in der CIT-Population 86,5 % der Patienten eine nicht nachweisbare MRD im Blut, im BR-Arm 28,8 % der Patienten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die MRD-Rate im Blut zugunsten einer Therapie mit VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 3,00 [2,03; 4,44] < 0,0001

Der für VenR gezeigte hohe Anteil an Patienten mit einer MRD-negativen Remission wurde bislang in dieser Patientenpopulation noch nie erreicht. Die MRD-Negativität konnte in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker, der mit einer signifikanten Verbesserung von PFS und sogar OS korrelierte, identifiziert werden (22, 30-39). Patienten, die dieses tiefe Ansprechen erreichen, können mit einer langfristigen Krankheitsfreiheit rechnen. Dies stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und man kann in diesem Fall von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens sprechen.

Für die MRD-Rate lässt sich daher für die CIT-Population **ein erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Im VenR-Arm hatten 16,2 % der Patienten ein Ereignis, im BR-Arm waren es 63,6 % der Patienten. In der CIT-Population wurde die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lediglich im BR-Arm erreicht, sie betrug 28,9 Monate. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung zugunsten einer Therapie mit VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,13 [0,07; 0,26]; < 0,0001). Das Risiko für eine nächste Anti-CLL Behandlung war im VenR-Arm um 87 % vermindert.

Der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung zeigt für die CIT-Population eine messbare Verzögerung der nächsten Therapielinie. Die Notwendigkeit einer neu einsetzenden Therapie wird verringert und die damit einhergehenden Nebenwirkungen reduziert, je länger der Zeitraum bis zur nächsten Therapie ist. Mit jeder weiteren Therapielinie sind vorangegangene Therapien, bekannte Nebenwirkungen von Vortherapien, eventuelle Resistenzen sowie der aktuelle Allgemeinzustand des Patienten (Alter, Komorbiditäten) bei der Therapiewahl zu berücksichtigen, wodurch in höheren Therapielinien eingeschränkte Optionen zur Verfügung stehen (4). Die Größenordnung dieses Vorteils lässt sich aus den Daten der Gesamtpopulation abschätzen, da hier für beide Behandlungsarme der Median vorliegt: 45,7 Monate im VenR-Arm vs. 23,9 Monate im BR-Arm. Dies demonstriert einen deutlichen Vorteil für die Therapie mit VenR. Dieser Vorteil für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und man kann in diesem Fall von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens sprechen.

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lässt sich daher für die CIT-Population **ein erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten und der damit einhergehenden starken Verzerrung der Ergebnisse zur Morbidität und Symptomatik für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS fließen dessen Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.

Verbesserung der B-Symptomatik unter Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Im VenR-Arm hatten 37,5 % und im BR-Arm 54,5 % der Patienten ein Wiederauftreten der B-Symptome. In der CIT-Population wurde die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten lediglich im BR-Arm erreicht (13,0 Monate). Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests (p-Wert: 0,0652), sowie des Cox-PH-Modells (p-Wert: 0,0795) war jeweils nicht statistisch signifikant.

Das IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen (71) führt an, dass unter bestimmten Voraussetzungen eine bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % (AHR_{15}) angewendet werden kann. Bei der vom IQWiG vorgeschlagenen Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % ergibt sich für die CIT-Population ein 85 %-KI von [0,21; 0,86] und mit einem p-Wert von 0,0795 ein zum Niveau 15 % statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von VenR. Das Risiko des Wiederauftretens von B-Symptomen ist bei einer Therapie mit VenR um 58 % reduziert.

In der CIT-Population wurde die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten in keinem der beiden Arme erreicht. Im VenR-Arm traten bei 10 Patienten (20,0 %) im Laufe der Studie das erste Mal B-Symptome auf, im BR-Arm bei 8 Patienten (19,0 %). Die Analyse (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,06 [0,41; 2,75]; 0,9005) war nicht statistisch signifikant.

In der grafischen Darstellung (Abbildung 118) für den Prozentsatz der Patienten mit B-Symptomen über alle Erhebungszeitpunkte zeigt sich insbesondere im VenR-Arm ein schneller Rückgang der B-Symptome innerhalb von wenigen Wochen.

Die Ergebnisse für die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen zeigen, dass durch VenR die für den Patienten einschränkende Symptomatik abgeschwächt wird. Da B-Symptome unter anderem ein Anzeichen für einen Progress sein können (4, 49), ist die vorliegende Verbesserung für die Patienten besonders relevant. Dies stellt eine Verbesserung der Morbidität dar und man kann in diesem Fall von einer bisher nicht erreichten moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens sprechen.

Für die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen lässt sich daher für die CIT-Population ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten. Für die Zeit bis zum ersten Auftreten ist ein **Zusatznutzen nicht** belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten und der damit einhergehenden starken Verzerrung der Ergebnisse zur Lebensqualität für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 fließen dessen Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.

Verträglichkeit

Die Analyse der Effektmaße aus der Überlebenszeitanalyse adressiert die unterschiedlichen Behandlungsdauern und damit einhergehenden unterschiedlichen Beobachtungsdauern und dadurch das zeitlich unterschiedliche Auftreten von UE in den Behandlungsgruppen. Für die Beurteilung der Verträglichkeit werden daher nur die HR mit dazugehörigem KI und p-Wert berücksichtigt. Die häufigsten UE (PT) pro UE-Kategorie (Abschnitt 4.3.1.3.1.10) werden für

jeden Studienarm rein deskriptiv aufgeführt, um einen Eindruck des Nebenwirkungsprofils der beiden Therapien zu vermitteln.

Bei 37,8 % der Patienten traten im VenR-Arm SUE auf, im BR-Arm bei 37,9 % der Patienten. Das HR für SUE lag in der CIT-Population bei 0,39 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,20; 0,76]; 0,0046); dieses Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten von VenR. Die dabei am häufigsten aufgetretenen SUE im VenR-Arm waren Pneumonie (6,8 %), Febrile Neutropenie (2,7 %) und Sinusitis (2,7 %). Im BR-Arm traten Febrile Neutropenie (9,1 %), Fieber (7,6 %) und Pneumonie (6,1 %) als häufigste SUE auf.

Bei 79,7 % der Patienten traten im VenR-Arm UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 65,2 % der Patienten. Das HR für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der CIT-Population bei 1,04 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,69; 1,57]; 0,8474); es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die häufigsten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Unterschied von mindestens 2 % zwischen den Behandlungsarmen) im VenR-Arm waren Neutropenie (52,7 %), Anämie (10,8 %) und Thrombozytopenie (5,4 %). Diese waren in der Regel mit den im Studienprotokoll für den VenR-Arm definierten Maßnahmen zum Umgang mit hämatologischen Toxizitäten kontrollierbar. Im BR-Arm traten Neutropenie (37,9 %), Anämie (15,2 %) und Febrile Neutropenie (9,1 %) als häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf.

Bei 16,2 % der Patienten traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf, im BR-Arm bei 10,6 % der Patienten. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag in der CIT-Population bei 0,36 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,09; 1,40]; 0,1252); es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die häufigsten UE (PT) im VenR-Arm, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren Neutropenie (4,1 %), Thrombozytopenie (2,7 %) und Dünndarmobstruktion (1,4 %). Im BR-Arm traten Pneumonie (3,0 %), Thrombozytopenie (1,5 %) und Sepsis (1,5 %) als häufigste UE (PT), die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf.

Bei 2,7 % der Patienten trat im VenR-Arm das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse (UESI) Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf im BR-Arm bei keinem der Patienten. Für das UESI Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) war für die CIT-Population kein HR berechenbar, da im BR-Arm bei keinem Patienten ein Ereignis auftrat, im VenR-Arm waren bei zwei Patienten Ereignisse zu beobachten. Betrachtet man stellvertretend das RR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 4,47 [0,22; 91,38]; 0,3311), ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu sehen. Es ist daher nicht von einem Nachteil für eine Behandlung mit VenR auszugehen.

Bei 2,7 % der Patienten trat im VenR-Arm das UESI Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 6,1 % der Patienten. Das HR für das UESI Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag in der CIT-Population bei 0,43 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,08; 2,36]; 0,3178), es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Insgesamt weisen die Daten darauf hin, dass VenR von Patienten in der CIT-Population gut vertragen wird. Das Sicherheitsprofil ist insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Es traten im Verlauf der Studie keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu BR auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung mit VenR in der CIT-Population schließen lassen. So zeigten die Überlebenszeitanalysen für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die hier gezeigten Populationen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigte sich in der CIT-Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VenR. Die unter der Therapie mit VenR beobachteten Neutropenien waren durch die im Studienprotokoll empfohlenen therapeutischen Maßnahmen gut behandelbar und führten nicht zu einer höheren Anzahl von Infektionen im VenR-Arm. Bezüglich der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag die Rate der Neutropenien im VenR-Arm höher als im BR-Arm, aber die Rate an febrilen Neutropenien war unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR.

Alle bislang mit Venetoclax behandelten Patientenpopulationen vertrugen die Therapie mit Venetoclax gut. Auftretende Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar. Höhergradige Nebenwirkungen waren meist Zytopenien, die sich aber im Laufe der Behandlung verbesserten (58, 83, 85, 86).

In der CIT-Population ist bezüglich der SUE auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** zu schließen. Für die weiteren Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit zeigt sich **kein zusätzlicher Schaden**.

Subgruppen

In den Subgruppenauswertungen für die CIT-Population zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen für die eingeschlossen Endpunkte.

Abschließende Bewertung für die CIT-Population

Für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen für die CIT-Population Daten aus einer Subpopulation der MURANO-Studie vor. Die MURANO-Studie ist eine RCT der Evidenzstufe Ib, die sich direkt gegen die ZVT Bendamustin in Kombination mit Rituximab vergleicht. Für die Ergebnisse dieser Teilpopulation werden Aussagen abgeleitet, die jeweils als Hinweis gewertet werden (57).

Für die Mortalität ist ein Vorteil für die Behandlung mit VenR belegt. Dieser Vorteil resultiert aus dem statistisch signifikanten Vorteil des p-Werts aus dem stratifizierten Log-Rank-Test für VenR im Vergleich zu BR im Endpunkt Gesamtüberleben. Laut Studien-SAP handelt es sich beim Log-Rank-Test um den primären statistischen Test zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Therapieeffektes. Dieser Vorteil im Gesamtüberleben stellt eine deutliche

Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar. Für das Gesamtüberleben ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Behandlung mit VenR belegt.

Weitere Vorteile für eine Behandlung mit VenR ergeben sich aus den Ergebnissen zur Morbidität. Hier bestehen für die Endpunkte PFS, ORR, DOR, CR-Rate, MRD-Rate im Blut und Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR. Die Vorteile von VenR bei diesen Endpunkten stellen eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar, weshalb der Zusatznutzen für diese Endpunkte jeweils als erheblich einzustufen ist.

Von besonderer Bedeutung bei der Anti-CLL-Behandlung ist ein tiefes Ansprechen, welches bei einer kompletten Remission und insbesondere bei Erzielen von MRD-Negativität vorliegt.

Bei Erreichen einer kompletten Remission kann dieses tiefe Ansprechen für den Patienten zu einer Symptomlinderung und damit zu einem gesteigerten Wohlbefinden führen (87). Zu einem spürbar gesteigerten Wohlbefinden tragen beim Ansprechen auf eine Therapie die verminderte Tumormasse und das damit verbundene Abschwollen von Lymphknoten bei. Weiter beeinflusst ein tiefes Ansprechen den klinischen Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung positiv, indem die Gefahr von Resistenzbildung verringert und der durch Neutropenien bedingten Infektionsanfälligkeit sowie der durch Anämien bedingten Fatigue entgegengewirkt wird.

In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass das Erreichen einer CR zu einer längeren Ansprechzeit und einem längeren Gesamtüberleben führt (34, 88). Neue Evidenz lässt jedoch darauf schließen, dass Patienten mit einer PR und einer negativen MRD ein besseres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit einer CR und positiver MRD (26). Zudem deuten jüngste Veröffentlichungen darauf hin, dass die Krankheitskontrolle bei Patienten mit R/R-CLL, die eine MRD-Negativität mit einer CIT erreichen, andauert (39, 89). Die MRD-Raten, die in der CIT-Population erreicht wurden, liegen weit höher als bisher bei R/R-CLL erreicht (90, 91).

Ein vergleichbar tiefes Ansprechen mit einer kompletten Remission sowie MRD-Negativität konnte bisher nur durch sehr intensive Therapien mit Chemo-Immunkombinationen erreicht werden. Bei vorbehandelten Patienten mit CLL konnte mit der Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron mit oder ohne Rituximab hingegen nur bei 19 % bzw. 12 % der Patienten MRD-Negativität erzielt werden (92). Je nach Arzneistoffkombination sind Chemo-Immuntherapien aber für Patienten mit Komorbiditäten oft nicht geeignet (93). Mit den seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit Ibrutinib in der Monotherapie oder der Kombination aus Idelalisib und Rituximab werden in der Regel auch nur partielle Remissionen erreicht – komplette Remissionen sind sehr selten (72, 94-96). In der Studie RESONATE-17 (NCT01744691) erzielten 64 % der Patienten eine partielle Remission nach Ibrutinib-Monotherapie, aber keine komplette Remission (97). Unter Ibrutinib in Kombination mit BR erreichten gemäß IRC-Erhebung 13 % der Patienten eine MRD-Negativität (91). Bislang besteht die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung der CLL nur durch eine allogene Stammzelltransplantation (4).

Die erwähnten weiteren positiven Auswirkungen eines tiefen Ansprechens sind für den Patienten schon zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung in Form einer Symptomlinderung spürbar. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen zur Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen wider. Bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen wurde, wie im IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen vorgeschlagen, nach der Prüfung der relevanten Bedingungen eine Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % durchgeführt. Dadurch ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen für die CIT-Population mit B-Symptomatik zu Baseline.

Das Sicherheitsprofil von VenR ist insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Es traten im Verlauf der Studie keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu BR auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung mit VenR in der CIT-Population schließen lassen. Die unter der Therapie mit VenR beobachteten Neutropenien waren durch die im Studienprotokoll empfohlenen therapeutischen Maßnahmen gut behandelbar und führten nicht zu einer höheren Anzahl von Infektionen im VenR-Arm. Bezüglich der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag die Rate der Neutropenien im VenR-Arm höher als im BR-Arm, aber die Rate an febrilen Neutropenien war unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR. Der bei den SUE gezeigte Vorteil zugunsten von VenR bedeutet für den Patienten eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird für die CIT-Population ein beträchtlicher Zusatznutzen für Venetoclax in Kombination mit Rituximab gesehen.

Die Daten für die CIT-Population zeigen, dass VenR gegenüber der ZVT

- eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und
- ein tiefes und andauerndes Ansprechen bewirkt,
- zu einer Verbesserung der Symptomatik sowie
- zu einer deutlichen Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie führt
- und verträglich ist.

Vor der Verfügbarkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gab es keine Therapie, die sehr gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer eine tiefe und lang anhaltende Wirksamkeit gezeigt hat. Die Möglichkeit, ein zielgerichtetes, chemotherapiefreies Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Zusammenfassend ist für Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei vorbehandelten Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist, (CIT-Population) **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Beschreibung des Zusatznutzens für die Hochrisiko-Population

Für die Hochrisiko-Population (VenR-Arm: N=116; BR-Arm: N=119) wird der Zusatznutzen auf Basis von Daten anhand der entsprechenden Patienten aus der Gesamtpopulation der MURANO-Studie (VenR-Arm: N=194; BR-Arm: N=195) abgeleitet. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf Analysen des DCO vom 8. Mai 2018. Die Patienten zeigten im Median eine Dauer des Follow-up von 35,9 Monaten (VenR) bzw. 35,7 Monaten (BR) in der Hochrisiko-Population.

Für die Hochrisiko-Population liegt ein aktiver Vergleich gegenüber BR aus einer RCT vor. Da die MURANO-Studie für die Hochrisiko-Population keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA vergebenen ZVT ermöglicht, wird bezüglich des Ausmaßes von einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgegangen und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden Endpunkt wird als Anhaltspunkt eingestuft.

Mortalität

Für die Bewertung der Nutzendimension Mortalität wird der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen.

Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Gesamtüberleben (OS)

In der MURANO-Studie waren in der Hochrisiko-Population im VenR-Arm 14,7 % der Patienten und im BR-Arm 23,5 % der Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde weder im VenR-Arm noch im BR-Arm erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten einer Therapie mit VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,29; 0,98]; 0,0409). Das Risiko zu versterben ist bei einer Therapie mit VenR um 47 % reduziert.

Das Gesamtüberleben ist ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt, der sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA als solcher anerkannt ist (57, 84). Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zeigen für VenR ein stark reduziertes Risiko zu versterben; dies resultiert in einer moderaten Verlängerung des Überlebens und bedeutet eine deutliche Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für die Nutzendimension Mortalität lässt sich daher für die Hochrisiko-Population **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Für die Bewertung der Nutzendimension Morbidität wurden im Dossier zusammenfassend patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die ein Ansprechen auf die Therapie, die Progression der Erkrankung sowie die Symptomausprägung des Patienten betrachten.

Tiefes und andauerndes Ansprechen und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Zeit bis zur nächsten Folgetherapie

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im VenR-Arm hatten 32,8 % der Patienten eine Progression, im BR-Arm 75,6 % der Patienten. In der Hochrisiko-Population wurde das mediane PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung im VenR-Arm noch nicht erreicht, im BR-Arm lag es bei 15,5 Monaten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung zugunsten einer Therapie mit VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,18 [0,12; 0,28]; < 0,0001). Das Risiko einer Progression war im VenR-Arm um 82 % vermindert. Die Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Therapien trennen sich zugunsten einer Therapie mit VenR deutlich voneinander; diese Trennung der Kurven wird über den ganzen Zeitraum hinweg aufrechterhalten.

Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen dem PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt OS, was die Patientenrelevanz des PFS unterstreicht (10). Gemäß der EMA ist das PFS Indikator für die Tumorstadiumsrate und dadurch ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt (11). Die Ergebnisse für PFS zeigen ein stark vermindertes Risiko für eine Progression oder Tod. Zusätzlich wird dieser Vorteil über einen langen Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Dies stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für das progressionsfreie Überleben lässt sich daher für die Hochrisiko-Population **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Gesamtansprechrates (ORR), Ansprechdauer (DOR), Komplette Remissionsrate (CR-Rate), Partielle Remissionsrate (PR-Rate)

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 89,7 % der Patienten ein Ansprechen (CR, CRi, PR oder nPR) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 57,1 % der Patienten. Das RR für die Gesamtansprechrates lag bei 1,57 ([95 %-KI]; p-Wert: [1,33; 1,85]; < 0,0001) und war statistisch signifikant zugunsten von VenR.

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 25,0 % der Patienten ein komplettes Ansprechen (CR oder CRi) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 5,0 % der Patienten. Das RR für die CR-Rate lag bei 4,96 ([95 %-KI]; p-Wert: [2,14; 11,50]; 0,0002); dieses Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten von VenR. Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 64,7 % der Patienten ein partielles Ansprechen (PR oder nPR) gemäß Prüfarzt-Bewertung, im BR-Arm 52,1 % der Patienten. Das RR für die PR-Rate lag bei 1,24; es zeigte

sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ([95 %-KI]; p-Wert: [1,00; 1,54]; 0,0529).

In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund im VenR-Arm noch nicht erreicht, im BR-Arm lag sie bei 16,6 Monaten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für DOR zugunsten einer Therapie mit VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [0,08; 0,26]; < 0,0001). Das Risiko einer Progression nach Therapieansprechen war im VenR-Arm um 86 % vermindert.

ORR, DOR, CR-Rate, PR-Rate (gemäß international anerkannten iwCLL-Kriterien der NCI-WG) ermöglichen Aussagen über das Erreichen einer möglichst tiefen und andauernden Remission. Die andauernde Remission bedeutet für die Patienten eine längere krankheitsfreie Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit. Die Ergebnisse für ORR und CR zeigen einen deutlichen Vorteil beim Ansprechen auf eine Therapie mit VenR. Die Nachhaltigkeit dieses Vorteils spiegelt sich in den Ergebnissen zur DOR wider: unter einer Therapie mit VenR konnte im Gegensatz zum BR-Arm die mediane Zeit bis zu Progression/Rezidiv oder Tod noch nicht erreicht werden, was darauf hin deutet, dass die mediane Zeit für VenR deutlich länger ausfallen wird. Zusätzlich zeigt sich dieser bisher nicht erreichte Therapieerfolg konsistent über die präsentierten Populationen hinweg. Insgesamt stellt dieser Vorteil eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für ORR, CR, PR und DOR lässt sich daher für die Hochrisiko-Population **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut

Im VenR-Arm zeigten in der Hochrisiko-Population 80,2 % der Patienten eine nicht nachweisbare MRD im Blut, im BR-Arm 20,2 % der Patienten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die MRD-Rate im Blut zugunsten einer Therapie mit VenR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 3,98 [2,75; 5,75]; < 0,0001).

Der für VenR gezeigte hohe Anteil an Patienten mit einer MRD-negativen Remission wurde bislang in dieser Patientenpopulation noch nie erreicht. Die MRD-Negativität konnte in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker, der mit einer signifikanten Verbesserung von PFS und sogar OS korrelierte, identifiziert werden (22, 30-39). Patienten, die diese MRD-Negativität erreichen, können mit einer langfristigen Krankheitsfreiheit rechnen. Dies stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und man kann in diesem Fall von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens sprechen.

Für die MRD-Rate lässt sich daher für die Hochrisiko-Population **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Im VenR-Arm hatten 29,3 % der Patienten ein Ereignis, im BR-Arm waren es 63,0 % der Patienten. In der Hochrisiko-Population wurde die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lediglich im BR-Arm erreicht, sie betrug 22,3 Monate. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung zugunsten einer Therapie mit VenR (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,22 [0,14; 0,35]; < 0,0001) war. Das Risiko für eine nächste Anti-CLL Behandlung war im VenR-Arm um 78 % vermindert.

Der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung zeigt für die Hochrisiko-Population eine messbare Verzögerung der nächsten Therapielinie. Die Notwendigkeit einer neu einsetzenden Therapie wird verringert und die damit einhergehenden Nebenwirkungen reduziert, je länger der Zeitraum bis zur nächsten Therapie ist. Mit jeder weiteren Therapielinie sind vorangegangene Therapien, bekannte Nebenwirkungen von Vortherapien, eventuelle Resistenzen sowie der aktuelle Allgemeinzustand des Patienten (Alter, Komorbiditäten) bei der Therapiewahl zu berücksichtigen, wodurch in höheren Therapielinien eingeschränkte Optionen zur Verfügung stehen (4). Die Größenordnung dieses Vorteils lässt sich aus den Daten der Gesamtpopulation abschätzen, da hier für beide Behandlungsarme der Median vorliegt: 45,7 Monate im VenR-Arm vs. 23,9 Monate im BR-Arm. Dies demonstriert einen deutlichen Vorteil für die Therapie mit VenR. Dieser Vorteil für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und man kann in diesem Fall von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens sprechen.

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lässt sich daher für die Hochrisiko-Population **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten und der starken Verzerrung der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS fließen dessen Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.

Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Die Zeit bis zum Wiederauftreten (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,29; 1,21]; 0,1455) zeigte einen numerischen Vorteil für VenR, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Die Zeit bis zum ersten Auftreten zeigte zwischen den beiden Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In der grafischen Darstellung (Abbildung 119) für den Prozentsatz der Patienten mit B-Symptomen über alle Erhebungszeitpunkte zeigt sich insbesondere im VenR-Arm ein schneller Rückgang der B-Symptome innerhalb von wenigen Wochen.

Bezüglich der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen besteht für VenR weder ein Vorteil noch ein Nachteil in der Hochrisiko-Population; folglich wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen lässt sich für die Hochrisiko-Population **kein Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten und der starken Verzerrung der Ergebnisse für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 fließen dessen Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.

Verträglichkeit

Die Analyse der Effektmaße aus der Überlebenszeitanalyse adressiert die unterschiedlichen Behandlungsdauern und die damit einhergehenden unterschiedlichen Beobachtungsdauern und dadurch das zeitlich unterschiedliche Auftreten von UE in den Behandlungsgruppen. Für die Beurteilung der Verträglichkeit werden daher nur die HR mit dazugehörigem KI und p-Wert berücksichtigt. Die häufigsten UE (PT) pro UE-Kategorie (Abschnitt 4.3.1.3.1.10) werden für jeden Studienarm rein deskriptiv aufgeführt, um einen Eindruck des Nebenwirkungsprofils der beiden Therapien zu vermitteln.

Bei 53,4 % der Patienten traten im VenR-Arm SUE auf, im BR-Arm bei 45,5 % der Patienten. Das HR für SUE lag in der Hochrisiko-Population bei 0,80 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,53; 1,20]; 0,2729); es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die dabei am häufigsten aufgetretenen SUE im VenR-Arm waren Pneumonie (9,5 %), Febrile Neutropenie (4,3 %) und Tumorlysesyndrom (3,4 %). Im BR-Arm traten Febrile Neutropenie (8,0 %), Pneumonie (8,0 %) und Fieber (6,3 %) als häufigste SUE auf.

Bei 86,2 % der Patienten traten im VenR-Arm UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf, im BR-Arm bei 75,9 % der Patienten. Das HR für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der Hochrisiko-Population bei 1,14 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,85; 1,54]; 0,3673); es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die häufigsten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 im VenR-Arm waren Neutropenie (62,1 %), Anämie (10,3 %) und Thrombozytopenie (6,9 %). Diese waren in der Regel mit den im Studienprotokoll für den VenR-Arm definierten Maßnahmen zum Umgang mit hämatologischen Toxizitäten gut kontrollierbar. Im BR-Arm traten Neutropenie (40,2 %), Anämie (13,4 %) und Febrile Neutropenie (9,8 %) als häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf.

Bei 20,7 % der Patienten traten im VenR-Arm UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf, im BR-Arm bei 9,8 % der Patienten. Das HR für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lag in der Hochrisiko-Population bei 1,12 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,51; 2,50]; 0,7733); es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die häufigsten UE (PT) im VenR-Arm, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren Neutropenie (3,4 %), Thrombozytopenie (2,6 %) und Autoimmunhämolytische Anämie (1,7 %). Im BR-Arm traten Neutropenie (2,7 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (2,7 %) und Febrile Neutropenie (1,8 %) als häufigste UE (PT), die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf.

Bei keinem der Patienten trat im VenR-Arm das UESI Erhöhte ALT/AST auf, im BR-Arm bei 1,8 % der Patienten. Für das UESI Erhöhte ALT/AST war für die Hochrisiko-Population kein HR berechenbar, da im VenR-Arm bei keinem Patienten ein Ereignis auftrat, im BR-Arm waren bei zwei Patienten Ereignisse zu beobachten. Betrachtet man stellvertretend das RR (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,01; 3,98]; 0,2868), ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu sehen.

Bei 3,4 % der Patienten trat im VenR-Arm das UESI Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 1,8 % der Patienten. Das HR für das UESI Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) lag in der Hochrisiko-Population bei 1,96 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,36; 10,71]; 0,4270); es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Bei 3,4 % der Patienten trat im VenR-Arm das UESI Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) auf, im BR-Arm bei 11,6 % der Patienten. Das HR für das UESI Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) lag in der Hochrisiko-Population bei 0,28 ([95 %-KI]; p-Wert: [0,09; 0,87]; 0,0172); es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von VenR.

Insgesamt weisen die Daten darauf hin, dass VenR von Patienten in der Hochrisiko-Population gut vertragen wird. Das Sicherheitsprofil ist insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Es traten im Verlauf der Studie keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu BR auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung mit VenR in der Hochrisiko-Population schließen lassen. So zeigten die Überlebenszeitanalysen für SUE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die hier gezeigten Populationen. Die unter der Therapie mit VenR beobachteten Neutropenien waren durch die im Studienprotokoll empfohlenen therapeutischen Maßnahmen gut behandelbar und führten nicht zu einer höheren Anzahl von Infektionen im VenR-Arm. Bezüglich der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag die Rate der Neutropenien im VenR-Arm höher als im BR-Arm, aber die Rate an febrilen Neutropenien war unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR.

Alle bislang mit Venetoclax behandelten Patientenpopulationen vertrugen die Therapie mit Venetoclax gut. Auftretende Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar. Höhergradige

Nebenwirkungen waren meist Zytopenien, die sich aber im Laufe der Behandlung verbesserten (58, 83, 85, 86).

In der Hochrisiko-Population ist bezüglich der Verträglichkeit auf **keinen zusätzlichen Schaden** zu schließen.

Subgruppen

In den Subgruppenauswertungen für die Hochrisiko-Population zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen für die eingeschlossen Endpunkte.

Überblick über klinische Studien mit Ibrutinib in der Hochrisiko-Population

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von VenR in der Hochrisiko-Population liegt eine RCT vor. In der MURANO-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von VenR gegenüber einer Therapie mit BR verglichen.

Für die Hochrisiko-Population wurde vom G-BA Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder BSC als ZVT vergeben. Für die Hochrisiko-Population konnte anhand der MURANO-Studie kein direkter Vergleich gegenüber den bestimmten ZVT präsentiert werden. Daher wurde ergänzend der Vergleich von VenR gegenüber BR im Dossier in der Hochrisiko-Population dargestellt. Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien stellt BSC ausschließlich für sogenannte „no go“-Patienten, also Patienten die aufgrund von schweren Komorbiditäten für keine aktive Therapie mehr in Frage kommen, eine Therapieoption dar (4). Von nationalen und internationalen Leitlinien wird als Zweitlinientherapie an erster Stelle die Therapie mit Ibrutinib genannt (4, 47, 98)

Um eine Einordnung der verfügbaren Evidenz zu VenR für die Hochrisiko-Population gegenüber Ibrutinib zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse zu VenR aus der MURANO-Studie mit denen unter Therapie mit Ibrutinib verglichen.

Für diesen Vergleich wurde nach Studien gesucht, in denen Ibrutinib als Monotherapie eingesetzt wurde und eine Population untersucht wurde, die der Hochrisiko-Population der MURANO-Studie hinreichend ähnelt (Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet). Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche, eine Suche in Studienregistern und eine Suche auf der G-BA Website durchgeführt (99).

Insgesamt wurden sechs Studien identifiziert die einen Vergleich von VenR mit Ibrutinib in der Hochrisiko-Population ermöglichen (siehe Tabelle 4-287). Innerhalb der Studien waren teilweise mehrere Patientenpopulationen für den Vergleich relevant. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Homogenität der zu vergleichenden Studienpopulationen und der Operationalisierung der Endpunkte werden die Ergebnisse der Studien lediglich deskriptiv gegenübergestellt.

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

Tabelle 4-287: Ergebnisse zur Wirksamkeit klinischer Studien mit Ibrutinib als Monotherapie in Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CLL/SLL

Studie Definition der Population	N (CLL/SLL)	Quelle Beobachtungsdauer	OS Median (Mo) bzw. Rate (%)	PFS^d Median (Mo) bzw. Rate (%)	ORR^f n (%)	CR/CRi^h n (%)
GO28667 (MURANO)						
Hochrisiko-Population	116 (116/0)	Vorliegendes Modul 4A, 2018 36,1 Mo	Median n. e. 12-Mo: 93,0 % 24-Mo: 88,5 %	Median n. e. 12-Mo: 89,5 % 24-Mo: 78,8 %	104 (89,7)	29 (25,0)
PCYC-1112-CA (RESONATE)						
Refraktär auf mindestens zwei Vortherapien	34 (32/2)	Modul 4A, 2016 (100) 18,3 Mo	Median n. e. 12-Mo: 97,1 %	Median n. e.	13 (38,2)	k. A.
del(17p)	63 (58/5)	Modul 4A, 2016 (100) 18,3 Mo	Median n. e. 12-Mo: 86,8 %	Median n. e.	31 (49,2)	k. A.
		Brown, 2018 (101) 19 Mo ^a	Median k. A. 18-Mo: 83 %	Median n. e. 12-Mo: 79 % 18-Mo: 71 %	56 (88,9) ^g	k. A.
TP53mut	79 (k. A.)	Brown, 2018 (101) 19 Mo	k. A.	Median n. e. 12-Mo: 77 % 18-Mo: 66 %	72 (91,1) ^g	k. A.
PCYC-1117-CA (RESONATE-17)						
del(17p)	144 (137/7)	O'Brien, 2016 (97) 27,6 Mo	Median n. e. 24-Mo: 75 %	Median n. e. 24-Mo: 63 %	120 (83,3) ^g	12 (8,3)
		Clinicaltrials/ EU-CTR (102, 103) 33,3 Mo	k. A.	k. A.	112 (77,8) ^g	k. A.

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

Studie Definition der Population	N (CLL/SLL)	Quelle Beobachtungsdauer	OS Median (Mo) bzw. Rate (%)	PFS ^d Median (Mo) bzw. Rate (%)	ORR ^f n (%)	CR/CR ^h n (%)
CLL3002						
del(17p)	26 (k. A.)	Huang, 2018 (104) 16,4 Mo	k. A.	Median k. A. 18-Mo ^e : 69,2 %	k. A.	k. A.
Refraktär auf Purinanalogs-basierte Therapie	57 (k. A.)	Huang, 2018 (104) 16,4 Mo	k. A.	Median k. A. 18-Mo ^e : 73,7 %	k. A.	k. A.
NCT01500733						
del(17p) und/oder TP53mut	15 (15/0)	Farooqui, 2015 (105) 26 Mo	Median k. A. Median k. A. 24-Mo: 74 %	Median k. A. 24-Mo: 80 %	13 (86,7) ^{g, i}	1 (7)
Compassionate Use Programm der PALG						
del(17p)	30 (30/0)	Iskierka-Jazdzewska, 2017 (106) 9,5 Mo	Median n. e. 12-Mo: ~66 % ^c	k. A.	k. A.	k. A.
PCYC-1102-CA						
Refraktär auf mindestens zwei Vortherapien	24 (22/2)	Modul 4A, 2016 (100) 22,1 Mo	Median n. e. 24-Mo: n. e.	Median k. A. 24-Mo: n. e.	19 (79,2)	k. A.
del(17p)	23 (k. A.)	Coutre, 2017 (107) 22 Mo ^b	Median n. e. 30-Mo: 81,3 %	Median: 32,4 30-Mo: 59,6 %	k. A.	k. A.
Die hier berichteten Ergebnisse bilden jeweils den aktuellsten verfügbaren Datenschnitt der Studien ab, so dass Daten aus Modul 4 aus einem älteren Verfahren (108), sowie die Publikation von Byrd et al. 2014 zur Studie PCYC-1112-CA (72) nicht herangezogen wurden. Beobachtungsdauern beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die Gesamtpopulation der publizierten Daten.						
a: Beobachtungsdauer bezieht sich auf Sicherheitsendpunkte. Der Datenschnitt stimmt mit dem Datenschnitt der Ergebnisse in Modul 4A überein (Beobachtungsdauer: 18,3 Monate).						
b: Beobachtungsdauer bezieht sich auf die Population der Patienten mit R/R-CLL. Die Beobachtungsdauer der Gesamtpopulation lag bei 44 Monaten.						
c: Die 12-Monats-Überlebensrate wurde anhand der Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben auf ca. 66 % geschätzt.						
d: Aus der Beschreibung der Ergebnisse der Studie NCT01500733 und PCYC-1112-CA ist nicht ersichtlich, ob es sich um eine Ergebnisauswertung gemäß IRC oder Prüfarzt handelt. Für alle anderen Studien stellen die hier dargestellten Ergebnisse, die Ergebnisse zum PFS beurteilt durch den Prüfarzt dar.						

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

Studie Definition der Population	N (CLL/SLL)	Quelle Beobachtungsdauer	OS Median (Mo) bzw. Rate (%)	PFS ^d Median (Mo) bzw. Rate (%)	ORR ^f n (%)	CR/CRi ^h n (%)
<p>e: Für die hier dargestellte PFS-Rate wurde kein zeitlicher Bezug angegeben. Es wird angenommen, dass sich diese auf den 18-Monats-Zeitraum bezieht.</p> <p>f: Beurteilt gemäß iwCLL 2008-Kriterien; definiert als CR, CRi, nPR, PR mit oder ohne PR-L. Ergebnisse beruhen auf der Beurteilung der Kriterien durch ein IRC (PCYC-1112-CA (Modul 4A)) oder den Prüfarzt (MURANO, PCYC-1112-CA (Brown, 2018), RESONATE-17 und PCYC-1102-CA (Coutre, 2017)). Aus der Beschreibung der Ergebnisse der weiteren Studien bzw. Quelldokumente ist nicht ersichtlich, ob es sich um eine Ergebnisauswertung gemäß IRC oder Prüfarzt handelt. In den Publikationen zur Studie RESONATE-17 (O'Brien, 2016) und NCT01500733 (Farooqui, 2015) wird explizit angegeben, dass die ORR als bestes Ansprechen während der Studie definiert war. In allen weiteren Studien bzw. Quelldokumenten werden keine genauen Angaben gemacht; es wird jedoch vermutet, dass diese genauso operationalisiert war.</p> <p>g: In der MURANO-Studie und in Modul 4 zur Studie RESONATE und PCYC-1102-CA wurde das Vorliegen einer Lymphozytose nicht als partielle Remission gewertet; in allen weiteren Studien ging dies jedoch auch in die Auswertung des ORR mit ein (mit PR-L).</p> <p>h: Beurteilt gemäß iwCLL 2008-Kriterien durch den Prüfarzt, definiert als CR und CRi. Aus den Angaben zur Studie NCT01500733 wird nicht ersichtlich ob es sich um eine Ergebnisauswertung gemäß IRC oder Prüfarzt handelt und ob die hier gemachten Angaben zur CR auch CRi umfassen.</p> <p>i: Angaben zum ORR beziehen sich auf Woche 24.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; del(17p): 17p-Deletion; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; iwCLL: international Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; k. A.: keine Angaben für die relevante Population; Mo: Monate; nPR: noduläre partielle Remission; N: Anzahl ausgewerteter Patienten in der betrachteten Population, n: Anzahl an Patienten mit Ereignis, n. e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PALG: Polish Adult Leukaemia Group; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; PR-L: partielle Remission mit Lymphozytose; R/R-CLL: rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen</p> <p>Quellen: (97, 100-107)</p>						

Das mediane Gesamtüberleben war in keiner der Studien erreicht. Insgesamt weisen die Ergebnisse zu den Überlebensraten aber darauf hin, dass eine Therapie mit VenR tendenziell höhere Überlebensraten liefert als eine Therapie mit Ibrutinib, insbesondere zu späteren Beobachtungszeitpunkten. Auch bei der Betrachtung des PFS zeigen die Ergebnisse einen leichten Vorteil für VenR gegenüber Ibrutinib. Die hier dargestellten Ergebnisse stellen die Ergebnisse beurteilt durch den Prüfarzt dar. Ein Vergleich der Ergebnisse zum PFS beurteilt durch ein IRC ist nicht möglich, da die identifizierten Studien lediglich Ergebnisse zu PFS nach Einschätzung des Prüfarztes berichten bzw. die Operationalisierung unklar ist. Unter Therapie mit VenR wurden im Vergleich zu Ibrutinib zudem tendenziell höhere Gesamtansprechraten erreicht. Im Vergleich zur MURANO-Studie wurden in den meisten Studien mit Ibrutinib Patienten mit partieller Remission trotz Vorliegen einer Lymphozytose in der Gesamtansprechraten berücksichtigt (partielle Remission mit Lymphozytose). Trotz der strengeren Operationalisierung in der MURANO-Studie liegen die Gesamtansprechraten unter Therapie mit VenR höher als unter Therapie mit Ibrutinib. Ergebnisse zur Rate an Patienten mit CR wurden für zu wenige Studien mit Ibrutinib berichtet um Vergleiche mit VenR machen zu können. Ergebnisse zu UE werden aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht dargestellt, da eine hinreichende Vergleichbarkeit durch Ereigniszeitanalysen nicht möglich ist. Insgesamt scheint die Häufigkeit des Auftretens von UE unter VenR und Ibrutinib vergleichbar, wobei die häufig vorkommenden UE unter Therapie mit VenR in der Regel hämatologischer Natur sind (58, 100).

Abschließende Bewertung für die Hochrisiko-Population

Für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen für die Hochrisiko-Population Daten aus einer Subpopulation der MURANO-Studie vor. Die MURANO-Studie ist eine RCT der Evidenzstufe Ib, die sich gegen Bendamustin in Kombination mit Rituximab vergleicht. Dies entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch liegt für die Hochrisiko-Population ein aktiver Vergleich vor, der zur Beurteilung des Zusatznutzens als beste verfügbare Evidenz herangezogen wird. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorliegt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Endpunkte mit einem Vorteil für die Therapie mit VenR als nicht quantifizierbar eingestuft und die Aussagesicherheit für jeden Endpunkt als Anhaltspunkt eingeschätzt. Zusätzlich wurden für die Hochrisiko-Population die Ergebnisse von VenR aus der MURANO-Studie den Daten aus Studien mit der ZVT Ibrutinib gegenübergestellt.

Für die Mortalität ist ein Vorteil für die Behandlung mit VenR belegt. Dieser Vorteil resultiert aus dem statistisch signifikanten Vorteil für VenR im Vergleich zu BR im Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Vorteil im Gesamtüberleben stellt eine deutliche Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar.

Weitere Vorteile für eine Behandlung mit VenR ergeben sich aus den Ergebnissen zur Morbidität. Hier bestehen für die Endpunkte PFS, ORR, DOR, CR-Rate, MRD-Rate im Blut und Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten

von VenR. Die Vorteile von VenR bei diesen Endpunkten stellen eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar.

Von besonderer Bedeutung bei der Anti-CLL-Behandlung ist ein tiefes Ansprechen, welches bei einer kompletten Remission und insbesondere bei Erzielen von MRD-Negativität vorliegt.

Bei Erreichen einer kompletten Remission kann dieses tiefe Ansprechen für den Patienten zu einer Symptomlinderung und damit zu einem gesteigerten Wohlbefinden führen (87). Zu einem spürbar gesteigerten Wohlbefinden tragen beim Ansprechen auf eine Therapie die verminderte Tumorlast und das damit verbundene Abschwollen von Lymphknoten bei. Weiter beeinflusst ein tiefes Ansprechen den klinischen Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung positiv, indem die Gefahr von Resistenzbildung verringert und der durch Neutropenien bedingten Infektionsanfälligkeit sowie der durch Anämien bedingten Fatigue entgegengewirkt wird.

In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass das Erreichen einer CR zu einer längeren Ansprechzeit und einem längeren Gesamtüberleben führt (34, 88). Neue Evidenz lässt jedoch darauf schließen, dass Patienten mit einer PR und einer negativen MRD ein besseres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit einer CR und positiver MRD (26). Zudem deuten jüngste Veröffentlichungen darauf hin, dass die Krankheitskontrolle bei Patienten mit R/R-CLL, die eine MRD-Negativität mit einer CIT erreichen, andauert (97). Die MRD-Raten, die in der Hochrisiko-Population erreicht wurden, liegen weit höher als bisher bei R/R-CLL erreicht (90, 91).

Ein vergleichbar tiefes Ansprechen mit einer kompletten Remission sowie MRD-Negativität konnte bisher nur durch sehr intensive Therapien mit Chemo-Immunkombinationen erreicht werden. Bei vorbehandelten Patienten mit CLL konnte mit der Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron mit oder ohne Rituximab hingegen nur bei 19 % bzw. 12 % der Patienten MRD-Negativität erzielt werden (92). Je nach Arzneistoffkombination sind Chemo-Immuntherapien aber für Patienten mit Komorbiditäten oft nicht geeignet (93). Mit den seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit Ibrutinib in der Monotherapie oder der Kombination aus Idelalisib und Rituximab werden in der Regel auch nur partielle Remissionen erreicht – komplette Remissionen sind sehr selten (72, 94-96). In der Studie RESONATE-17 (NCT01744691) erzielten 64 % der Patienten eine partielle Remission nach Ibrutinib-Monotherapie, aber keine komplette Remission (97). Unter Ibrutinib in Kombination mit BR erreichten gemäß IRC-Erhebung 13 % der Patienten eine MRD-Negativität (91). Bislang besteht die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung der CLL nur durch eine allogene Stammzelltransplantation (4).

Das Sicherheitsprofil von VenR ist insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Es traten im Verlauf der Studie keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu BR auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung mit VenR in der CIT-Population schließen lassen. Die unter der Therapie mit VenR beobachteten Neutropenien waren durch die im Studienprotokoll empfohlenen therapeutischen Maßnahmen gut behandelbar und führten nicht zu einer höheren Anzahl von Infektionen im VenR-Arm. Bezüglich der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag die Rate der Neutropenien im VenR-Arm höher

als im BR-Arm, aber die Rate an febrilen Neutropenien war unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR.

Bei der Gegenüberstellung der Daten von VenR und Ibrutinib scheinen die Ergebnisse zu den Überlebensraten und Gesamtansprechraten darauf hinzudeuten, dass eine Therapie mit VenR tendenziell höhere Überlebens- und Gesamtansprechraten liefert als eine Therapie mit Ibrutinib. Auch bei der Betrachtung des PFS zeigen die Ergebnisse einen leichten Vorteil für VenR gegenüber Ibrutinib. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in der MURANO-Studie und den Studien mit Ibrutinib konnten Ergebnisse für UE nicht adäquat miteinander verglichen werden. Insgesamt scheint die Häufigkeit des Auftretens von UE unter VenR und Ibrutinib vergleichbar, wobei die häufig vorkommenden UE unter Therapie mit VenR in der Regel hämatologischer Natur sind (58, 100).

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird für die Hochrisiko-Population ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Venetoclax in Kombination mit Rituximab gesehen.

Die Daten für die Hochrisiko-Population zeigen, dass VenR gegenüber BR eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht, ein tiefes und andauerndes Ansprechen bewirkt, zu einer Verbesserung der Symptomatik sowie zu einer deutlichen Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie führt und verträglich ist.

Die Wirkung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist unabhängig vom TP53-Status. Das bedeutet, dass Hochrisiko-Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab behandelt werden, die gleichen Ansprechraten aufweisen wie solche ohne diese Risikokonstellation. Entsprechend zeigen die dargestellten Studienergebnisse der MURANO-Studie den therapeutischen Erfolg von Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit R/R-CLL konsistent über alle Patientengruppen – auch für Hochrisiko-Patienten.

Vor der Verfügbarkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gab es keine Therapie, die sehr gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer eine tiefe und lang anhaltende Wirksamkeit gezeigt hat. Die Möglichkeit, ein zielgerichtetes, chemotherapiefreies Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Zusammenfassend ist für Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei vorbehandelten Patienten mit CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Hochrisiko-Population), **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abzuleiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-288: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
CIT-Population: Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist.	Beträchtlich (Hinweis)
Hochrisiko-Population: Erwachsene Patienten mit R/R-CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)
CIT: Chemo-Immuntherapie; R/R-CLL: rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; TP53mut: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend. Es wurden keine Daten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²², Molenberghs 2010²³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

²² Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²³ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006²⁴) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁵) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²⁴ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁵ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quelle
GO28667 (MURANO)	Studienprotokoll (48) Interimstudienbericht (9) Statistischer Analyseplan (109) Studienregistereinträge (59-63) Analysen (67, 68, 73, 110-112) Publikation (58)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-170 – Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Therapie der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2017.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 10/2018) - Venetoclax. 2018.
3. Celltrion Healthcare Hungary Kft. (mundipharma). Fachinformation Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 05/2018) - Rituximab. 2018.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf>. [Zugriff am: 15.10.2018]
5. Higgins J, Green S. (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011. Verfügbar unter: www.handbook.cochrane.org. [Zugriff am: 17.10.2018]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A16-60). 2016. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1702/Nutzenbewertung-IQWiG-Ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf>. [Zugriff am: 09.10.2018]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

- Wirkstoff: Venetoclax. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1760/2017-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Venetoclax-2017-01-01-D-266.pdf. [Zugriff am: 09.10.2018]
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
 9. F. Hoffmann-La Roche Ltd. and AbbVie Inc. Primary Clinical Study Report – GO28667 (December 2017). 2017.
 10. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre ME, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol*. 2015;22(3):e148-56.
 11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en-0.pdf. [Zugriff am: 23.10.2018]
 12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
 13. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry. 2007. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM071590.pdf>. [Zugriff am: 23.10.2018]
 14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung. 2013.
 15. Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D. Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint. *Oncologist*. 2010;15(5):492-5.
 16. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2820-2.
 17. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
 18. Shipp MA, Harrington D. P., Brittinger G., al. e. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
 19. Castillo J, Perez K. The role of ofatumumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia resistant to previous therapies. *J Blood Med*. 2010;1:1-8.
 20. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Decitabin. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.10.2018]

22. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, Evans PA, O'Connor SJ, Doughty C, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood*. 2016;128(24):2770-3.
23. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, Bottcher S, Ghia P, Zehnder JL, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2007;21(5):956-64.
24. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, Villamor N, Letestu R, Nomdedeu J, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*. 2016;30(4):929-36.
25. Rawstron AC, Böttcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Kartsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*. 2013;27(1):142-9.
26. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3758-65.
27. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medical products in man. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf. [Zugriff am: 23.10.2018]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Blinatumomab. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab.pdf. [Zugriff am: 09.10.2018]
29. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017;92(9):946-65.
30. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood*. 2014;123(24):3727-32.
31. Montserrat E. Treatment of chronic lymphocytic leukemia: achieving minimal residual disease-negative status as a goal. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2884-5.
32. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
33. Raponi S, Della Starza I, De Propriis MS, Del Giudice I, Mauro FR, Marinelli M, et al. Minimal residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia patients. A comparative analysis of flow cytometry and ASO IgH RQ-PCR. *Br J Haematol*. 2014;166(3):360-8.
34. Shanafelt TD. Predicting clinical outcome in CLL: how and why. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:421-9.

35. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*. 2010;116(14):2438-47.
36. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
37. Farren TW, Giustiniani J, Fanous M, Liu F, Macey MG, Wright F, et al. Minimal residual disease detection with tumor-specific CD160 correlates with event-free survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J*. 2015;5:e273.
38. Böttcher S, Hallek M, Ritgen M, Kneba M. The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):267-88.
39. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2971-9.
40. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-36.
41. EuroQol Research Foundation (EuroQol). How to use EQ-5D. 2018 [27.09.2018]; Verfügbar unter: <https://euroqol.org/>.
42. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res*. 2015;24(12):2895-906.
43. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health*. 2012;15(2):305-11.
44. Teckle P, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B, Gelmon K, et al. Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:203.
45. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV). 2017. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 23.10.2018]
46. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1052-7.
47. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 - März 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 15.10.2018]
48. F. Hoffmann-La Roche Ltd. and AbbVie Inc. Protocol – GO28667 (V9 - 30.03.2018). 2018.

49. Mauro FR, Galieni P, Tedeschi A, Laurenti L, Del Poeta G, Reda G, et al. Factors predicting survival in chronic lymphocytic leukemia patients developing Richter syndrome transformation into Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2017;92(6):529-35.
50. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
51. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res.* 1994;3(5):353-64.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-304 – Venetoclax zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. 2018.
53. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
54. Determann MM, Kollenbaum VE, Henne-Bruns D. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung. *Zentralbl Chir.* 2004;129(1):14-7.
55. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(7):1289-98.
56. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2)-Step 5 (EMA/CHMP/ICH/135/1995). 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r1-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf. [Zugriff
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden – Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 09.10.2018]
58. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107-20.
59. ClinicalTrials.gov. NCT02005471 (GO28667) - Titel: A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2017. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471>. [Zugriff am: 12.09.2018]
60. EU-CTR. 2013-002110-12 (GO28667) - Titel: A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12. [Zugriff am: 13.09.2018]
61. ICTRP. DRKS00006063 (GO28667) - Titel: A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study In Relapsed/Refractory Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia To Evaluate The Benefit Of Gdc-0199 (Abt-199) Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab. 2018. Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063>. [Zugriff am: 13.09.2018]
62. ICTRP. EUCTR2013-002110-12-CZ (GO28667) - Titel: A Multicenter, Phase III, Open-label, Randomized Study in Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia to Evaluate the Benefit of GDC-0199 (ABT-199) Plus Rituximab Compared with Bendamustine Plus Rituximab. 2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ>. [Zugriff am: 13.09.2018]
63. ICTRP. NCT02005471 (GO28667) - Titel: A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471>. [Zugriff am: 13.09.2018]
64. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG). GCLLSG Registry – Status February 2018. Version 2.0. 2018.
65. Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Munz M, et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol*. 2015;33(1):15-22.
66. Janssen-Cilag GmbH. Modul 3A – IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1700/2016-09-22_Modul3A_Ibrutinib.pdf. [Zugriff am: 15.10.2018]
67. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen der Studie GO28667 (Datenschnitt: 08.05.2018) - CIT-Population. 2018.
68. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen der Studie GO28667 (Datenschnitt: 08.05.2018) - Hochrisiko-Population. 2018.
69. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.10.2018]
70. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. Auftrag: GA18-01. IQWiG-Berichte – Nr 638. 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/GA18-01_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen_Arbeitspapier_V1-0.pdf. [Zugriff am: 23.10.2018]
72. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.
73. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen der Studie GO28667 (Datenschnitt: 08.05.2018) - Gesamtpopulation. 2018.

74. Statistisches Bundesamt. Ältere Menschen in Deutschland und der EU. 2016.
75. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-54.
76. Parikh SA, Strati P, Tsang M, West CP, Shanafelt TD. Should IGHV status and FISH testing be performed in all CLL patients at diagnosis? A systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;127(14):1752-60.
77. Ahn IE, Farber CM, Davids MS, Grinblatt DL, Kay NE, Lamanna N, et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2017;1(25):2433-43.
78. Mato A, Nabhan C, Kay NE, Weiss MA, Lamanna N, Kipps TJ, et al. Real-world clinical experience in the Connect((R)) chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. *Br J Haematol*. 2016;175(5):892-903.
79. O'Brien SM, Jaglowski S, Byrd JC, Bannerji R, Blum KA, Fox CP, et al. Prognostic Factors for Complete Response to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):712-6.
80. Tsimberidou AM, Keating MJ. Treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2009;115(13):2824-36.
81. Anderson MA, Deng J, Seymour JF, Tam C, Kim SY, Fein J, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood*. 2016;127(25):3215-24.
82. Pedersen IM, Buhl AM, Klausen P, Geisler CH, Jurlander J. The chimeric anti-CD20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism. *Blood*. 2002;99(4):1314-9.
83. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):230-40.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 16.03.2018). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf. [Zugriff am: 26.09.2018]
85. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1973-80.
86. Davids MS, Gerecitano JF, Potluri J, Cerri E, Kim SY, Steinberg M, et al. Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol*. 2016;34(15s).
87. Eichhorst BF, Busch R, Obwandner T, Kuhn-Hallek I, Herschbach P, Hallek M, et al. Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine plus cyclophosphamide or fludarabine alone for first-line therapy: a study by the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1722-31.
88. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1844-54.

89. Farina L, Carniti C, Dodero A, Vendramin A, Raganato A, Spina F, et al. Qualitative and quantitative polymerase chain reaction monitoring of minimal residual disease in relapsed chronic lymphocytic leukemia: early assessment can predict long-term outcome after reduced intensity allogeneic transplantation. *Haematologica*. 2009;94(5):654-62.
90. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756-65.
91. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):200-11.
92. Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011;152(5):570-8.
93. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172-4.
94. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007.
95. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.
96. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.
97. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1409-18.
98. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v78-v84.
99. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dokumentation der Informationsbeschaffung zur Suche nach Studien mit Ibrutinib. 2018.
100. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ibrutinib (IMBRUVICA®) Zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, Modul 4A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 29.01.2016. 2016. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1339/2015-01-29_Modul4A_Ibrutinib.pdf.
[Zugriff am: 08.10.2018]
101. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018;32(1):83-91.
 102. EU-CTR. 2012-004476-19 - Titel: An Open-label, Single Arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma With 17p Deletion (RESONATE™--17). 2017. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004476-19/results>. [Zugriff am: 23.10.2018]
 103. Clinicaltrials.gov. NCT01744691 - Titel: A Multicenter Phase 2 Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. 2017. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01744691>. [Zugriff am: 23.10.2018]
 104. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med*. 2018;7(4):1043-55.
 105. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):169-76.
 106. Iskierka-Jazdzewska E, Hus M, Giannopoulos K, Madro E, Holojda J, Piotrowska M, et al. Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(10):2485-8.
 107. Coutre SE, Furman RR, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman J, et al. Extended Treatment with Single-Agent Ibrutinib at the 420 mg Dose Leads to Durable Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(5):1149-55.
 108. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ibrutinib (IMBRUVICA®) Zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine ChemoImmuntherapie nicht geeignet sind, Modul 4A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 22.10.2014. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-694/2014-10-22_Modul4A_Ibrutinib.pdf. [Zugriff am: 23.10.2018]
 109. F. Hoffmann-La Roche Ltd. and AbbVie Inc. Statistical Analysis Plan – GO28667 (18.05.2017). 2017.
 110. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kaplan-Meier-Kurven der Analysen der Studie GO28667 (Datenschnitt: 08.05.2018) - Gesamtpopulation. 2018.
 111. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kaplan-Meier-Kurven der Analysen der Studie GO28667 (Datenschnitt: 08.05.2018) - CIT-Population. 2018.
 112. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kaplan-Meier-Kurven der Analysen der Studie GO28667 (Datenschnitt: 08.05.2018) - Hochrisiko-Population. 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁶ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase (Embase Classic+Embase – 1947 to 2018 September 11)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1947 to 2018 September 11
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	111.716
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	41.372
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	67.845
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	17.672
5	CLL*.mp.	24.734
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	136.302
7	exp venetoclax/	1.545
8	venetoclax*.mp.	1.591
9	venclyxto*.mp.	5
10	venclexta*.mp.	47
11	ABT-199*.mp.	936
12	ABT199*.mp.	68
13	GDC-0199*.mp.	146
14	GDC0199*.mp.	1
15	RG7601*.mp.	3
16	RG-7601*.mp.	3
17	1257044-40-8.rn.	1403
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.820
19	6 and 18	865

Datenbankname	Medline (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) – 1946 to September 11, 2018)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1946 to September 11, 2018
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	69.363
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	20.232
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	35.943
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	19.450
5	CLL*.mp.	14.022
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	84.587
7	venetoclax*.mp.	452
8	venclyxto*.mp.	0
9	venclexta*.mp.	10
10	ABT-199*.mp.	241

#	Suchbegriff	Ergebnis
11	ABT199*.mp.	20
12	GDC-0199*.mp.	22
13	GDC0199*.mp.	0
14	RG7601*.mp.	1
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.rn.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	553
18	6 and 17	270

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials – August 2018, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews – 2005 to September 5, 2018, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects – 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment – 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database – 1st Quarter 2016)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	Siehe Datenbankname
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	1.633
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	1.345
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	1.980
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	750
5	CLL*.mp.	1.138
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.394
7	venetoclax*.mp.	114
8	venclxyto*.mp.	0
9	venclxeta*.mp.	1
10	ABT-199*.mp.	24
11	ABT199*.mp.	3
12	GDC-0199*.mp.	8
13	GDC0199*.mp.	1
14	RG7601*.mp.	0
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.mp.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	116
18	6 and 17	58

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.09.2018
Suchstrategie	Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclxyto OR Venclexta [Intervention] AND Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition]
Treffer	47

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	(Venetoclax OR “ABT 199” OR “ABT-199” OR ABT199 OR “GDC 0199” OR “GDC-0199” OR GDC0199 OR RG7601 OR “RG 7601” OR “RG-7601” OR Venclyxto OR Venclexta) AND (“Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “Chronic-Lymphocytic-Leukemia” OR “Chronic Lymphatic Leukemia” OR “Chronic-Lymphatic-Leukemia” OR “Lymphatic Leukemia” OR “Lymphatic-Leukemia” OR “CLL”)
Treffer	14

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	Da in der Recherche im WHO-Register nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt: 1) Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 (252 Einträge für 146 Studien) 2) GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 (69 Einträge für 26 Studien) 3) RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta (20 Einträge für 7 Studien)
Treffer	146 (ohne Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	14.09.2018
	<p>Da in der Recherche bei PharmNet.Bund nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt:</p> <p>1) ?Venetoclax? [Textfelder] OR ?ABT-199? [Textfelder] OR ?ABT199? [Textfelder] OR ?GDC-0199? [Textfelder] OR ?GDC0199? [Textfelder] OR ?RG7601? [Textfelder] OR ?RG-7601? [Textfelder] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Textfelder]</p> <p>(15 Treffer)</p> <p>2) ?Venetoclax? [Product name/code] OR ?ABT-199? [Product name/code] OR ?ABT199? [Product name/code] OR ?GDC-0199? [Product name/code] OR ?GDC0199? [Product name/code] OR ?RG7601? [Product name/code] OR ?RG-7601? [Product name/code] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Product name/code]</p> <p>(14 Treffer)</p> <p>3) ?Venetoclax? [Active substance] OR ?ABT-199? [Active substance] OR ?ABT199? [Active substance] OR ?GDC-0199? [Active substance] OR ?GDC0199? [Active substance] OR ?RG7601? [Active substance] OR ?RG-7601? [Active substance] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Active substance]</p> <p>(13 Treffer)</p>
Suchstrategie	
Treffer	15 (ohne Duplikate)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-289 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –
Ausgeschlossene Volltexte

#	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Anderson, M. A.; Tam, C.; Lew, T. E.; Juneja, S.; Juneja, M.; Westerman, D.; Wall, M.; Lade, S.; Gorelik, A.; Huang, D. C. S.; Seymour, J. F. Roberts, A. W.. 2017. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. <i>Blood</i> , 129(25): 3362-3370	A5 Falscher Studientyp
(2)	Esencay, M. Hamad, B.. 2015. The chronic lymphocytic leukaemia market. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 14(6): 381-382	A5 Falscher Studientyp
(3)	Falchi, L.; Ferrajoli, A.; Jacobs, I. Nava-Parada, P.. 2018. An Evidence-based Review of Anti-CD20 Antibody-containing Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Diffuse Large B-cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 18(8): 508-518.e14	A5 Falscher Studientyp
(4)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Eckert, D.; Mensing, S.; Wong, S. L.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Impact of Venetoclax Exposure on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> , 56(5): 515-523	A5 Falscher Studientyp
(5)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Menon, R. M.; Verdugo, M. E.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Relationship between venetoclax exposure, rituximab coadministration, and progression-free survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Demonstration of synergy. <i>Hematological Oncology</i> , 35(4):679-84	A5 Falscher Studientyp
(6)	Grossmann. 2016. Venetoclax (Venclexta™) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (4)	A5 Falscher Studientyp
(7)	Gulden, J.. 2017. Venetoclax bei chronischer lymphatischer Leukmie. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 40(9)	A2 Falsche Intervention
(8)	Jain, P.; Thompson, P. A.; Keating, M.; Estrov, Z.; Ferrajoli, A.; Jain, N.; Kantarjian, H.; Burger, J. A.; O'Brien, S. Wierda, W. G.. 2017. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. <i>Cancer</i> , 123(12): 2268-2273	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(9)	Jain, P.; Kanagal-Shamanna, R.; Konoplev, S. N.; Zuo, Z. Estrov, Z.. 2018. Biclonal IGHV-4-34 variant hairy cell leukemia and CLL - successful treatment with ibrutinib and venetoclax. <i>American Journal of Hematology</i> , 28: 28	A5 Falscher Studientyp
(10)	Jones, A. K.; Freise, K. J.; Agarwal, S. K.; Humerickhouse, R. A.; Wong, S. L. Salem, A. H.. 2016. Clinical Predictors of Venetoclax Pharmacokinetics in Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma Patients: a Pooled Population Pharmacokinetic Analysis. <i>AAPS Journal</i> , 18(5): 1192-1202	A4 Falsche Endpunkte
(11)	Kallam, A. Armitage, J. O.. 2018. Venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia: a possible cure?. <i>Lancet Oncology</i> , 19(9): 1143-1144	A5 Falscher Studientyp
(12)	Lamothe, B.; Cervantes-Gomez, F.; Sivina, M.; Wierda, W. G.; Keating, M. J. Gandhi, V.. 2015. Proteasome inhibitor carfilzomib complements ibrutinib's action in chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> , 125(2): 407-410	A5 Falscher Studientyp
(13)	Mauro, F. R. Foa, R.. 2018. Venetoclax: a chance for patients with chronic lymphocytic leukaemia previously treated with ibrutinib. <i>The Lancet Oncology</i> , 19(1): 7-8	A5 Falscher Studientyp
(14)	Molica, S.. 2015. Highlights in the treatment of chronic lymphocytic leukemia from the 2014 meeting of the American Society of Hematology. <i>Expert Review of Hematology</i> , 8(3): 277-281	A5 Falscher Studientyp
(15)	Mullard, A.. 2016. Pioneering apoptosis-targeted cancer drug poised for FDA approval. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 15(3): 147-149	A5 Falscher Studientyp
(16)	Mullard, A.. 2017. 2016 FDA drug approvals. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 16(2): 73-76	A5 Falscher Studientyp
(17)	Ngai, K. M. G.. 2018. Does oral chemotherapy venetoclax combined with rituximab improve survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia?. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> , 25(6)	A5 Falscher Studientyp
(18)	NihrHsrhc. 2016. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (4)	A2 Falsche Intervention
(19)	NihrHsrhc. 2016. Venetoclax with rituximab for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia - second and subsequent line (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (4)	A5 Falscher Studientyp
(20)	Robak, T.. 2017. Will combination therapy with targeted drugs be better for achieving remission in chronic lymphocytic leukemia?. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> , 18(16):1675-8	A7 Falscher Publikationstyp
(21)	Seymour, J.. 2014. ABT-199 for chronic lymphocytic leukemia. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> , 12(10): 698-700	A5 Falscher Studientyp
(22)	Seymour, J. F.; Ma, S.; Brander, D. M.; Choi, M. Y.; Barrientos, J.; Davids, M. S.; Anderson, M. A.; Beaven, A. W.; Rosen, S. T.; Tam, C. S.; Prine, B.; Agarwal, S. K.; Munasinghe, W.; Zhu, M.; Lash, L. L.; Desai, M.; Cerri, E.; Verdugo, M.; Kim, S. Y.; Humerickhouse, R. A.; Gordon, G. B.; Kipps, T. J. Roberts, A. W.. 2017. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. <i>The Lancet Oncology</i> , 18(2): 230-240	A5 Falscher Studientyp
(23)	Starr, P.. 2016. Venetoclax Shows Strong Activity in CLL. <i>American Health & Drug Benefits</i> , 9(Spec Issue): 21	A5 Falscher Studientyp
(24)	Stephens, D. M.. 2016. Allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: An archaic intervention or a necessary evil?. <i>Oncology</i> , 30(6)	A5 Falscher Studientyp
(25)	Stirrups, R.. 2018. Venetoclax plus rituximab for chronic lymphocytic leukaemia. <i>Lancet Oncology</i> , 19(5): e233	A5 Falscher Studientyp
(26)	Wendling, P.. 2014. Leukemia, myelodysplasia, and transplantation. <i>Oncology Report</i> , 10(9): 16-17	A5 Falscher Studientyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-290 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626	A2 Falsche Intervention
(2)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(3)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616	A5 Falscher Studientyp
(4)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892	A2 Falsche Intervention
(5)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(6)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	A2 Falsche Intervention
(7)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942	A2 Falsche Intervention
(8)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731	A5 Falscher Studientyp
(9)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918	A2 Falsche Intervention
(10)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT02406742	A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT02639910	Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of MOR208 With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	A2 Falsche Intervention
(14)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(15)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	A2 Falsche Intervention
(19)	NCT02950051	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	A1 Falsche Patientenpopulation
(20)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731	A2 Falsche Intervention
(22)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	A2 Falsche Intervention
(23)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(24)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	A2 Falsche Intervention
(25)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126	A1 Falsche Patientenpopulation
(26)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance \geq 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	A2 Falsche Intervention
(27)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857	A5 Falscher Studientyp
(28)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	A5 Falscher Studientyp
(29)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901	A1 Falsche Patientenpopulation
(30)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144	A5 Falscher Studientyp
(31)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678	A2 Falsche Intervention
(32)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(33)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156	A2 Falsche Intervention
(34)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035	A5 Falscher Studientyp
(35)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	A2 Falsche Intervention
(36)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517	A5 Falscher Studientyp
(37)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	A2 Falsche Intervention
(38)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867	A5 Falscher Studientyp
(39)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644	A2 Falsche Intervention
(40)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562	A2 Falsche Intervention
(41)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323	A2 Falsche Intervention
(42)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(43)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928	A2 Falsche Intervention
(44)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593	A5 Falscher Studientyp
(45)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324	A2 Falsche Intervention
(46)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669	A5 Falscher Studientyp
EU-CTR			
(47)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20	A2 Falsche Intervention
(48)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40	A2 Falsche Intervention
(49)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24	A2 Falsche Intervention
(50)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(51)	2015-002915-14	A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	A2 Falsche Intervention
(52)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) including those with the.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11	A2 Falsche Intervention
(53)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS ≤ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41	A2 Falsche Intervention
(54)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (Rve) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (Gve) ve.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	A1 Falsche Patientenpopulation
(55)	2015-004985-27	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27	A1 Falsche Patientenpopulation
(56)	2016-001097-15	Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (Venice II). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15	A2 Falsche Intervention
(57)	2016-002293-12	Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(58)	2016-002599-29	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance \geq 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29	A2 Falsche Intervention
(59)	2017-004699-77	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77	A2 Falsche Intervention
ICTRP			
(60)	ACTRN12615000702516	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic oestrogen receptor positive breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000702516	A1 Falsche Patientenpopulation
(61)	ACTRN12616000445471	A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471	A1 Falsche Patientenpopulation
(62)	ACTRN12618001085268	A trial of Venetoclax in combination with Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) as induction therapy for newly diagnosed myeloma patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001085268	A1 Falsche Patientenpopulation
(63)	DRKS00005327	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Patients With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327	A5 Falscher Studientyp
(64)	DRKS00005494	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(65)	DRKS00008773	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating The Safety And Pharmacokinetics Of GDC-0199 (ABT-199) In Combination With Rituximab ® or Obinutuzumab (G) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine And Prednisone (Chop) In Patients With B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) and DLBCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008773	A2 Falsche Intervention
(66)	DRKS00011771	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771	A1 Falsche Patientenpopulation
(67)	DRKS00011773	A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773	A2 Falsche Intervention
(68)	EUCTR2014-000576-26-GB	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB ® IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000576-26-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(69)	EUCTR2014-000580-40-DE	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(70)	EUCTR2014-002610-23-DE	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are = 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(71)	EUCTR2014-003740-13-FR	A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAsIs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR	A1 Falsche Patientenpopulation
(72)	EUCTR2015-002915-14-AT	The purpose of this study is to learn about the initial effects and safety of MOR00208, given together with idelalisib or venetoclax for treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). MOR00208 is an investigational drug - one that is not approved for use in this country. Idelalisib and venetoclax are approved in many countries including this country for treatment of CLL and in the United States for treatment of CLL/ SLL (idelalisib) and CLL (venetoclax). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT	A2 Falsche Intervention
(73)	EUCTR2015-004411-20-IE	A study evaluating venetoclax in Multiple Myeloma subjects, who are receiving bortezomib and dexamethasone as standard therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004411-20-IE	A1 Falsche Patientenpopulation
(74)	EUCTR2015-004606-41-DE	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(75)	EUCTR2015-004936-36-SE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE	A1 Falsche Patientenpopulation
(76)	EUCTR2015-004985-27-NL	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL	A1 Falsche Patientenpopulation
(77)	EUCTR2016-001097-15-HU	A study evaluating venetoclax (ABT-199) in subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) whose cancer has come back or who had no response to previous cancer treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU	A2 Falsche Intervention
(78)	EUCTR2016-001760-10-AT	Phase II single-arm study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in recurrent or not responding diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001760-10-AT	A1 Falsche Patientenpopulation
(79)	EUCTR2016-002480-34-DE	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in combination with Idasanutlin and Venetoclax in patients with relapsed or refractory or diffuse large B-Cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002480-34-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(80)	EUCTR2016-002599-29-DK	A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(81)	EUCTR2016-005061-31-FR	EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005061-31-FR	A2 Falsche Intervention
(82)	EUCTR2017-000129-12-BE	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-BE	A1 Falsche Patientenpopulation
(83)	EUCTR2017-000129-12-CZ	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-CZ	A1 Falsche Patientenpopulation
(84)	EUCTR2017-000129-12-HU	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-HU	A1 Falsche Patientenpopulation
(85)	EUCTR2017-001060-38-SE	Venetoclax, lenalidomide and rituximab in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001060-38-SE	A1 Falsche Patientenpopulation
(86)	EUCTR2017-004232-11-ES	Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Venetoclax in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004232-11-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(87)	EUCTR2017-004699-77-CZ	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ	A2 Falsche Intervention
(88)	ISRCTN01844152	Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(89)	ISRCTN13751862	Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	A2 Falsche Intervention
(90)	ISRCTN98335443	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic ER-positive breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN98335443	A1 Falsche Patientenpopulation
(91)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626	A2 Falsche Intervention
(92)	NCT01594229	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594229	A2 Falsche Intervention
(93)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(94)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616	A5 Falscher Studientyp
(95)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892	A2 Falsche Intervention
(96)	NCT01686555	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABT-199 in Female Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686555	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(97)	NCT01794507	A Study Evaluating ABT-199 in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01794507	A1 Falsche Patientenpopulation
(98)	NCT01794520	Study Evaluating ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01794520	A1 Falsche Patientenpopulation
(99)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01889186	A2 Falsche Intervention
(100)	NCT01969669	A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01969669	A1 Falsche Patientenpopulation
(101)	NCT01969682	A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01969682	A1 Falsche Patientenpopulation
(102)	NCT01969695	An Extension Study of ABT-199 in Subjects With Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01969695	A1 Falsche Patientenpopulation
(103)	NCT01994837	A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01994837	A1 Falsche Patientenpopulation
(104)	NCT02095574	A Pharmacokinetic Study to Access How the Body Absorbs and Removes ABT-199 in Adults With Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02095574	A1 Falsche Patientenpopulation
(105)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02141282	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(106)	NCT02187861	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax (GDC-0199) Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (fNHL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02187861	A1 Falsche Patientenpopulation
(107)	NCT02203773	Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02203773	A1 Falsche Patientenpopulation
(108)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02242942	A2 Falsche Intervention
(109)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02265731	A5 Falscher Studientyp
(110)	NCT02287233	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02287233	A1 Falsche Patientenpopulation
(111)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02296918	A2 Falsche Intervention
(112)	NCT02391480	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABBV-075 in Subjects With Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02391480	A2 Falsche Intervention
(113)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02401503	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(114)	NCT02419560	Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02419560	A1 Falsche Patientenpopulation
(115)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02427451	A2 Falsche Intervention
(116)	NCT02471391	ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02471391	A1 Falsche Patientenpopulation
(117)	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02611323	A1 Falsche Patientenpopulation
(118)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02640833	A2 Falsche Intervention
(119)	NCT02670044	A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged \geq 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02670044	A1 Falsche Patientenpopulation
(120)	NCT02677324	Study of ABT-199 (GDC-199) In Patients With Relapsed Or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02677324	A1 Falsche Patientenpopulation
(121)	NCT02689440	Therapy of Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML) With Dasatinib and Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02689440	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(122)	NCT02755597	A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02755597	A1 Falsche Patientenpopulation
(123)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02756611	A2 Falsche Intervention
(124)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02756897	A2 Falsche Intervention
(125)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02758665	A2 Falsche Intervention
(126)	NCT02877550	Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02877550	A1 Falsche Patientenpopulation
(127)	NCT02899052	Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02899052	A1 Falsche Patientenpopulation
(128)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02910583	A2 Falsche Intervention
(129)	NCT02942290	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Azacitidine in Subjects With Treatment-Naive Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02942290	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(130)	NCT02951117	A Study of Venetoclax and ABBV-838 Combination Therapy With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma Whose Cancer Has Come Back or Had No Response to Recent Cancer Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02951117	A1 Falsche Patientenpopulation
(131)	NCT02956382	Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02956382	A1 Falsche Patientenpopulation
(132)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02966756	A2 Falsche Intervention
(133)	NCT02966782	A Study Evaluating Venetoclax Alone and in Combination With Azacitidine in Subjects With Relapsed/Refractory Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02966782	A1 Falsche Patientenpopulation
(134)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02980731	A2 Falsche Intervention
(135)	NCT02992522	Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02992522	A2 Falsche Intervention
(136)	NCT02993523	A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02993523	A1 Falsche Patientenpopulation
(137)	NCT03000660	Trial of Venetoclax (ABT-199) and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Systemic AL Amyloidosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03000660	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(138)	NCT03036904	Study of Venetoclax Plus DA-EPOCH-R for the Treatment of Aggressive B-Cell Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03036904	A2 Falsche Intervention
(139)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03045328	A2 Falsche Intervention
(140)	NCT03054896	CRC043: A Phase II Study of Venetoclax in Combination With Dose-adjusted EPOCH-R for Patients With Richter's Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03054896	A2 Falsche Intervention
(141)	NCT03064867	Venetoclax Plus R-ICE Chemotherapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03064867	A1 Falsche Patientenpopulation
(142)	NCT03069352	A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naive Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03069352	A1 Falsche Patientenpopulation
(143)	NCT03082209	A Study of the Safety and Tolerability of ABBV-621 in Participants With Previously Treated Solid Tumors and Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03082209	A2 Falsche Intervention
(144)	NCT03112174	Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03112174	A1 Falsche Patientenpopulation
(145)	NCT03113422	Phase II Venetoclax, Obinutuzumab and Bendamustine in High Tumor Burden Follicular Lymphoma as Front Line Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03113422	A2 Falsche Intervention
(146)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03123029	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(147)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03128879	A2 Falsche Intervention
(148)	NCT03136497	A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03136497	A1 Falsche Patientenpopulation
(149)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03181126	A1 Falsche Patientenpopulation
(150)	NCT03194932	Study of Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Leukemia of Ambiguous Lineage. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03194932	A1 Falsche Patientenpopulation
(151)	NCT03214562	Study of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Combination With Standard Intensive Acute Myeloid Leukemia (AML) Induction/Consolidation Therapy With FLAG-IDA in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03214562	A1 Falsche Patientenpopulation
(152)	NCT03223610	Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03223610	A1 Falsche Patientenpopulation
(153)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance \geq 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03226301	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(154)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03236857	A5 Falscher Studientyp
(155)	NCT03255096	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of the Combination of RO6870810 and Venetoclax, With or Without Rituximab, in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03255096	A1 Falsche Patientenpopulation
(156)	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03276468	A2 Falsche Intervention
(157)	NCT03295240	The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03295240	A1 Falsche Patientenpopulation
(158)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03310190	A5 Falscher Studientyp
(159)	NCT03312530	A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03312530	A1 Falsche Patientenpopulation
(160)	NCT03314181	A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03314181	A1 Falsche Patientenpopulation
(161)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03319901	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(162)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03342144	A5 Falscher Studientyp
(163)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03343678	A2 Falsche Intervention
(164)	NCT03357627	A Study of TAK-659 in Combination With Venetoclax for Adult Participants With Previously Treated Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03357627	A1 Falsche Patientenpopulation
(165)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03379051	A2 Falsche Intervention
(166)	NCT03399539	Venetoclax, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03399539	A1 Falsche Patientenpopulation
(167)	NCT03404193	Venetoclax in Combination With 10-Day Decitabine in Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Relapsed High-risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03404193	A2 Falsche Intervention
(168)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03406156	A2 Falsche Intervention
(169)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03415035	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(170)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03422393	A2 Falsche Intervention
(171)	NCT03441555	A Study of Venetoclax and Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03441555	A1 Falsche Patientenpopulation
(172)	NCT03455504	Venetoclax Add in Combination With Fludarabine, Cytarabine and Idarubicine in Induction for Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03455504	A1 Falsche Patientenpopulation
(173)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03455517	A5 Falscher Studientyp
(174)	NCT03466294	Azacitidine and Venetoclax as Induction Therapy With Venetoclax Maintenance in the Elderly With AML. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03466294	A1 Falsche Patientenpopulation
(175)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03467867	A5 Falscher Studientyp
(176)	NCT03471260	Study of Venetoclax With the mIDH1 Inhibitor Ivosidenib (AG120) in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03471260	A2 Falsche Intervention
(177)	NCT03484520	A Study of Venetoclax and Dinaciclib (MK7965) in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03484520	A1 Falsche Patientenpopulation
(178)	NCT03485547	Study of Venetoclax, a BCL2 Antagonist, for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03485547	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(179)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03504644	A2 Falsche Intervention
(180)	NCT03505944	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03505944	A1 Falsche Patientenpopulation
(181)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03513562	A2 Falsche Intervention
(182)	NCT03523975	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03523975	A1 Falsche Patientenpopulation
(183)	NCT03534180	Venetoclax in Treating Participants With Recurrent or Refractory Mature T-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03534180	A1 Falsche Patientenpopulation
(184)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03534323	A2 Falsche Intervention
(185)	NCT03539744	A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03539744	A1 Falsche Patientenpopulation
(186)	NCT03552692	Use of Venetoclax as Single Agent in Patients With Relapsed/Refractory BCL-2 Positive Peripheral T Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03552692	A1 Falsche Patientenpopulation
(187)	NCT03557619	A Study to Assess the Effect of Venetoclax on Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Female Subjects With Different Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03557619	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(188)	NCT03567616	A Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03567616	A1 Falsche Patientenpopulation
(189)	NCT03567876	Rituximab, Bendamustine and Cytarabine Followed by Venetoclax in High Risk Elderly Patients With MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03567876	A1 Falsche Patientenpopulation
(190)	NCT03573024	Venetoclax and Azacitidine for Non-Elderly Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03573024	A1 Falsche Patientenpopulation
(191)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03576547	A1 Falsche Patientenpopulation
(192)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03580928	A2 Falsche Intervention
(193)	NCT03583424	Venetoclax, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03583424	A2 Falsche Intervention
(194)	NCT03584009	A Phase II Study Comparing The Efficacy Of Venetoclax + Fulvestrant Vs. Fulvestrant In Women With Estrogen Receptor-Positive, Her2-Negative Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Recurrence Or Progression During Or After CDK4/6 Inhibitor Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03584009	A1 Falsche Patientenpopulation
(195)	NCT03586609	Venetoclax, Cladribine, Low Dose Cytarabine, and Azacitidine in Treating Participants With Patients Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03586609	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(196)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03609593	A5 Falscher Studientyp
(197)	NCT03613532	Venetoclax Added to Fludarabine + Busulfan Prior to Transplant for AML, MDS, and MDS/MPN. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03613532	A1 Falsche Patientenpopulation
(198)	NCT03625505	A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03625505	A1 Falsche Patientenpopulation
(199)	NCT03629171	Liposome-encapsulated Daunorubicin-Cytarabine and Venetoclax in Treating Participants With Relapsed, Refractory or Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03629171	A1 Falsche Patientenpopulation
(200)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03639324	A2 Falsche Intervention
(201)	NTR6043	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NT R6043	A2 Falsche Intervention
(202)	NTR6249	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance \geq 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NT R6249	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(203)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed / Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(204)	2014-000576-26	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR)IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB ® IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(205)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(206)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND CHLORAMBUCIL IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CLL AND COEXISTING MEDICAL CONDITIONS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(207)	2014-002610-23	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are >= 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(208)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(209)	2015-002915-14	A Phase II, Two-Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated with Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(210)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (VENICE I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(211)	2015-004411-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind Study of Bortezomib and Dexamethasone in Combination with Either Venetoclax or Placebo in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who are Sensitive or Naïve to Proteasome Inhibitors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(212)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS <= 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(213)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RVe) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GVe) versus obinutuzumab plus ibrutinib plus venetoclax (GIVe) in fit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without del(17p) or TP53 mutation - Eine prospektive, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Behandlung von körperlich fitten, nicht vorbehandelten CLL Patienten ohne del(17p) oder TP53 Mutationen, die eine von vier Kombinationstherapien erhalten: Standardchemoimmuntherapie (FCR/BR) , Rituximab und Venetoclax (RVe), Obinutuzumab und Venetoclax (GVe) oder Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax (GIVe). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(214)	2016-001466-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(215)	2016-002480-34	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(216)	2017-000439-14	A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(217)	2017-000830-68	A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-291 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-291 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für MURANO-Studie (GO28667)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Venetoclax+Rituximab (VenR) im Vergleich zu Bendamustin+Rituximab (BR) in Patienten mit rezidivierender oder therapieresistenter CLL.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase III Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der 6 Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 7. August 2013:</p> <p>Protokollversion 2 vom 26. November 2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschluss der Patienten, die einen wirksamen CytochromP450 (CYP3A4) Inhibitor erhalten haben, wurde präzisiert um Konsistenz mit dem restlichen Protokoll zu gewährleisten. - In Übereinstimmung mit der Fachinformation für Bendamustin wurde ein Ausschlusskriterium für Patienten, die kürzlich einen großen chirurgischen Eingriff erhalten haben, hinzugefügt. - Schwangerschaftstests sind zu jedem Zyklus der Kombinationstherapie und alle 3 Monate danach bis zum Ende der Studienmedikation erforderlich, um zeitnah eine Schwangerschaft festzustellen. <p>Protokollversion 3 vom 28. Februar 2014: Betrifft nur Korea</p> <p>Protokollversion 4 vom 10. Juni 2014 Änderung der Tumorlysesyndrom (TLS)-Prophylaxemaßnahmen für Patienten mit CLL</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden nach der Analyse der Patienten, die in anderen Venetoclax-Studien aufgenommen wurden, implementiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Patienten, die in den Arm VenR randomisiert wurden, mussten die Dosierung von Venetoclax mit 20 mg täglich für mindestens 7 Tage beginnen. Vor dieser Änderung konnten Patienten, die am Tag 1 20 mg Venetoclax vertrugen (d. h. innerhalb 24 Stunden nach der Dosis keine Veränderungen der Elektrolyte, das auf TLS hindeutet) bevor sie auf das nächste Dosislevel erhöhten, die Dosis für 6 Tage auf 50 mg Venetoclax täglich steigern. - Ambulante Verabreichung der Studienmedikation und Überwachung wurde für die erste Venetoclax Dosis aller Level (20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg) für Patienten niedriger und mittlerer Risikogruppen eingeführt, falls es keinen Hinweis gab, den Patienten zu hospitalisieren Ambulante intravenöse Hydratation wurde vor der ersten Dosis Venetoclax bei den Dosislevel 20 und 50 mg für Patienten der mittleren Risikogruppe eingeführt - Stationäre Verabreichung der Studienmedikation und Überwachung wurde für Hochrisiko-Patienten für die erste Venetoclax Verabreichung nur für die Dosis Level 20 und 50 mg eingeführt Ambulante Verabreichung und intravenöse Hydratation vor der ersten Venetoclax Dosis wurde für Patienten der hohen Risikogruppe für die Dosis Level 100 mg und höher eingeführt, falls es keinen Hinweis gab, den Patienten zu hospitalisieren - Weniger häufige Laborauswertungen nach Verabreichung - Prophylaxe mit Rasburicase musste nur für Hochrisiko-Patienten mit einem hohen Harnsäurespiegel und laut regionalen Standards/Leitlinien vor der ersten Venetoclax Dosis verabreicht werden <p>Vor Protokollversion 4 wurden 77 Patienten in die Studie aufgenommen.</p> <p>Protokollversion 5 vom 16. Oktober 2014: Der Einschluss von Patienten mit unbekannter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder vorhergehender Hepatitis B-Virus (HBV) Infektion wurde erlaubt, falls HBV DNA nicht detektiert werden kann.</p> <p>Um Informationen zur minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) zu sammeln, wurde die Entnahme von Knochenmark hinzugefügt. Zuvor wurde dies nur für Patienten mit Kompletter Remissionsrate (CR-Rate) angeordnet. Um das mit anderen Venetoclax-Entwicklungsstudien abzugleichen, wurde die MRD im peripheren Blut für bis zu 1 Jahr nach Beendigung der Venetoclax-Monotherapie überwacht</p> <p>Protokollversion 6 vom 22. Dezember 2015: Als sekundäres Zielkriterium wurde die durch den Prüfarzt beurteilte höchste Gesamtansprechrate hinzugefügt. Der Zeitrahmen für die Lebensqualitätsfragebögen zu Baseline wurde eingerichtet.</p> <p>Protokollversion 7 vom 21. November 2016: Änderung in der klinischen Priorisierung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden ermöglicht, um die therapeutischen und wissenschaftlichen Entwicklungen bei wiederauftretender oder therapieresistenter CLL widerzuspiegeln</p> <p>Änderungen für die geplanten Analysen: Die Version 4 des statistischen Analyseplans (SAP) wurde am 18. Mai 2017 finalisiert. Zusätzlich zu den im Voraus geplanten wie im SAP Version 4 spezifizierten Analysen der primären und sekundären Endpunkte, wurden einige zusätzliche explorative Analysen nach der Datenbanksperrung (9. September 2017) durchgeführt. Diese schließen ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subgruppenanalysen (Forest Plot) für die CR- und MRD-Negativitätsrate - Zusammenfassungen über die MRD-Negativitätsraten für jede Kategorie des höchsten Status des Gesamtansprechens. - Landmark Analysen des durch den Prüfarzt beurteilten progressionsfreien Überlebens (PFS) durch MRD-Negativitäts-Status am Ende des Behandlungszeitraums und Landmark Analysen des durch den Prüfarzt beurteilten PFS durch MRD-Negativitäts-Status und Status des Ansprechens am Ende des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungszeitraums</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kaplan-Meier-Kurven des durch den Prüfarzt beurteilten PFS nach 17p-Deletionsstatus - Analyse der Sicherheitsdaten und unerwünschten Ereignisse, separat dargestellt für die Phase der VenR-Kombinationstherapie (einschließlich der Venetoclax-Aufdosierungsphase bis 90 Tage nach der letzten Rituximab Behandlung) und für die Phase der Venetoclax-Monotherapie. Unerwünschte Ereignisse wurden in eine der beiden Behandlungsphasen eingeschlossen, je nach dem Datum des Beginns. - Zusammenfassungen der Demographie Daten zu Baseline und Krankheitscharakteristika für die Patienten mit auswertbaren patientenberichteten Endpunkten (patient-reported outcome; PRO) im VenR-Arm. Diese Analysen wurden durchgeführt, um diese Subpopulation der Patienten besser zu verstehen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung 2. Patienten älter als 18 Jahre 3. Diagnostizierte CLL nach publizierten diagnostischen Kriterien. <p>Patienten müssen B-Lymphozyten des peripheren Bluts aufweisen, die klonal CD5, CD19/20 und CD23 exprimieren und entweder den kappa- oder lambda-Typ der leichten Kette aufweisen. Prolymphozyten dürfen nicht mehr als 55 % der gesamten zirkulierenden Lymphozyten darstellen. Bei der ersten CLL-Diagnose (d. h. vor der Erstbehandlung) muss die Anzahl der Lymphozyten des peripheren Blutes mehr als 5000/mm³ betragen haben.</p> <p>Patienten müssen die folgenden Kriterien für wiederauftretende oder therapieresistente CLL erfüllen (gemäß den iwCLL Richtlinien):</p> <p>Rezidivierende Erkrankung: ein Patient, der bereits eine komplette oder partielle Remission erreicht hatte, aber nach einer Zeitspanne von 6 Monaten oder länger einen Nachweis für Progression aufweist.</p> <p>Refraktäre Erkrankung: Therapieversagen oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Therapie der Leukämie.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Patienten, die bisher mit mindestens einer aber nicht mehr als drei Therapien, inklusive mindestens einer Standard-Chemotherapie, gemäß den aktuellen Leitlinien, behandelt wurden (Therapie ist definiert als Abschluss von mindestens zwei Behandlungszyklen einer bestimmten Therapie). 5. Patienten mit einer 17p-Deletion, die bisher mit mindestens einer aber nicht mehr als drei Therapien, inklusive mindestens einer Standard-Chemotherapie behandelt wurden ODER mindestens eine vorherige Alemtuzumab enthaltende Therapie erhalten haben. 6. Patienten, die bisher mit Bendamustin behandelt wurden, nur wenn die Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) ≥ 24 Monate war. 7. Patienten, die nach der Meinung des Prüfarztes eine Behandlung benötigen. 8. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 9. Adäquate Knochenmarksfunktion unabhängig von Wachstumsfaktoren- oder Transfusionen innerhalb von zwei Wochen nach dem Screening, beim Screening wie folgt, es sei denn die Zytopenie ist klar auf die Beteiligung der CLL im Knochenmark zurückzuführen: Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\text{mm}^3$; in Fällen von Thrombozytopenie, die nach Ermessen des Prüfarztes klar auf die Beteiligung der CLL im Knochenmark zurückzuführen ist, sollte die Thrombozytenzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$ betragen Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1.000/\text{mm}^3$, sofern die Neutropenie nach Ermessen des Prüfarztes nicht klar auf die Beteiligung der CLL im Knochenmark zurückzuführen ist Gesamthämoglobin ≥ 9 g/dl, sofern die Anämie nach Ermessen des Prüfarztes nicht klar auf die Beteiligung des Knochenmarks zurückzuführen ist. 10. Adäquate Nieren- und Leberfunktion, definiert durch einen Labor-Referenzbereich beim Screening: Berechnete Kreatinine Clearance ≥ 50 mL/min anhand einer 24-Std-Kreatinine Clearance oder modifizierter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Cockcroft-Gault Gleichung (unter Einbezug des idealen Körpergewichts (ideal body mass, IBM) statt des (tatsächlichen) Körpergewichts)</p> $eCCr = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{IBM (kg)} \cdot [0,85 \text{ falls weiblich}]}{72 \cdot \text{Serumkreatinin (mg / dl)}}$ <p>Oder, falls das Serumkreatinin in µmol/L angegeben ist:</p> $eCCr = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{IBM (kg)} \cdot [1,23 \text{ falls männlich}, 1,04 \text{ falls weiblich}]}{\text{Serumkreatinin (µmol / l)}}$ <p>IBM sollte folgendermaßen berechnet werden:</p> $\text{IBM (kg)} = [(\text{Größe in cm} - 154) \cdot 0,9 + (50 \text{ falls männlich}, 45,5 \text{ falls weiblich})]$ <p>Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3,0*ULN des Normalbereichs</p> <p>Bilirubin ≤ 1,5*ULN. Patienten mit Gilbert-Syndrom können nach Diskussion zwischen Prüfarzt und medizinischem Monitor ein Bilirubinlevel > 1,5*ULN aufweisen.</p> <p>Prothrombinzeit (oder international normalisiertes Verhältnis) und partielle Thromboplastinzeit überschreiten nicht den 1.2fachen Normalbereich (Patienten mit erhöhter Prothrombinzeit und bekannter Lupus Antikoagulans könnten nach Beratung durch den medizinischen Monitor für die Teilnahme geeignet sein)</p> <p>11. Weibliche Patienten müssen chirurgisch sterilisiert sein, seit mindestens einem Jahr in der Postmenopause sein oder ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests, folgendermaßen durchgeführt, vorweisen können:</p> <p>Beim Screening: Serumprobe innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Studienmedikation, und</p> <p>Vor der Studiendosis: Urinprobe am ersten Tag der Studienmedikation, falls > 7 Tage seit der Serumprobe vergangen sind.</p> <p>12. Weibliche Patienten, die nicht chirurgisch sterilisiert sind oder seit mindestens einem Jahr in der Postmenopause sind, müssen mindestens eine der folgenden Methoden zur Empfängnisverhütung während der Studiendauer und für mindestens 30 Tage nach der Studienbehandlung oder 12 Monate nach abgeschlossener Rituximab-Behandlung – je nachdem welches Datum das spätere ist -</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anwenden:</p> <p>Abstinenz vom Geschlechtsverkehr Vasektomierter Partner Hormonelle Kontrazeption (oral, parenteral, Vaginalring oder transdermal), die mindestens 3 Monate vor der ersten Studienmedikation begonnen wurde Doppel-Barriere-Methode (Kondom+ Diaphragma oder Portiokappe mit spermiziden kontrazeptiven Schwamm, Gelen oder Cremes)</p> <p>13. Nicht-vasektomierte männliche Patienten müssen mindestens eine der folgenden Methoden zur Empfängnisverhütung während der Studiendauer und für mindestens 3 Monate nach der Studienbehandlung oder 12 Monate nach abgeschlossener Rituximab-Behandlung – je nachdem welches Datum das spätere ist - anwenden:</p> <p>Ein Partner, der chirurgisch steril oder seit mindestens einem Jahr in der Postmenopause ist oder der seit mindestens 3 Monaten vor der ersten Studienmedikation hormonelle Kontrazeption (oral, parenteral, Vaginalring oder transdermal) einnimmt. Abstinenz vom Geschlechtsverkehr Doppel-Barriere-Methode (Kondom + Diaphragma oder Portiokappe mit spermiziden kontrazeptiven Schwamm, Gelen oder Cremes)</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transformation der CLL in aggressive NHL (z. B. Richtertransformation, Prolymphozytenleukämie oder diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) oder Beteiligung des ZNS durch CLL 2. Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten 3. Unkontrollierte autoimmune hämolytische Anämie oder immune Thrombozytopenie 4. Vorgeschichte einer Intoleranz gegenüber Bendamustin (definiert als Toxizität, die einen permanenten Abbruch erforderte) oder andere Kontraindikationen gegenüber der Behandlung mit Bendamustin 5. Vorgeschichte schwerer (d. h. permanenten Abbruch vorhergehender Rituximabbehandlungen erforderlich machende) allergischer oder anaphylaktischer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Reaktion auf Rituximab.</p> <p>6. Bekannte HIV-positive Diagnose</p> <p>7. Positive Testergebnisse für chronische Hepatitis B Infektion (definiert als positive HbsAg Serologie)</p> <p style="padding-left: 20px;">Patienten mit unbekannter oder vorhergehender Hepatitis B Infektion (definiert als positive Gesamt-HbcAb und negative HbsAg) können aufgenommen werden, falls HBV DNA nicht detektierbar ist. Diese Patienten müssen einem monatlichen PCR HBV DNA Test zustimmen.</p> <p>8. Positive Testergebnisse für Hepatitis C (serologische Untersuchung der HCV-Antikörper)</p> <p style="padding-left: 20px;">Patienten mit positivem HCV-Antikörper-Ergebnis sind nur geeignet wenn die PCR negativ hinsichtlich HCV RNA ist.</p> <p>9. Patienten, die den Einsatz von Warfarin benötigen (wegen potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Umständen die Exposition von Warfarin erhöhen könnten). Patienten könnten geeignet sein, wenn sie in der Lage sind Warfarin abzusetzen und ein alternatives Antikoagulans zu verwenden.</p> <p>10. Patienten, die innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der Studienmedikation einen monoklonalen anti-CLL-Antikörper erhielten</p> <p>11. Patienten, die einen der folgenden Wirkstoffe innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation erhielten:</p> <p style="padding-left: 20px;">Jegliche Krebstherapie einschließlich Chemotherapie oder Radiotherapie und Steroidtherapie mit anti-neoplastischem Ziel, Therapien in Untersuchung, einschließlich gerichtete kleinmolekulige Wirkstoffe</p> <p>12. Patienten, die sich noch nicht weniger als Grad 2 von klinisch signifikanten Nebenwirkungen/Toxizitäten jeglicher vorhergehenden Therapien erholt haben</p> <p>13. Patienten, die einen wirksamen CYP-Inhibitor (wie Fluconazol, Ketoconazol, und Clarithromycin) innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienmedikation erhielten</p> <p>14. Patienten, die einen wirksamen CYP3A4 Inhibitor (wie Rifampin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut) innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienmedikation erhielten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Vorhergehender Venetoclax Behandlung</p> <p>16. Verzehren von Grapefruit oder Grapefruitprodukten, Bitterorangen (einschließlich Marmelade, die Bitterorangen enthält) oder Sternfrucht innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Studienmedikation</p> <p>17. Kardiovaskulärer Erkrankungszustand \geq Klasse 3 der New York Heart Association. Klasse 3 ist definiert als Herzerkrankung, bei der sich Patienten ruhend wohlfühlen, aber deutliche Einschränkungen bei körperlicher Aktivität, bedingt durch Fatigue, Herzrasen, Dyspnö, oder anginösen Schmerzen, haben.</p> <p>18. Patienten mit signifikanter Vorgeschichte von renalen, neurologischen, psychiatrischen, endokrinen, metabolischen, immunologischen, kardiovaskulären oder Lebererkrankungen, die, nach Meinung des Prüfarztes, die Teilnahme des Patienten oder die Interpretation der Studienergebnisse, beeinträchtigen.</p> <p>19. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studienmedikation</p> <p>20. Schwangere, oder stillende Patientinnen</p> <p>21. Vorgeschichte anderer Erkrankungen, die die Compliance mit dem Studienprotokoll oder der Interpretation der Ergebnisse beeinflussen Kurativ behandelte Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome der Haut oder In-situ Gebärmutterhalskarzinom zu jeglichem Zeitpunkt vor der Studie Andere Krebsarten, die oben nicht näher spezifiziert wurden, die kurativ durch Operation und/oder Strahlentherapie behandelt wurden und von der der Patient seit \geq 5 Jahren ohne weitere Behandlung krankheitsfrei ist.</p> <p>22. Malabsorptionssyndrom oder andere Erkrankung, die eine enterale Verabreichung ausschließt.</p> <p>23. Bekannte Allergie sowohl gegen Xanthinoxidase-Inhibitoren als auch Rasburicase</p> <p>24. Evidenz anderer klinisch signifikanter unkontrollierter Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, unkontrollierte systemische Infektionen (viral, bakteriell, mykotisch)</p> <p>25. Impfung mit einem Lebendimpfstoff 28 Tage vor der Randomisierung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	109 Studienzentren in 20 Ländern: Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Neuseeland, Polen, Korea, Russland, Spanien, Schweden, Taiwan, USA und Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Venetoclax + Rituximab (Arm A)</u></p> <p>Venetoclax: 5 Wochen Ramp-up-Phase um die Zieldosis von 400 mg täglich zu erreichen: Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5: 400 mg</p> <p>(Vor Protokollversion 4 betrug die Ramp-up-Phase 4 oder 5 Wochen)</p> <p>6 Zyklen mit täglich 400 mg Venetoclax (orale Gabe) an allen Tagen des 28-Tage-Zyklus. Maximal 2 Jahre oder bis Krankheitsprogression eintritt.</p> <p>Rituximab: 375 mg/m² an Tag 1 des ersten Zyklus (Infusion) 500 mg/m² an Tag 1 der Zyklen 2-6 (Infusion) Patienten, bei denen nach 6 Zyklen keine Krankheitsprogression festzustellen ist, werden weiterhin bis zur Krankheitsprogression oder maximal 2 Jahre seit Tag 1 Zyklus 1 Venetoclax erhalten.</p> <p><u>Bendamustin+Rituximab (Arm B)</u></p> <p>Bendamustin: 6 Zyklen mit 70 mg/m² an Tag 1 und 2 eines 28-Tage-Zyklus (Infusion)</p> <p>Rituximab: 375 mg/m² an Tag 1 des ersten Zyklus (Infusion) 500 mg/m² an Tag 1 der Zyklen 2-6 (Infusion)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Bewertung der Wirksamkeit von VenR im Vergleich zu BR anhand des PFS</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> ➔ PFS, nach IRC-Einschätzung in der Subpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion identifiziert durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) in einem Zentrallabor.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ➔ Beurteilung des PFS nach IRC-Einschätzung. ➔ Analyse des PFS nach Prüfarzt-Einschätzung in der Subpopulation der CLL Patienten mit 17p-Deletion (identifiziert durch FISH in einem Zentrallabor). ➔ Beurteilung der besten Gesamtansprechrates (Best overall response rate; definiert als CR mit unvollständiger Wiederherstellung des Knochenmarks (CRi), nodular partial response (nPR) oder unvollständigem Ansprechen (partial response (PR)), beurteilt durch den Prüfarzt. - Beurteilung der Gesamtansprechrates, CR-, CRi-, nPR- oder PR- Rate nach Prüfarzt-Einschätzung am Ende Behandlungszeitraums. - Beurteilung der Gesamtansprechrates, CR-, CRi-, nPR- oder PR-Rate nach IRC-Einschätzung am Ende des Behandlungszeitraums. ➔ Beurteilen des Gesamtüberlebens (overall survival; OS) ➔ Beurteilung des ereignisfreien Überlebens (EFS) ➔ Beurteilung der Dauer des Ansprechens (DOR) für Patienten mit bestem Gesamtansprechen der CR, CRi, nPR oder PR ➔ Beurteilung der Zeit bis zur nächsten Behandlung (time to next treatment; TTNT) ➔ Auswerten des Anteils der Patienten mit MRD-Negativität an den Zeitpunkten, zu denen das Ansprechen der Krankheit beurteilt wird <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u> Beurteilung der Sicherheit von VenR im Vergleich zu BR in Patienten mit wiederauftretender oder therapieresistenter CLL, mit dem Schwerpunkt auf schwerwiegenden UE, UE ≥ Grad 3 beurteilt nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria für UE, Version 4.0 (NCI CTCAE, v4.0) und Toxizitäten ≥ Grad 3</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Protokollversion 6 vom 22. Dezember 2015: Als sekundäres Zielkriterium wurde die durch den Prüfarzt beurteilte höchste Gesamtansprechrates hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokollversion 7 vom 21. November 2016: Änderung in der klinischen Priorisierung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden ermöglicht, um die therapeutischen und wissenschaftlichen Entwicklungen bei wiederauftretender oder therapieresistenter CLL widerzuspiegeln</p> <p>Die Version 4 des SAP wurde am 18. Mai 2017 finalisiert. Zusätzlich zu den im Voraus geplanten wie im SAP Version 4 spezifizierten Analysen der primären und sekundären Endpunkte, wurden einige zusätzliche explorative Analysen nach der Datenbanksperre (9. September 2017) durchgeführt. Diese schließen ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subgruppenanalysen (Forest Plot) für die CR- und MRD-Negativitätsrate - Zusammenfassung der MRD-Negativitätsraten für jede Kategorie des besten Gesamtansprechens. - Landmark Analysen des durch den Prüfarzt beurteilten PFS durch MRD-Negativitäts-Status am Ende des Behandlungszeitraums und Landmark Analysen des durch den Prüfarzt beurteilten PFS durch MRD-Negativitäts-Status und Status des Ansprechens am Ende des Behandlungszeitraums - Kaplan-Meier-Kurven des durch den Prüfarzt beurteilten PFS nach 17p-Deletionsstatus - Analyse der Sicherheitsdaten und unerwünschten Ereignisse, separat dargestellt für die Phase der VenR-Kombinationstherapie (einschließlich der Venetoclax-Aufdosierungsphase bis 90 Tage nach der letzten Rituximab-Behandlung) und für die Phase der Venetoclax-Monotherapie. Unerwünschte Ereignisse wurden in eine der beiden Behandlungsphasen eingeschlossen, je nach dem Zeitpunkt des Beginns. <p>Zusammenfassungen der Baseline-Demographien und Krankheitscharakteristika nach PRO für Patienten mit verfügbaren Werten) im VenR-Arm. Diese Analysen wurden durchgeführt, um diese Subpopulation der Patienten besser zu verstehen</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt PFS wurde zur Bestimmung der Fallzahlen herangezogen. Schätzungen der Anzahl der Ereignisse, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>benötigt werden, um die Wirksamkeit hinsichtlich PFS zu zeigen, basieren auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2-seitiger Log-Rank-Test auf dem Signifikanzniveau von 0,05 - 80 % Power um ein Hazard-Ratio (HR) für VenR gegenüber BR von 0,66 zu ermitteln, entsprechend einer ungefähren medianen Verbesserung von 15,2 bis 23 Monate (34 % Risikoreduzierung eines PFS-Ereignisses) - Exponentialverteilung des PFS - Eine jährliche Abbrecherquote von 5 % - Eine Interrimanalyse für Wirksamkeit nach ungefähr 75 % der PFS-Ereignisse festgestellt durch den Prüfarzt. <p>Gemäß diesen Annahmen werden 186 PFS-Ereignisse benötigt, um eine Power von 80 % für die primäre Analyse des PFS in allen Patienten zu erreichen und um einen Trend zugunsten des VenR-Arms gegenüber des BR-Arms festzustellen ($HR \leq 0,66$). Insgesamt wird geplant ca. 370 Patienten in die Studie aufzunehmen und auf 2 Arme zu verteilen, randomisiert mit einem Verhältnis von 1:1. Es wird erwartet, dass nach einer 9-monatigen Anlaufzeit 24 Patienten pro Monat rekrutiert werden und der gesamte Einschlusszeitraum ca. 20 Monate dauert.</p> <p>Eine Interimsanalyse ist geplant wenn gemeinsam in beiden Behandlungsarmen ca. 140 PFS-Ereignisse nach Prüfarzt-Einschätzung oder Todesfälle eintraten (75 % der 186 Ereignisse werden für die primäre Wirksamkeitsanalyse benötigt).</p> <p>Der minimal nachweisbare Unterschied in der finalen Analyse entspricht einem HR von 0,75.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Das Studienprotokoll sieht eine Interimsanalyse der Wirksamkeit vor, nachdem 75 % der 186 benötigten, durch den Prüfarzt bestimmten PFS-Ereignisse (d. h. 140 Ereignisse) in der klinischen Datenbank aufgenommen wurden. Am 8. Mai 2017 (klinischer Stichtag [clinical cutoff date; CCOD]) waren 146 PFS-Ereignisse (78 %) in die klinische Datenbank eingetragen, was dazu führte, dass die Datenbank eingefroren wurde und die Interimsanalyse durchgeführt wurde.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels eines interaktiven Voice/Webbasierten Systems

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Block-Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17p-Deletion, getestet durch lokales Labor (ja/nein) - Risikostatus: hoch oder niedrig Hochrisiko: definiert als Patienten mit einer 17p-Deletion oder nicht auf eine Chemotherapie-beinhalten- Erstlinientherapie ansprechend oder wiederauftretend innerhalb von 12 Monaten nach Chemotherapie oder innerhalb von 24 Monaten nach Chemo- Immuntherapie Niedrigrisiko: definiert als Wiederauftreten mehr als 12 Monate nach Chemotherapie oder 24 Monate nach Chemo-Immuntherapie. - Geografischer Region (USA/Kanada, Australien/Neuseeland, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa, Asien oder Lateinamerika)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels eines interaktiven Voice/Webbasierten Systems mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (IXRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung mittels eines interaktiven Voice/Webbasierten Systems mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (IXRS)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. Jedoch wurde das IRC durchgehend hinsichtlich der Zuteilung der Behandlung verblindet. Klinische Wissenschaftler des Studienteams überprüften den elektronischen Prüfbogen (eCRF) hinsichtlich missverständlicher, widersprüchlicher und/oder potenziell fehlerhafter Dateneinträge als Teil einer Routine-Datenbereinigung. Hierzu waren sie bezüglich der Behandlungszuteilung nicht auf Patientenebene verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich um eine offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Randomisierte Patienten</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeitsanalysen wurden mit allen randomisierten Patienten nach dem Intention-to-Treat-Prinzip durchgeführt. Patienten wurden gemäß dem Behandlungsarm in den sie per IXRS randomisiert wurden, analysiert, unabhängig von der eigentlichen Behandlung, die sie erhielten</p> <p><u>Behandelte Patienten</u></p> <p>Sicherheitsanalyse beinhaltete alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Venetoclax, Rituximab oder Bendamustin) erhalten hatten, gruppiert nach Behandlungsarm. Falls die Patienten im Kontrollarm (BR) Venetoclax erhalten hatten, wurden sie in der Sicherheitsanalysepopulation dem VenR-Arm zugewiesen. Falls die Patienten im VenR-Arm versehentlich Venetoclax-Dosen versäumt hätten, würden sie in der Sicherheitsanalyse im VenR-Arm verbleiben.</p> <p><u>Pharmakokinetische Population</u></p> <p>Die „Pharmakokinetik-Population“ bestand aus allen Patienten des VenR-Arms mit mindestens einem Ergebnis zur Postdose Numerik- oder Text-PK-Konzentration (z. B. LTR [less than reportable; weniger als meldepflichtig]) und die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten hatten.</p> <p><u>Pharmakodynamische Population</u></p> <p>Der pharmakodynamische Endpunkt dieser Studie wird in diesem (primären) Interims-CSR nicht berichtet, aber zu einem späteren Zeitpunkt. Die auswertbare Population wird separat definiert.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Alle Patienten hatten Tumor Untersuchungen zur Baseline und werden hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung an den vorgesehenen Untersuchungen zum Ansprechen beurteilt. Zur Beurteilung werden gemäß den iwCLL Leitlinien standardmäßige Klinik- und Laboruntersuchungen und/oder Computertomographiescans herangezogen.</p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen beinhalteten alle Patienten, mit Gruppierungen der Patienten entsprechend der Behandlung, der sie bei der Randomisierung zugewiesen wurden.</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>PFS, gemäß Prüfarzt-Einschätzung, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt des ersten Auftretens von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsprogression oder Wiederauftreten (beurteilt mittels iwCLL Leitlinien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Übereinstimmung/Uneinigkeit zwischen Prüfarzt-Einschätzung und Beurteilung durch das IRC wurden zusammengefasst.</p> <p>Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Krankheitsprogression aufwiesen oder verstorben sind, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung. Falls keine Krankheitsbeurteilung nach der Baseline-Visite stattfand, wurde das PFS zum Tag nach der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurve wurde genutzt, um eine visuelle Beschreibung der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen darzustellen. Schätzungen zum Effekt der Behandlung wurden als HR durch stratifizierte Cox proportional-hazards Analyse, inklusive der 95 %-KI, ausgedrückt. Stratifiziert wurde nach denselben Variablen wie bei Randomisierung: 17p-Deletion laut Labortest, Risikostatus und geografischer Region.</p> <p>Sensitivitätsanalysen wurden für PFS ebenso durchgeführt.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Falls verlängertes Überleben als primärer Endpunkt im Behandlungsarm VenR in allen randomisierten Patienten erreicht wurde, mussten formale statistische Tests der wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt werden. Um an das multiple Testen der wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte anzupassen, musste eine fixierte sequenzielle Testprozedur genutzt werden. Die wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte mussten in der folgenden Reihenfolge getestet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CR-Rate, nach IRC-Einschätzung, die als der Anteil an Patienten mit dem besten Ansprechen der CR oder CRi zu jedem Zeitpunkt der Analyse, beurteilt durch das IRC definiert ist. Falls verlängertes Überleben als primärer Endpunkt im Behandlungsarm VenR in allen randomisierten Patienten erreicht wurde, musste ein formeller statistischer Test der CR-Rate zwischen den zwei Armen mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt werden. Hierfür sollte ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach denselben Faktoren wie im primären stratifizierten Log-Rank-Test herangezogen werden. Falls die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie den primären Endpunkt nicht erreicht, wird dieser Test nicht durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtansprechrates, nach IRC Einschätzung, die als der Anteil der Patienten mit dem besten Ansprechen der CR, CRi, nPR oder PR zu jedem Zeitpunkt der Analyse, beurteilt durch das IRC, definiert ist. In Fällen, wo keine Post-Baseline Beurteilung des Ansprechens verfügbar war, wurden Patienten als Non-Responder angesehen. Die nach IRC-Einschätzung beste Gesamtansprechrates musste nur mit demselben stratifizierten CMH-Test, der auch für die CR-Rate verwendet wurde, getestet werden, wenn die Nullhypothese für CR-Rate nach IRC-Einschätzung in allen randomisierten Patienten auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 abgelehnt wurde. - OS (definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache). Patienten, die zum Datenschnitt nicht als verstorben gemeldet waren, wurden zensiert zum Datum, an welchem der Patient zuletzt nachweislich am Leben war. Falls die Nullhypothese für beste Gesamtansprechrates nach IRC-Einschätzung Patienten auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 abgelehnt wurde, wurde die Dauer des OS mit einer nominalen alpha Aufteilung von 0,0001 analysiert. Ungefähr 3 Jahre nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde, musste das OS auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,0499 getestet werden. <p>Falls der wesentliche sekundäre Endpunkt, der in der bereits spezifizierten Hierarchie statistische Signifikanz erreichte, kann der Endpunkt, der in der Hierarchie folgt, formal getestet werden und die statistische Signifikanz könnte festgestellt werden, falls der p-Wert kleiner oder gleich dem korrespondierenden Signifikanzniveau ist. Ansonsten werden die p-Werte nur als deskriptiv erachtet.</p> <p>Zusätzliche sekundäre Endpunkte, die nicht in der fixierten sequenziellen Testprozedur enthalten sind, waren die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ PFS nach IRC-Einschätzung in Patienten mit 17p-Deletion identifiziert durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>FISH in einem Zentrallabor.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ PFS nach Prüfarzt-Einschätzung in Patienten mit 17p-Deletion identifiziert durch FISH in einem Zentrallabor. - Beste Gesamtansprechrates nach Prüfarzt-Einschätzung, definiert die als der Anteil der Patienten mit dem besten Ansprechen der CR, CRi, nPR oder PR zu jedem Zeitpunkt der Analyse, beurteilt durch den Prüfarzt. In Fällen, wo keine Post-Baseline Beurteilung des Ansprechens verfügbar war, wurden Patienten als Non-Responder angesehen. - Gesamtansprechrates, CR-, CRi-, nPR- und PR-Raten am Ende des Behandlungszeitraums beurteilt durch den Prüfarzt. In Fällen, wo keine Post-Baseline Beurteilung des Ansprechens verfügbar war, wurden Patienten als Non-Responder angesehen. - Gesamtansprechrates, CR-, CRi-, nPR- und PR-Raten am Ende des Behandlungszeitraums beurteilt durch das IRC. In Fällen, wo keine Post-Baseline Beurteilung des Ansprechens verfügbar war, wurden Patienten als Non-Responder angesehen. - EFS nach Prüfarzt-Einschätzung definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression/des Wiederauftretens, Tod oder Start einer neuen CLL-Therapie (die nicht im Protokoll vorgesehen war), beurteilt durch den Prüfarzt. Falls das genannte Ereignis (Krankheitsprogression/Wiederauftreten der Krankheit) nicht eintrat, wurden die Patienten zum Tag der letzten adäquaten Beurteilung des Ansprechens zensiert. In Fällen, wo keine Post-Baseline Beurteilung des Ansprechens verfügbar war, wurden Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. - DOR, welche für Patienten mit bestem Gesamtansprechen für CR, CRi, nPR oder PR als die Zeit zwischen dem ersten Auftreten einer dokumentierten CR/CRi/nPR/PR bis zur Krankheitsprogression/Wiederauftreten der Krankheit oder Tod jeglicher Ursache definiert wurde. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod nach CR, CRi, nPR oder PR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden zum Tag der letzten adäquaten Beurteilung des Ansprechens zensiert. Patienten die nie auf eine Behandlung angesprochen haben, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - TTNT wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Start einer neuen CLL-Therapie (die nicht im Protokoll vorgesehen war) oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die keine neue CLL-Therapie gestartet haben oder als verstorben gemeldet waren, wurden zum letzten Datum der letzten Visite für diese Outcome Analyse zensiert. - MRD-Negativitätsrate am Ende des Behandlungszeitraums gemessen in einem zentralen Labor an peripheren Blutproben. <p>Time-to-event Endpunkte wie OS, EFS und TTNT wurden mithilfe derselben statistischen Methoden, die für die primäre Analyse des PFS beschrieben wurden, analysiert.</p> <p>Time-to-event Analyse der DOR beinhaltet nur Daten von der Teilgruppe der Patienten beider Behandlungsarme die eine CR, CRi, nPR oder PR Status erreicht haben. Nachdem es sich um einen nicht-randomisierten Vergleich handelt, wurde ein formeller statistischer Test nicht durchgeführt und die Ergebnisse wurden nur als Schätzungen und 95 %-KI nach Behandlungsarm zusammengefasst. Response-Raten in den Behandlungsgruppen wurden durch stratifizierte CMH-Tests verglichen. Stratifizierungsfaktoren waren identische zu denen, die für den primären Endpunkt verwendet wurden. Raten und 95 %-KI wurden für jede Behandlungsgruppe berichtet.</p> <p><u>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Die MRD-Negativitätsraten in peripheren Blutproben wurden bei jeder Untersuchung des Ansprechens im Laufe der Zeit für beide Behandlungsarme zusammengefasst. Die MRD-Negativitätsraten, basierend auf dem Knochenmarksaspirat in Respondern (CR/CRi, PR/nPR), wurden auch zusammengefasst. Die höchsten peripheren Blut- oder Knochenmarksnegativitätsraten in allen Intention-to-Treat-Patienten und in Respondern (CR/CRi und PR/nPR) der beiden Behandlungsarme wurden analysiert und verglichen. In Fällen, wo keine Post-Baseline MRD-Beurteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt verfügbar war, wurden Patienten als MRD-positiv betrachtet, außer diejenigen, die nicht lang genug nachbeobachtet</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden, um MRD-Daten, gesammelt für diesen Zeitpunkt, zu haben (mit Ausnahme der Patienten die eine Krankheitsprogression hatten, verstarben oder aus der Studie ausgeschlossen wurden).</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u> Um die Robustheit der statistischen Modelle und der zugrundeliegenden Annahmen, implementiert in der primären Endpunktanalyse, zu überprüfen, wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen für PFS (beurteilt durch beide, Prüfarzt und IRC) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein unstratifizierter Log-Rank-Test für den primären PFS Vergleich der Behandlungsarme - Eine Analyse, die den Einfluss der Aufnahme einer Anti-CLL-Therapie der Patienten beurteilt ohne die Kriterien der Krankheitsprogression zu erfüllen, indem diese Patienten zum Zeitpunkt des Beginns der nicht im Protokoll spezifizierten Anti-CLL-Behandlung zensiert werden. Das Beenden nur einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung wurde nicht als Grund für das Zensieren der Patienten angesehen. - Eine Einschätzung des Einflusses der fehlenden Beurteilung des PFS durch Zensieren derer Patienten, die eine Krankheitsprogression aufzeigten oder verstarben, nachdem sie mehr als eine aufeinanderfolgende Visite verpassten. Die Zensur erfolgte zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Response Assessments vor den verpassten Visits.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u> Präspezifizierte Subgruppenanalysen des PFS und der Gesamtansprechrate nach Prüfarzt- oder IRC-Einschätzung wurden durchgeführt, um interne Konsistenz zu beurteilen. Die Odds Ratios des Ansprechens und die assoziierten 95 %-KI, die HR für PFS und die assoziierten KI, sowie die Fallzahlen wurden separat für jedes Level der folgenden Subgruppen in Forest Plots berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline-Charakteristika (inklusive, aber nicht begrenzt auf, Alter bei der Randomisierung, Geschlecht, Rasse, IgHV-Mutationsstatus, wiederauftretende gegen therapieresistente Krankheit gegenüber der zuletzt angewandten Therapie, 17p-Deletion detektiert durch zentrale Labortests, 11q-Deletion detektiert durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zentrale Labortests, TP53-Mutationsstatus durch zentralen Labortest, TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion detektiert durch zentralen Labortest, Anzahl der bisherigen CLL Therapien [1, 2, 3 oder mehr], Fludarabin refraktär, Größe der Lymphknoten zur Baseline, Gesamtlymphozytenzahl (ALC) zur Baseline, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Rai-Stadium bei Diagnose, etc.)</p> <p>- Stratifizierungsfaktoren (17p-Deletion detektiert durch zentrale Labortests, Risikostatus und geografische Region)</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>VenR:</u> a) 194 b) 187 c) 194</p> <p><u>BR:</u> a) 195 b) 188 c) 195</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Screening erster Patient: 26.Februar 2014, randomisiert 17.März 2014</p> <p>Randomisierung letzter Patient: 23.September 2015</p> <p>Datenschnitt: 8.Mai 2017</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
a: nach CONSORT 2010.		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; ALC: Gesamtlymphozytenanzahl; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CCOD: klinischer Stichtag; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; CSR: Studienbericht; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; CYP: Cytochrom P450; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DNA/RNA: Desoxyribonukleinsäure/ Ribonukleinsäure; DOR: Ansprechdauer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: electronic case report form; EFS: ereignisfreies Überleben; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HbcAb: Hepatitis B core antibody; HbsAg: Hepatitis B surface antigen; HBV: Hepatitis B-Virus; HIV: human immunodeficiency virus; HR: Hazard-Ratio; IBM: ideal body mass; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; IXRS: interaktives stimm-/web-basiertes System; KI: Konfidenzintervall; LTR: weniger als meldepflichtig; MRD: minimale Resterkrankung; NCI: National Cancer Institute; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; nPR: noduläre partielle Remission; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; PRO: patientenberichteter Endpunkt; SAP: statistischer Analyseplan; TLS: Tumorlysesyndrom; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab; ZNS: zentrales Nervensystem</p>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

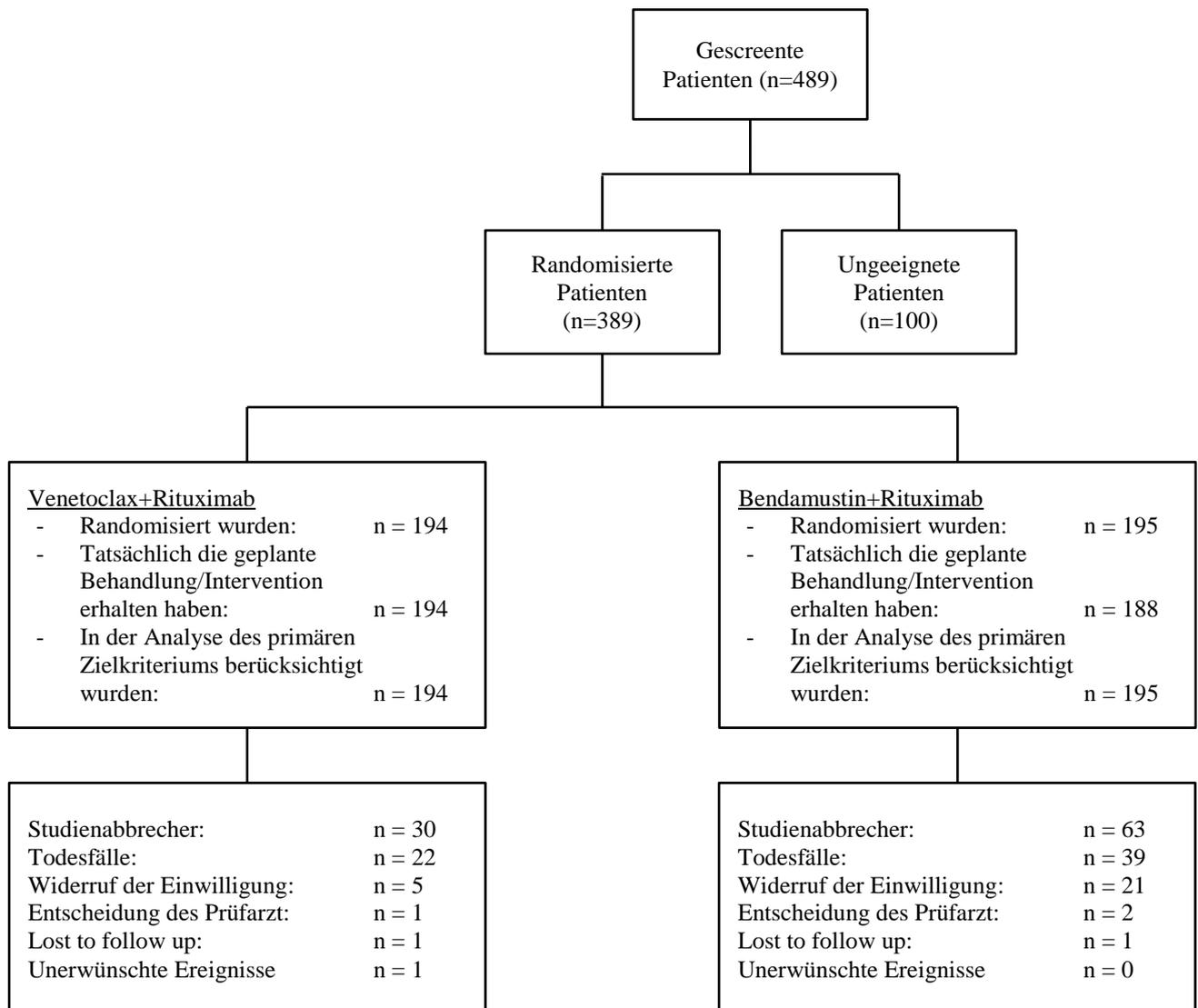


Abbildung 204: Flow-Chart für den Patientenfluss der MURANO-Studie (GO28667)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für MURANO-Studie (GO28667)

Studie: MURANO (GO28667)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Abschnitt 3 Study Design

B: Abschnitt 3.1 Overall Study Design

C: Abschnitt 3.1 Randomization Specifications

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IXRS) durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C: Abschnitt 3.1 Randomization Specifications

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IXRS) durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 3 Study Design
 B: Abschnitt 3.1 Overall Study Design
 C: Abschnitt 2 Study Design

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IXRS) durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 3 Study Design
 B: Abschnitt 3.1 Overall Study Design
 C: Abschnitt 2 Study Design

Es handelt sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 3 Study Design
 B: Abschnitt 3.1 Overall Study Design
 C: Abschnitt 2 Study Design

Es handelt sich um eine offene Studie

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wird eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS (gemäß Prüfarzt-Bewertung) als hoch eingestuft

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (gemäß IRC-Bewertung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung gemäß IRC erfolgt verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Endpunkterheber (das IRC) waren verblindet. Es handelt sich beim PFS (gemäß IRC-Bewertung) um einen objektiv gemessenen Endpunkt.

Endpunkt: Gesamtansprechrates (ORR gemäß Prüfarzt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen (ORR gemäß Prüfarzt-Bewertung) als hoch eingestuft

Endpunkt: Gesamtansprechrates (ORR gemäß IRC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung gemäß IRC erfolgt verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Endpunkterheber (das IRC) waren verblindet. Es handelt sich beim ORR (gemäß IRC-Bewertung) um einen objektiv gemessenen Endpunkt.

Endpunkt: Ansprechdauer (DOR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt, da Analysen basierend auf der Subpopulation der Patienten mit einem Ansprechen durchgeführt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR als hoch eingestuft

Endpunkt: Komplette Remissionsrate (CR gemäß Prüfarzt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplette Remissionsrate (CR gemäß Prüfarzt-Bewertung) als hoch eingestuft

Endpunkt: Ansprechen (CR gemäß IRC-Bewertung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung gemäß IRC erfolgt verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Endpunkterheber (das IRC) waren verblindet. Es handelt sich beim CR (gemäß IRC-Bewertung) um einen objektiv gemessenen Endpunkt.

Endpunkt: Partielle Remissionsrate (PR gemäß Prüfarzt-Bewertung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Partielle Remissionsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Ansprechen (PR gemäß IRC-Bewertung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung gemäß IRC erfolgt verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Endpunkterheber (das IRC) waren verblindet. Es handelt sich bei der PR (gemäß IRC-Bewertung) um einen objektiv gemessenen Endpunkt.

Endpunkt: Minimale Resterkrankungsrate (im Blut)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da es sich beim Endpunkt minimale Resterkrankungsrate (im Blut) um einen objektiv gemessenen Parameter handelt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt minimale Resterkrankungsrate im Blut als niedrig eingestuft

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL -Behandlung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft

Endpunkt: Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS als hoch eingestuft

Endpunkt: Symptomatik anhand der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt, da Analysen zu B-Symptomen jeweils basierend auf einer Subpopulation von Patienten durchgeführt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen als hoch eingestuft

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der MURANO-Studie aufgrund der Verwendung von Ereigniszeitanalysen als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
 - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
 - Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT

nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

 ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-G 1: Kaplan-Meier-Kurven - Subgruppen	792
Anhang 4-G 1.1: Endpunkt Gesamtüberleben	792
Anhang 4-G 1.2: Endpunkt Progressionsfreies Überleben	792
Anhang 4-G 1.3: Endpunkt Ansprechen.....	797
Anhang 4-G 1.4: Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung.....	800
Anhang 4-G 1.5: Endpunkt Symptomatik	803
Anhang 4-G 1.5.1: EORTC QLQ-C30.....	803
Anhang 4-G 1.5.2: EQ-5D-VAS	826
Anhang 4-G 1.5.3: B-Symptome	826
Anhang 4-G 1.6: Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30	833
Anhang 4-G 1.7: Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	844

Anhang 4-G 1: Kaplan-Meier-Kurven - Subgruppen

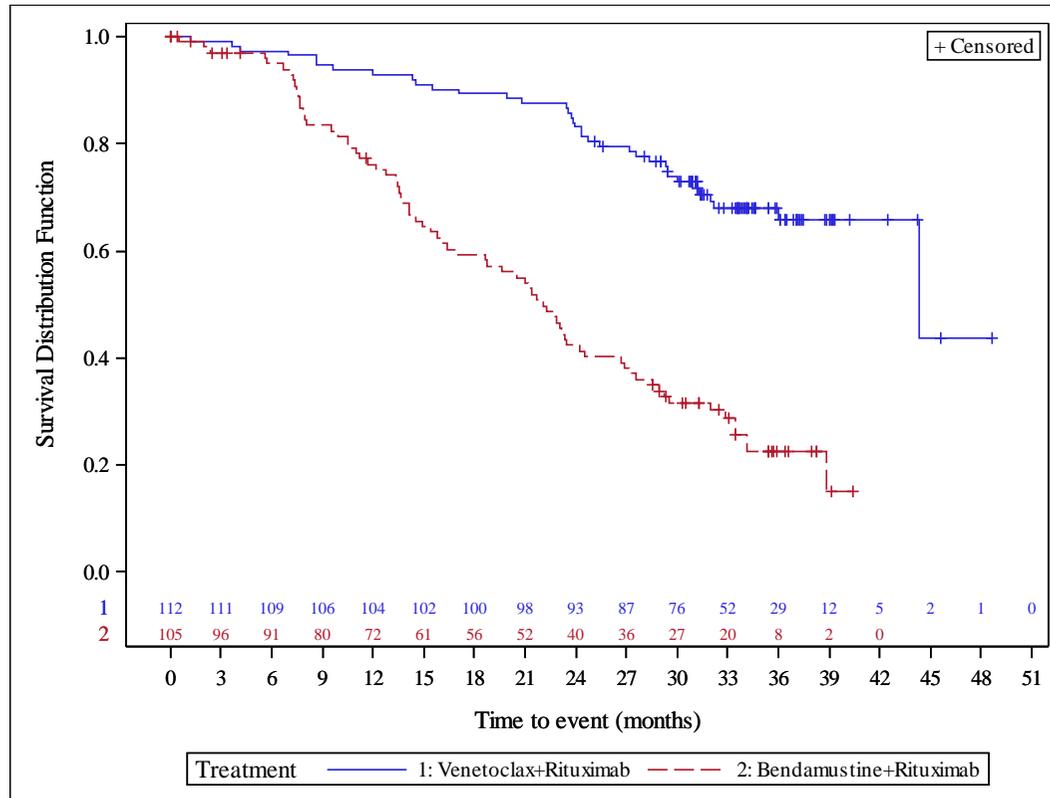
Anhang 4-G 1.1: Endpunkt Gesamtüberleben

Anhang 4-G 1.2: Endpunkt Progressionsfreies Überleben

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

Figure 14.P1.2.1.1.10.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for PFS (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 11q deletion detected by central laboratory: no
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final

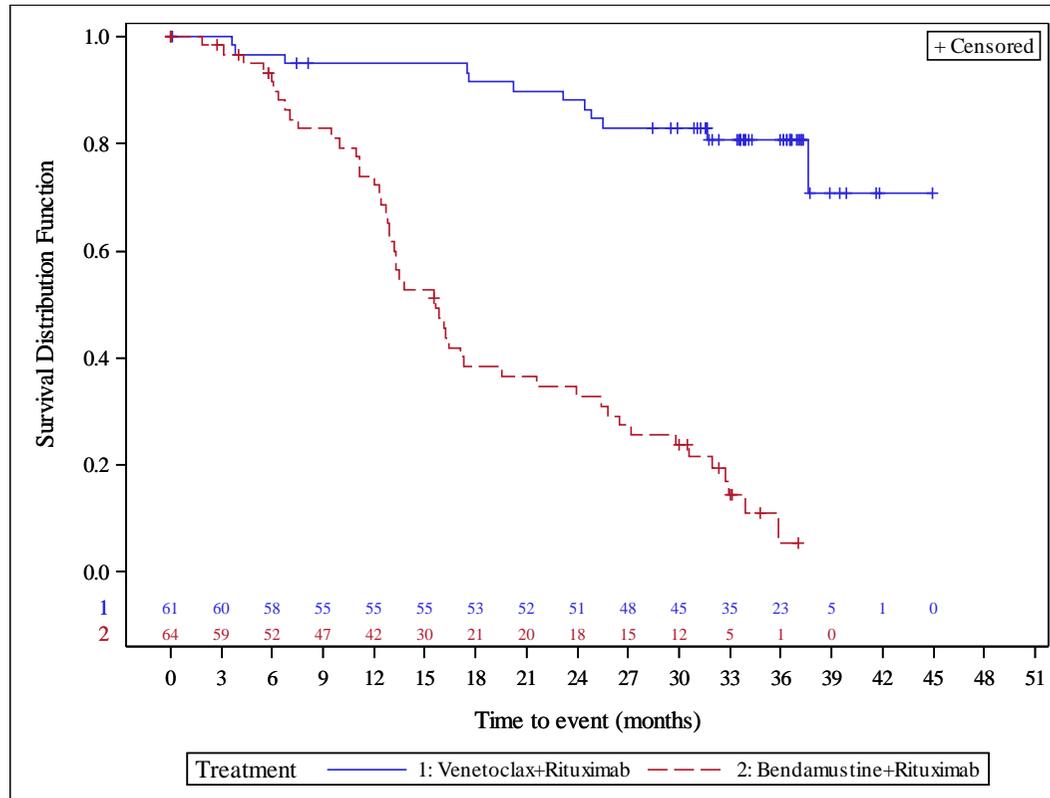


AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.2.1.1.10.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for PFS (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 11q deletion detected by central laboratory: yes
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final

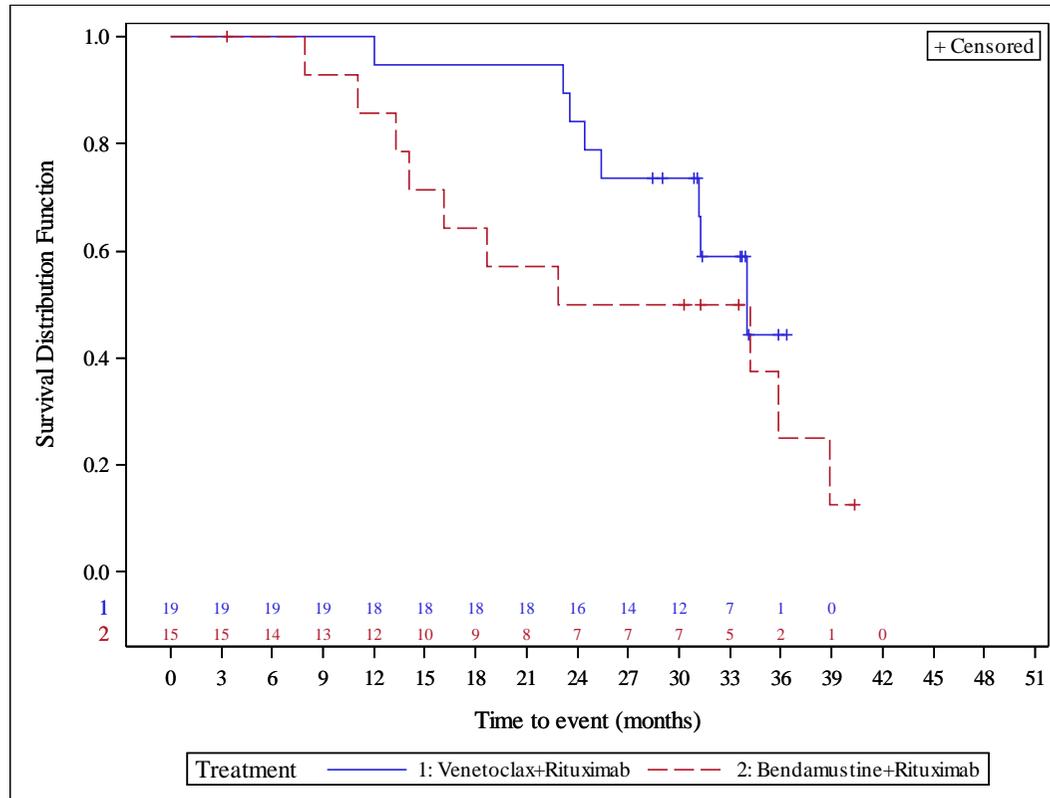


AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.2.1.1.2.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for PFS (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Gender: female
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final

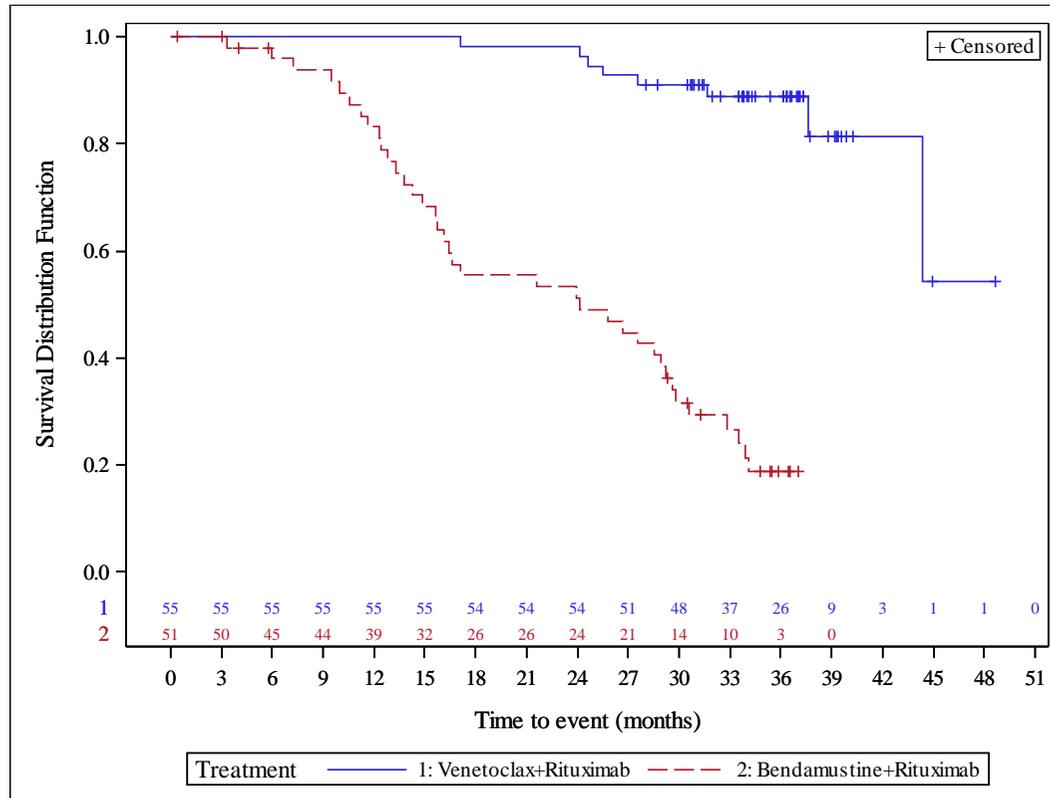


AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.2.1.1.2.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for PFS (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Gender: male
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final



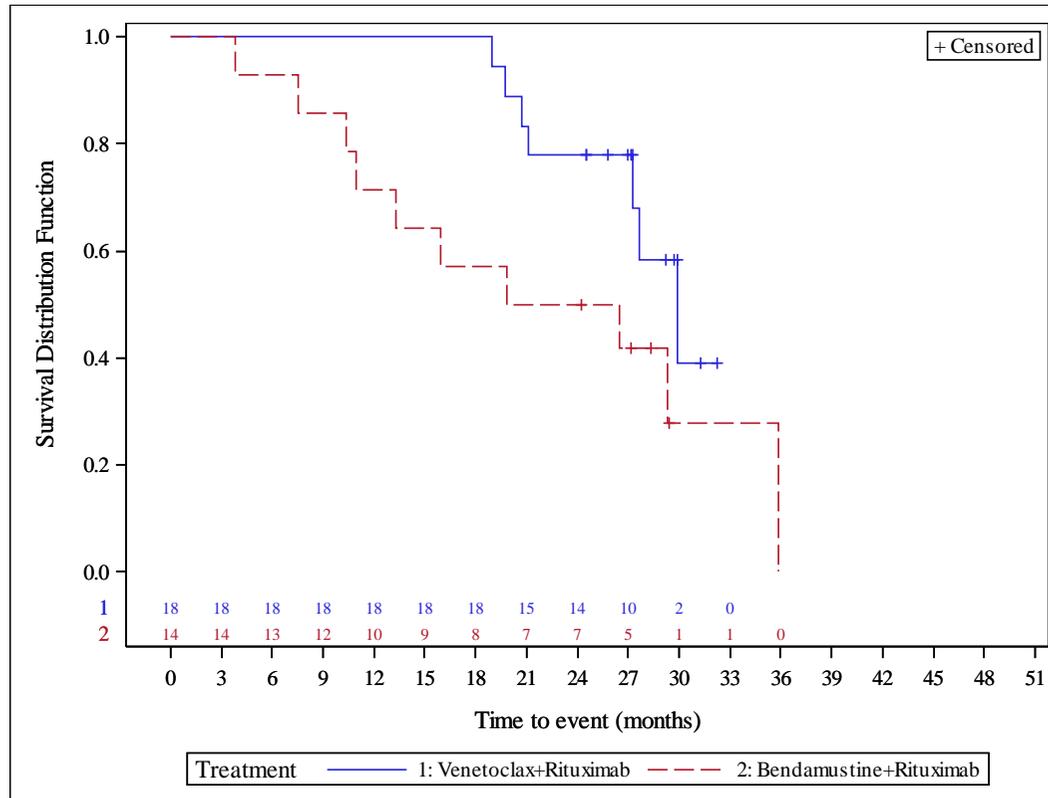
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

Anhang 4-G 1.3: Endpunkt Ansprechen

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

Figure 14.P4.2.2.2.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Gender: female
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final

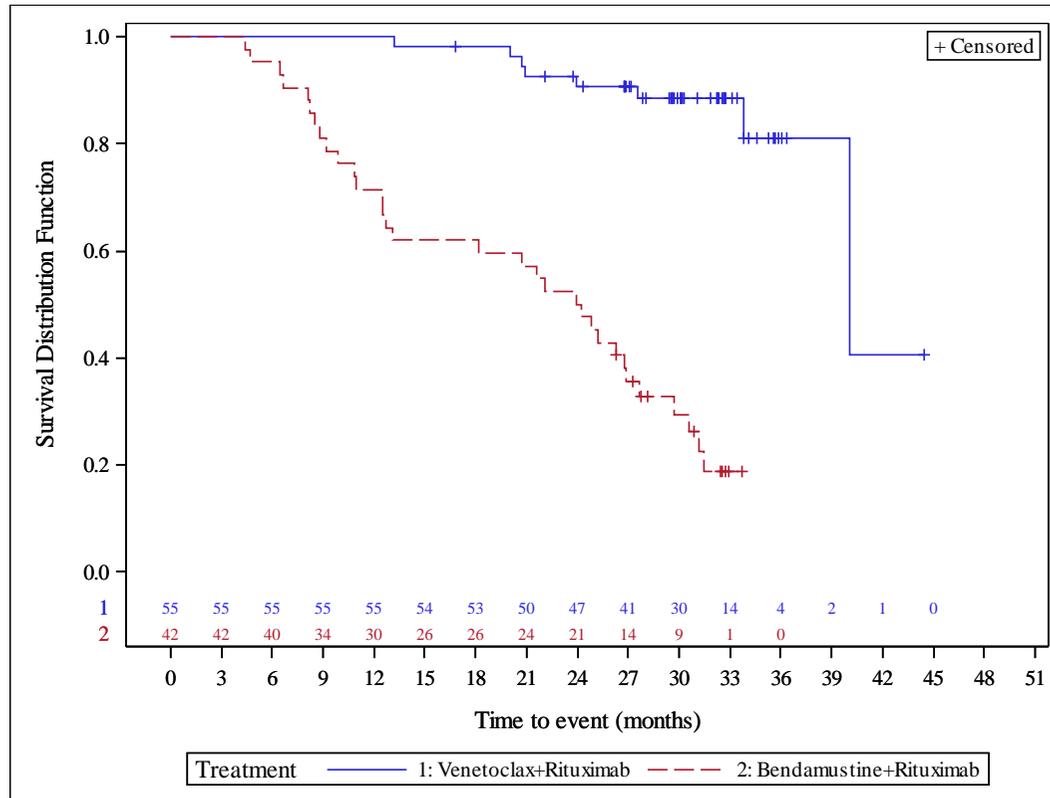


AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.2.2.2.2.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Gender: male
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final



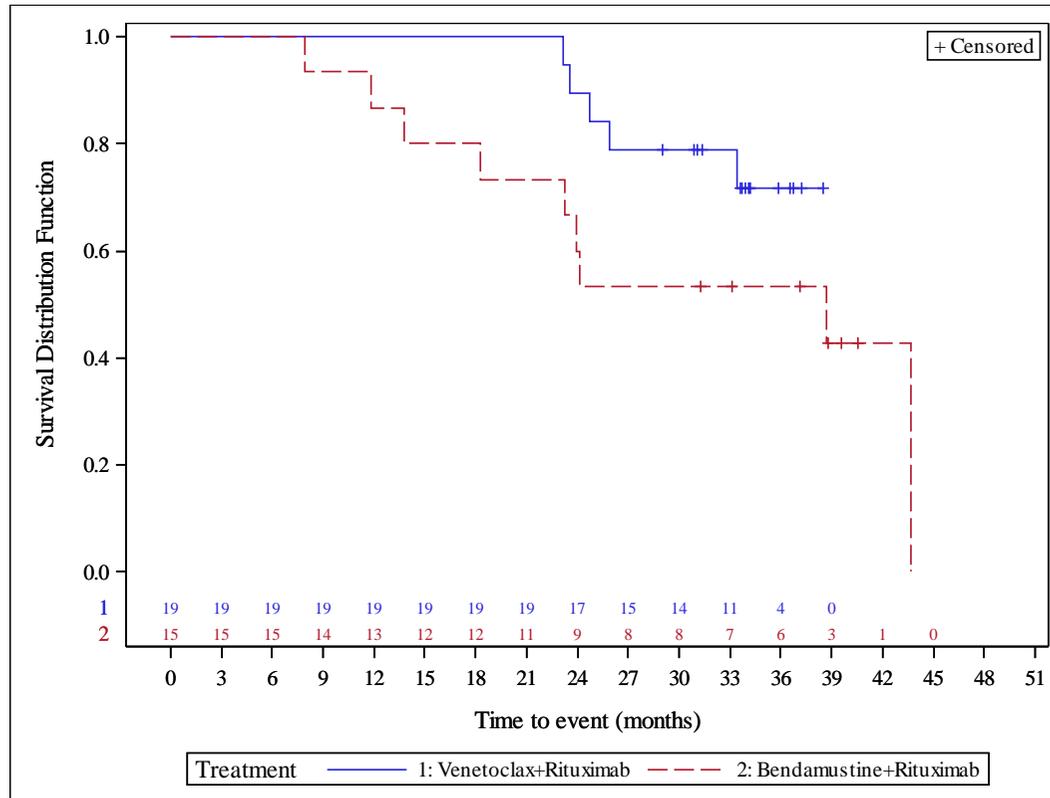
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

Anhang 4-G 1.4: Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

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

Figure 14.P4.2.1.8.2.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Gender: female
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final

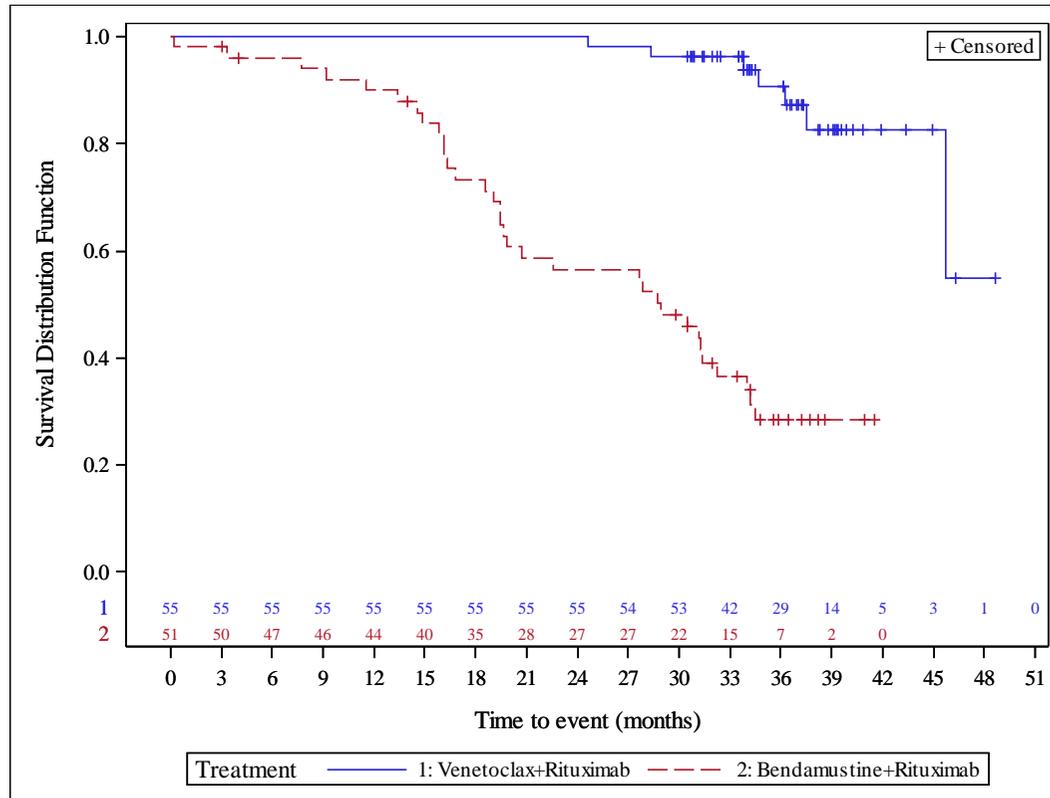


AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.2.1.8.2.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Gender: male
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final



AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

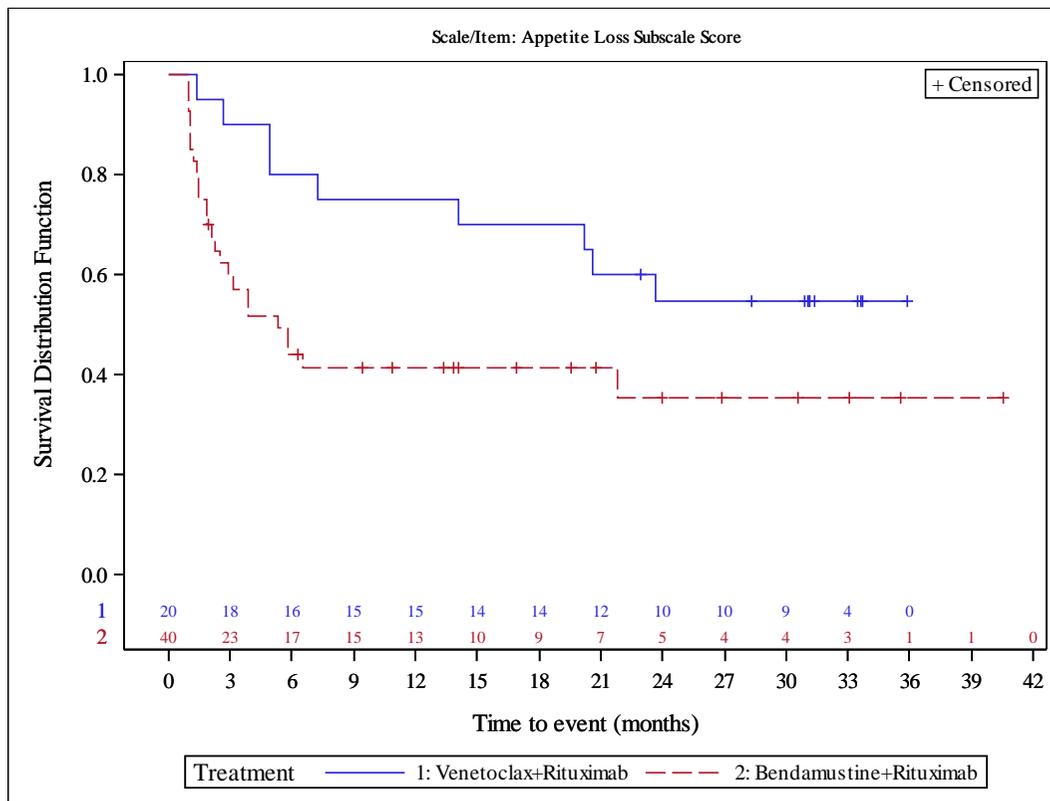
Anhang 4-G 1.5: Endpunkt Symptomatik

Anhang 4-G 1.5.1: EORTC QLQ-C30

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

Figure 14.P1.3.4.1.2.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Deterioration from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

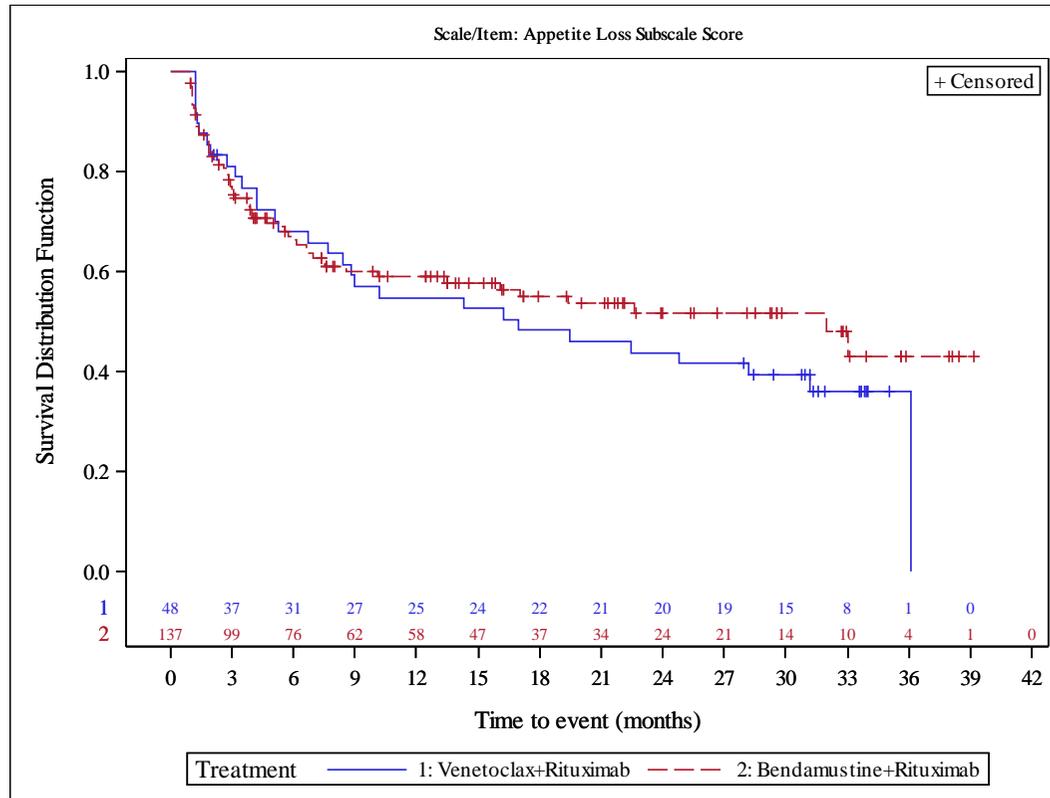


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.1.2.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Deterioration from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

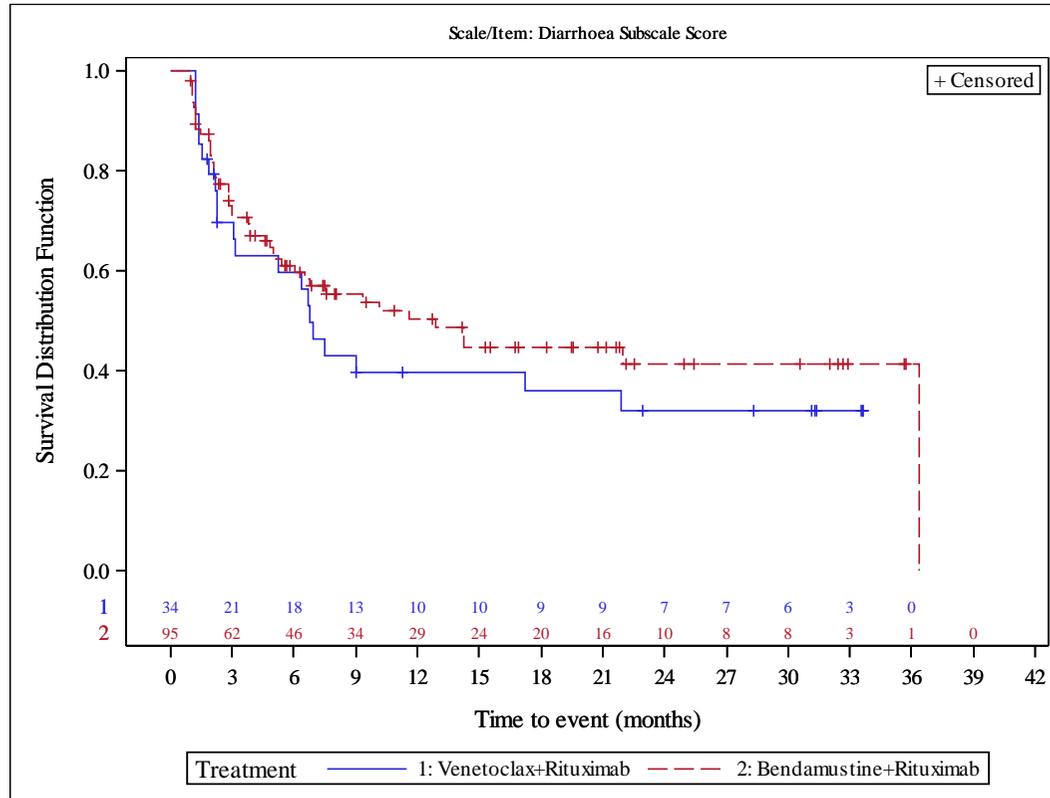


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.1.15.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Deterioration from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): High Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

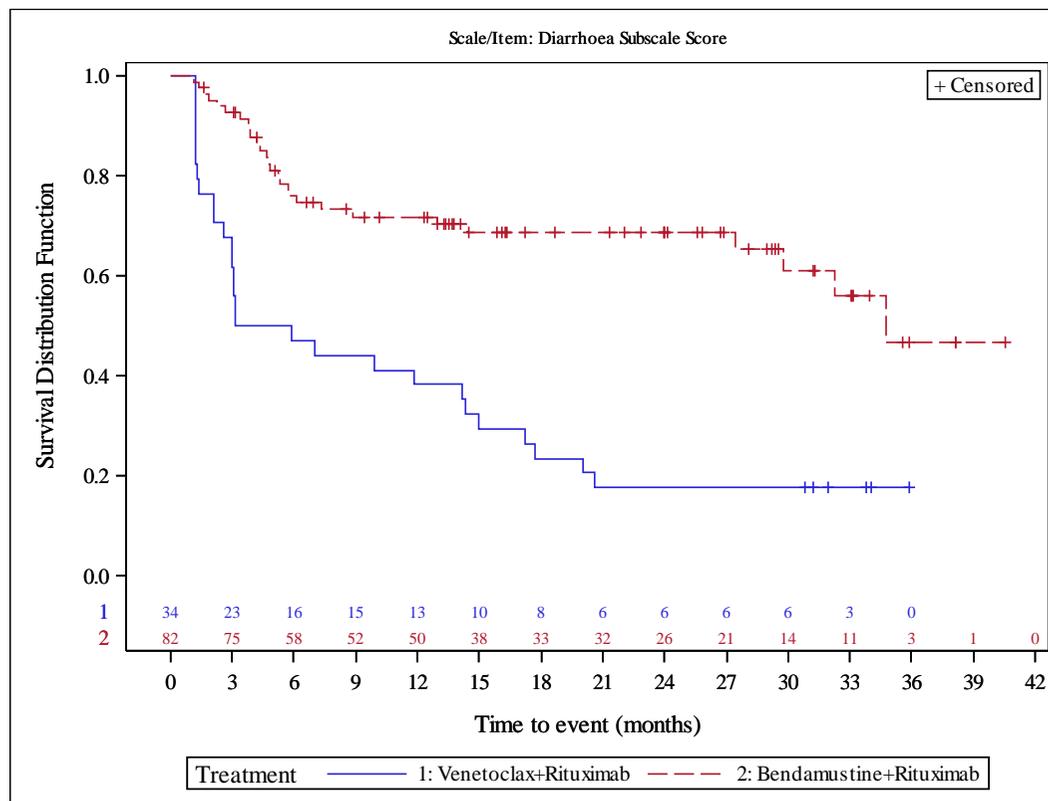


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.1.15.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Deterioration from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): Low Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

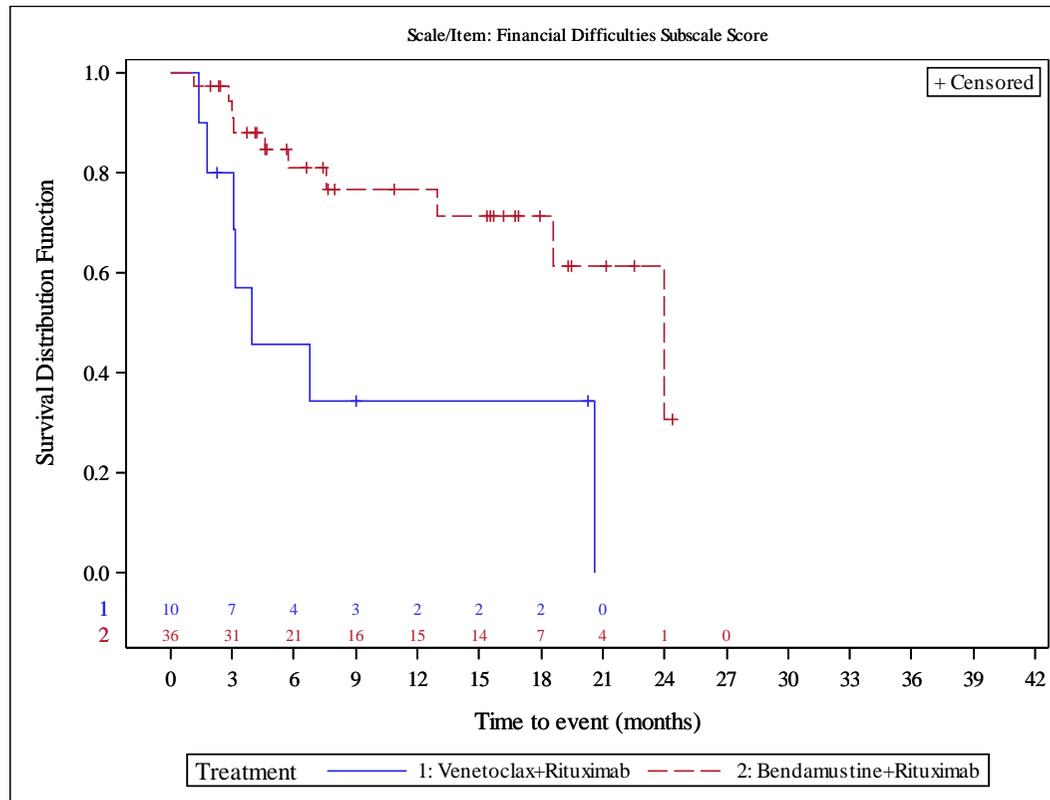


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P5.3.4.1.5.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and high risk according to IXRS stratification or 17p deletion/TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Deterioration from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $< 25 \times 10^9/L$
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final



Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P5.3.4.1.5.2

GO28667 Venetoclax

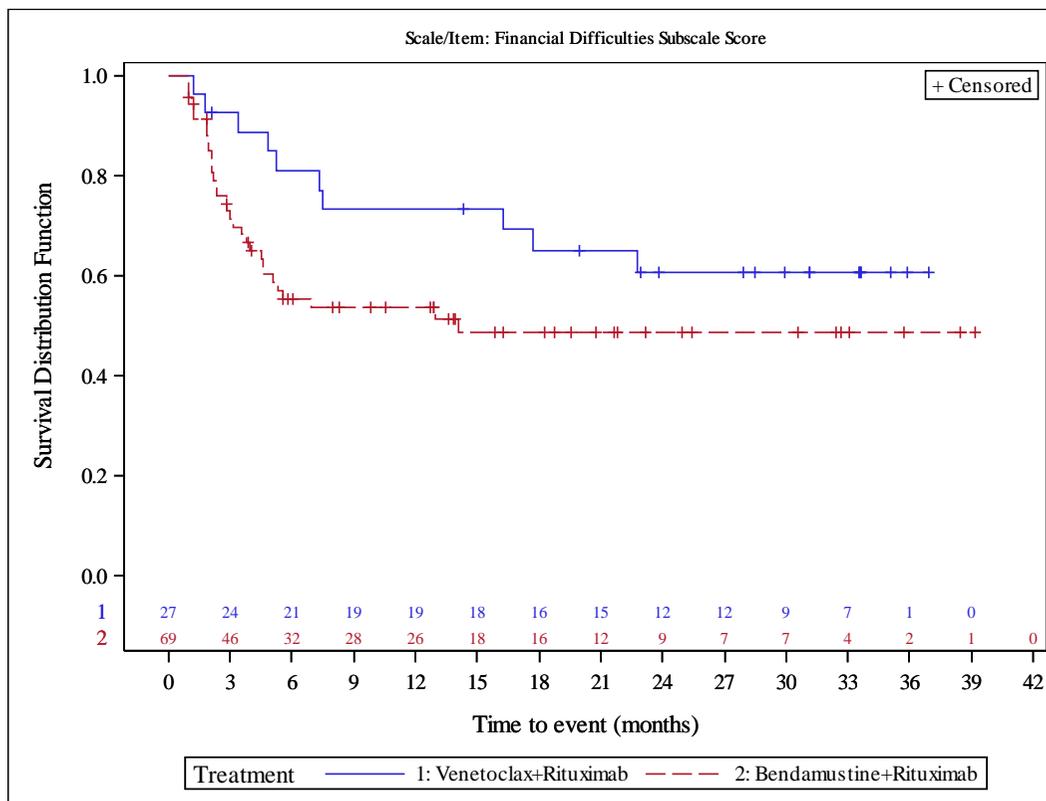
Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and high risk according to IXRS stratification or 17p deletion/TP53 mutation

Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Deterioration from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis

Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$

EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

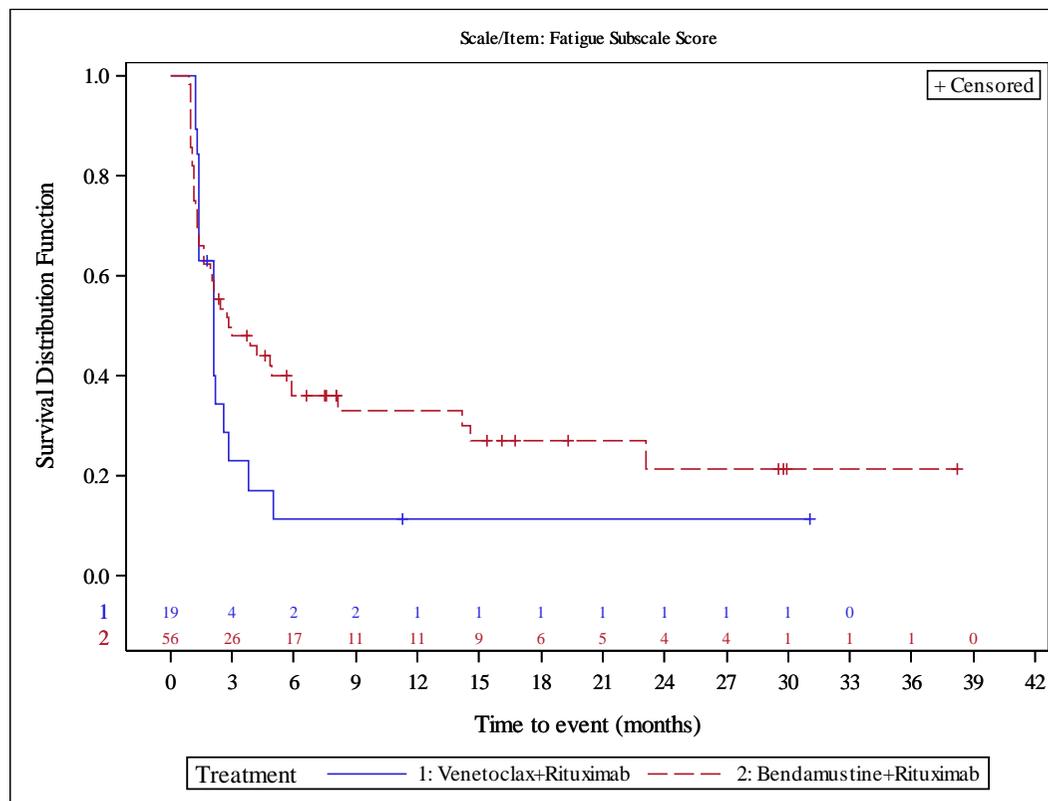


Subjects were censored at last assessment

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

Figure 14.P1.3.4.2.5.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 x 10⁹/L
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

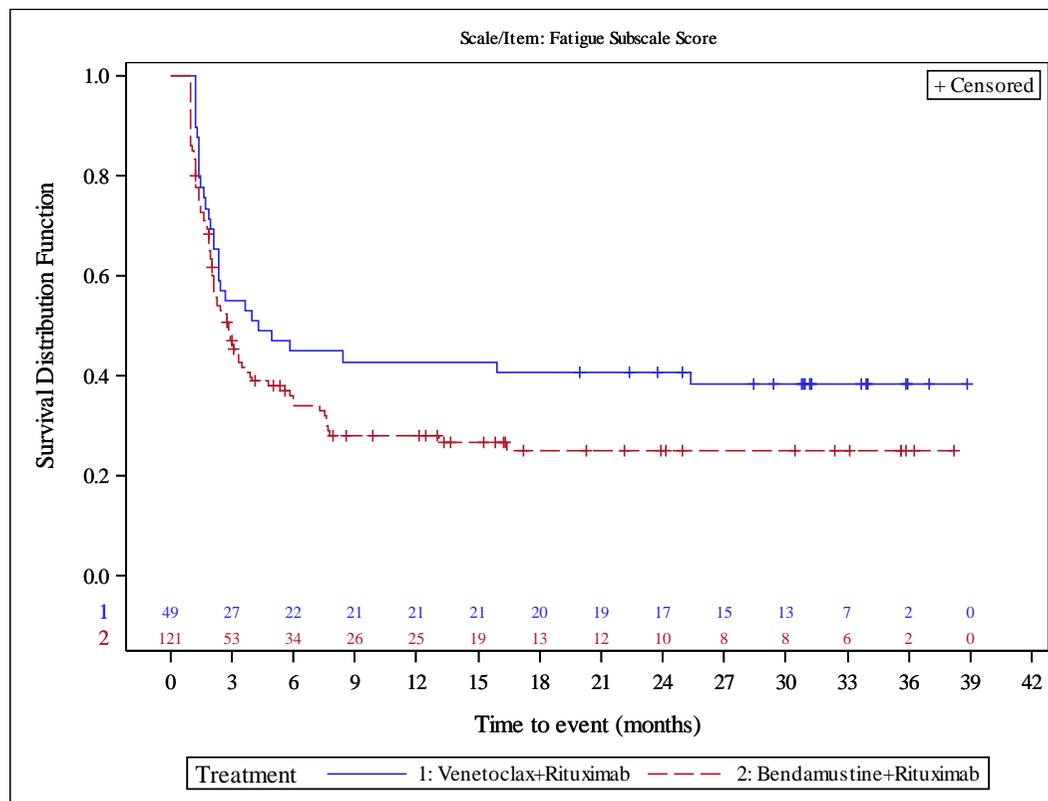


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.5.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

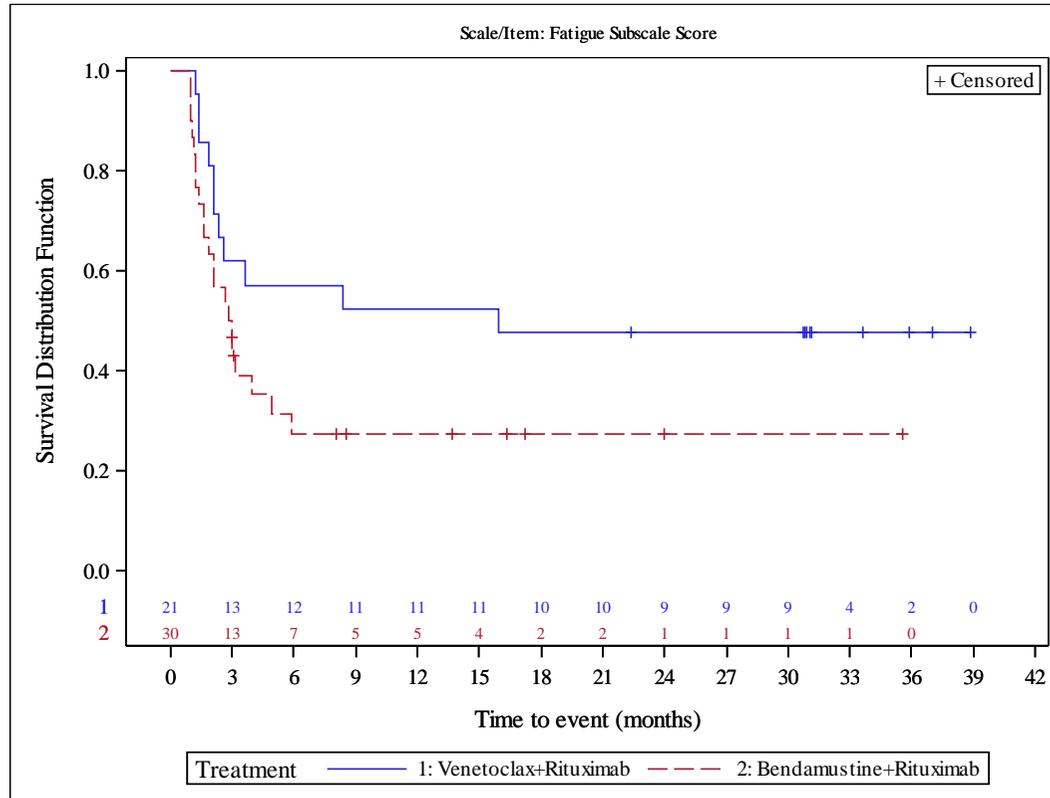


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.3.4.2.4.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: < 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

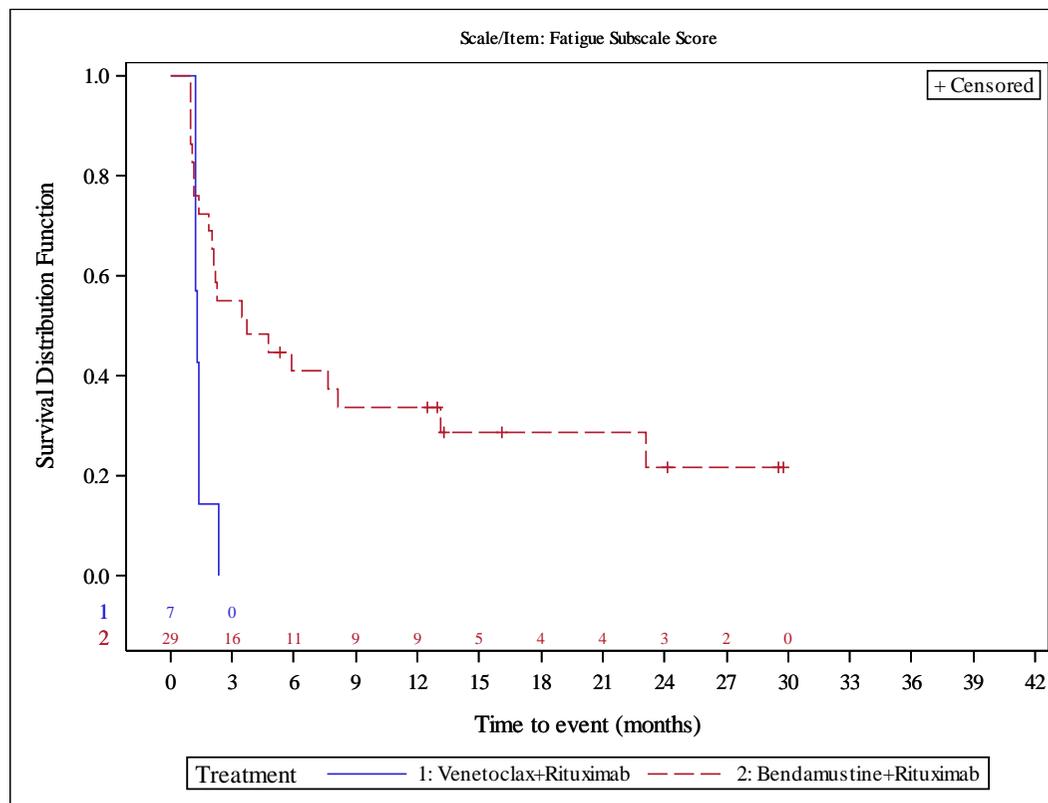


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.3.4.2.4.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: >= 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

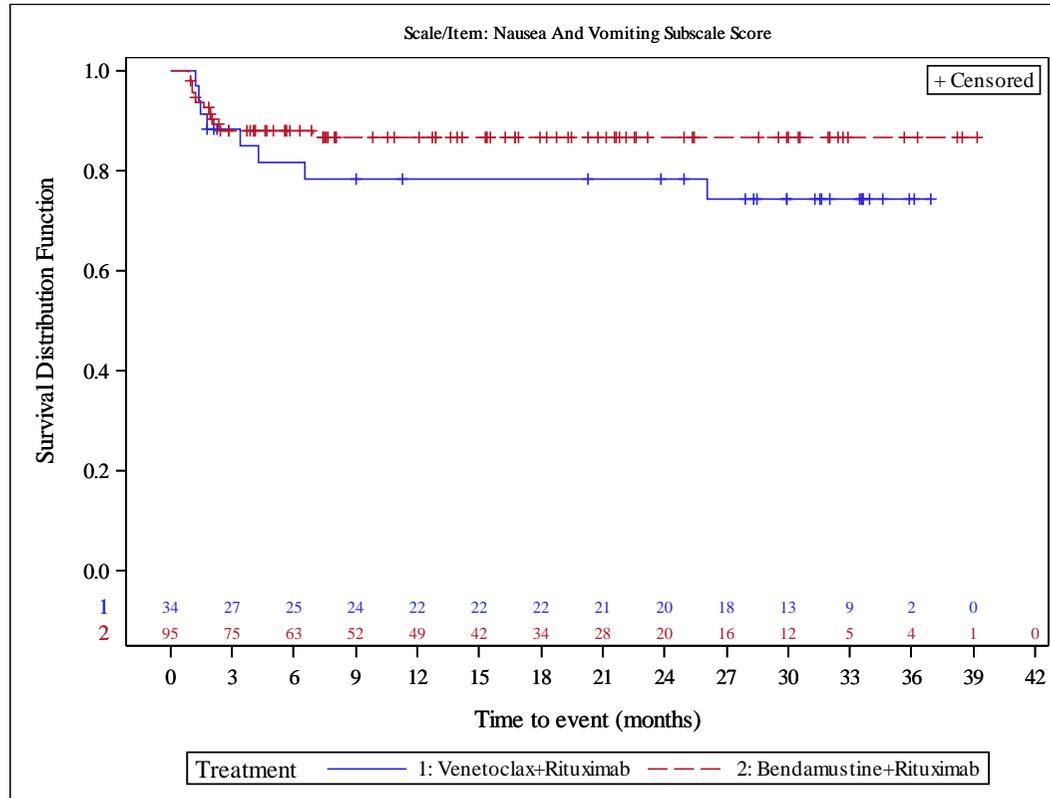


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.15.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): High Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

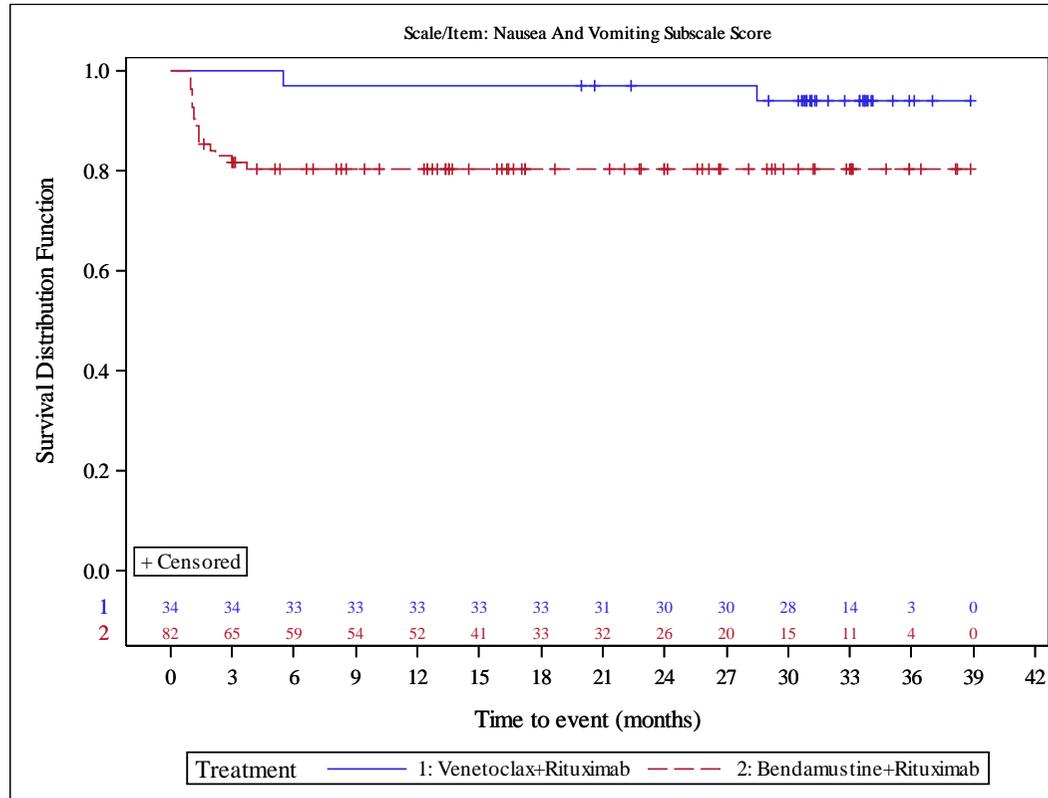


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.15.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): Low Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

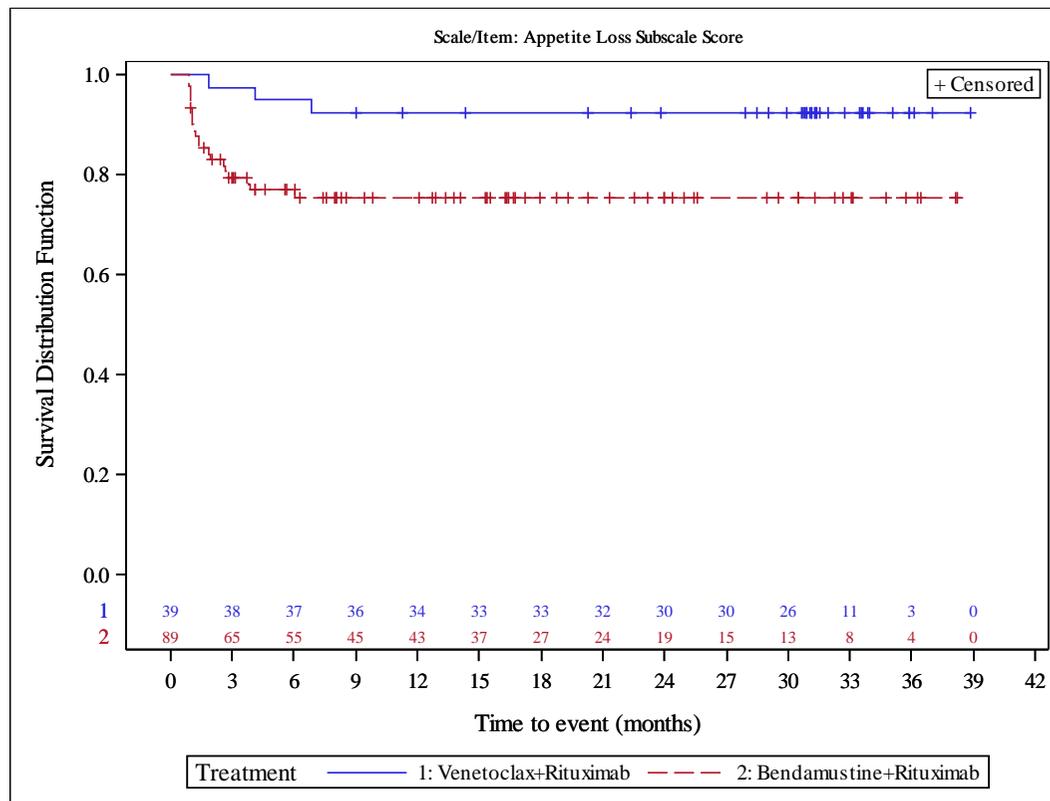


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.4.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: < 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

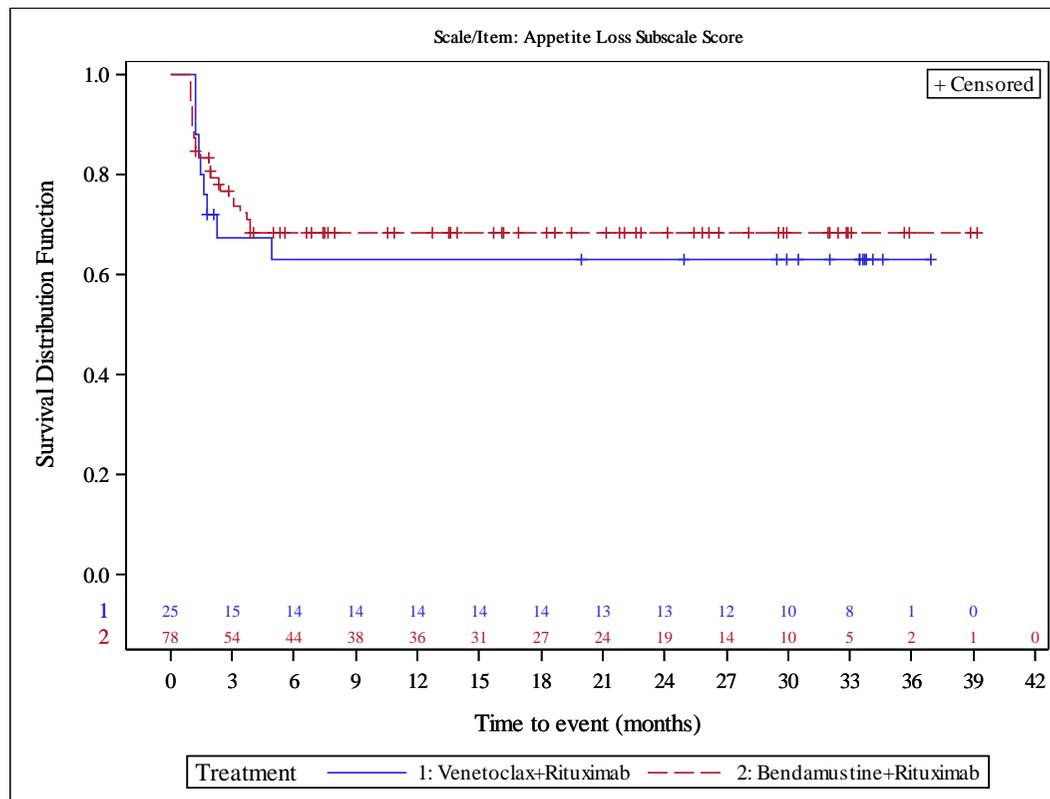


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.4.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: >= 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

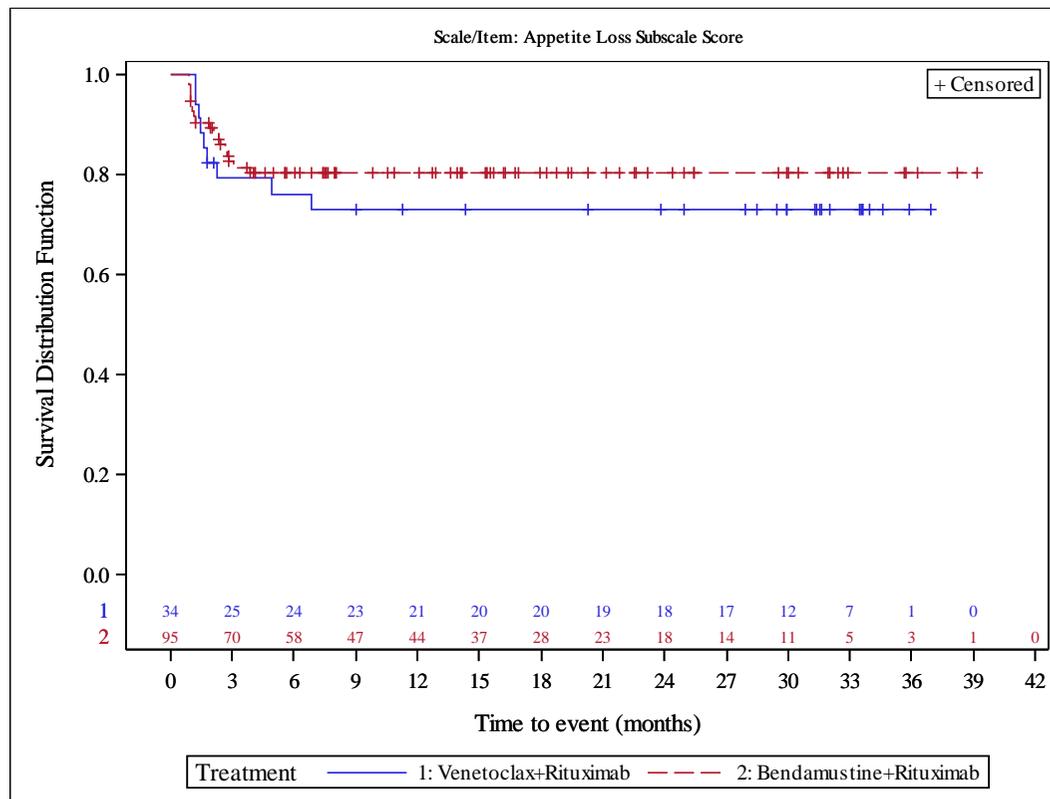


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.15.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): High Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

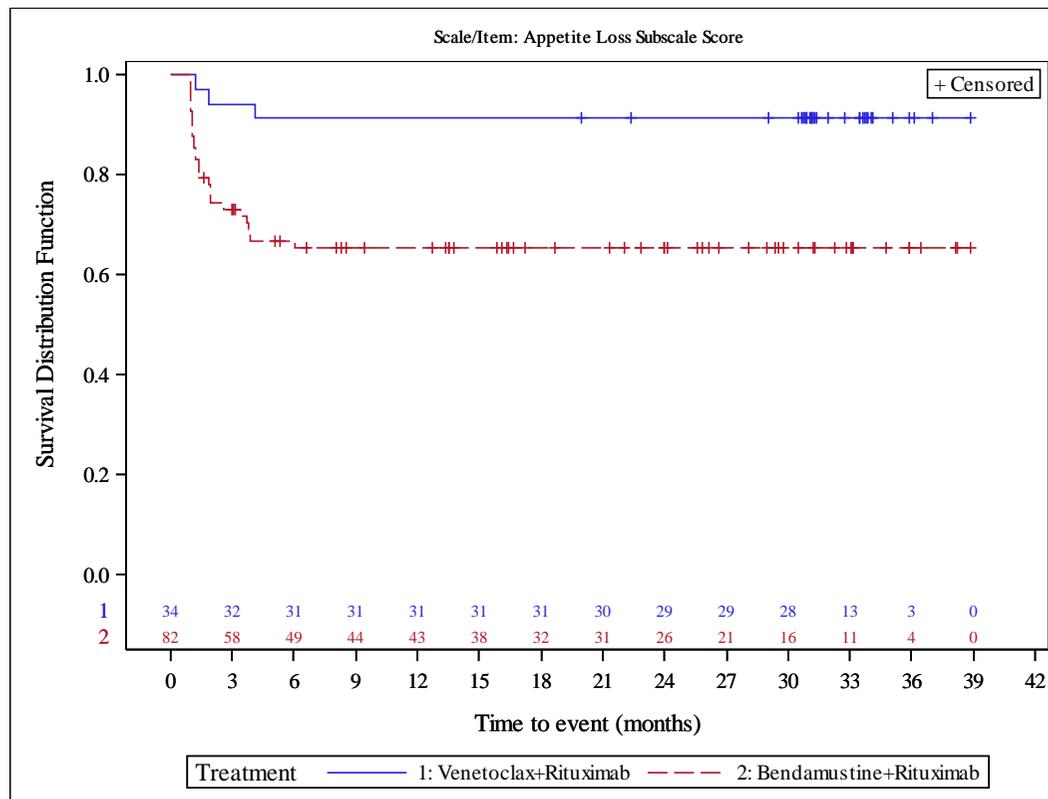


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.15.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): Low Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

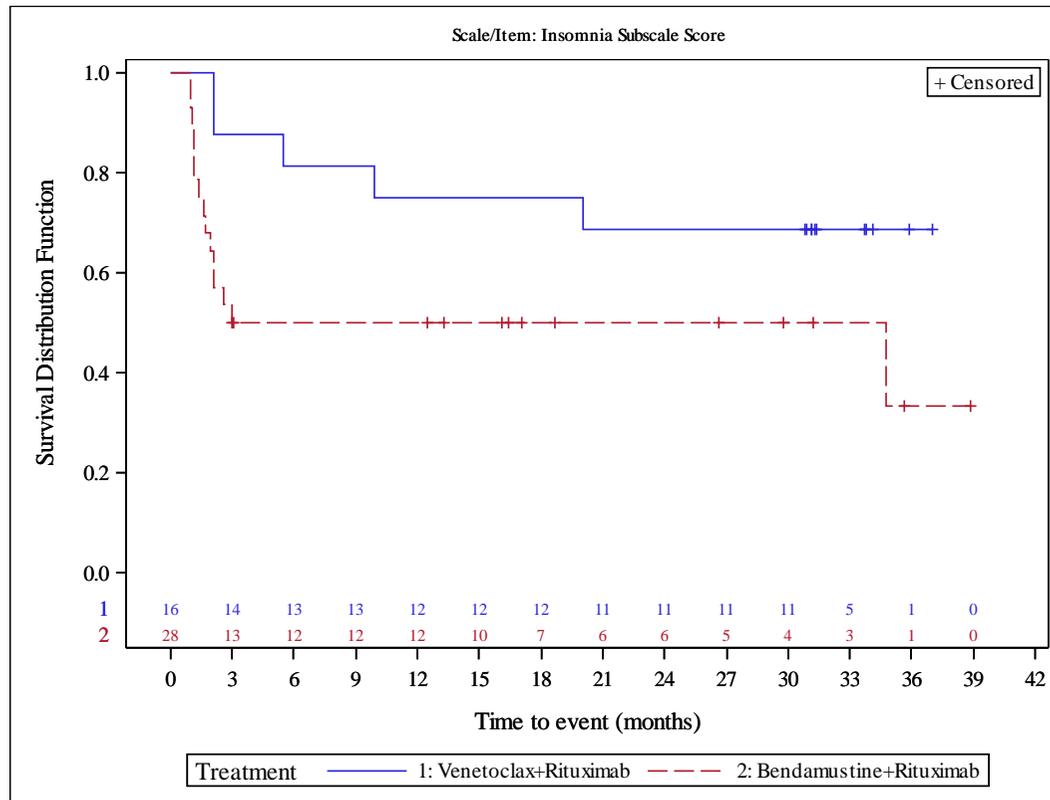


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.3.4.2.1.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

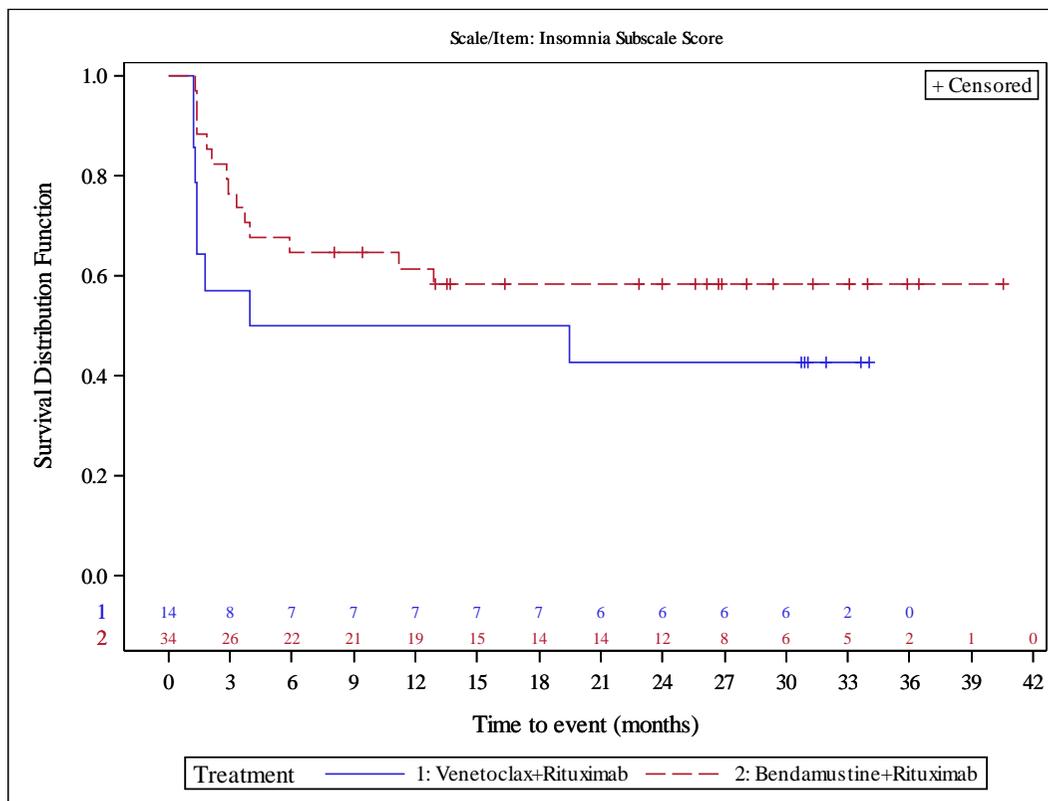


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.3.4.2.1.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

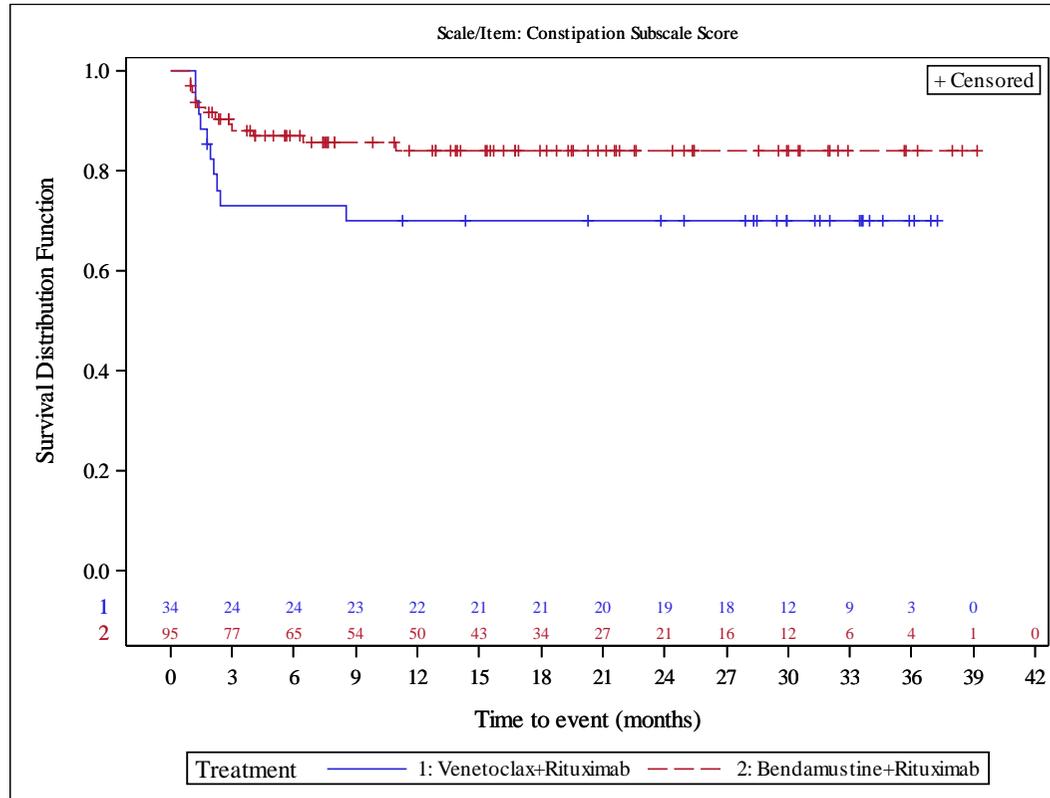


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.15.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): High Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

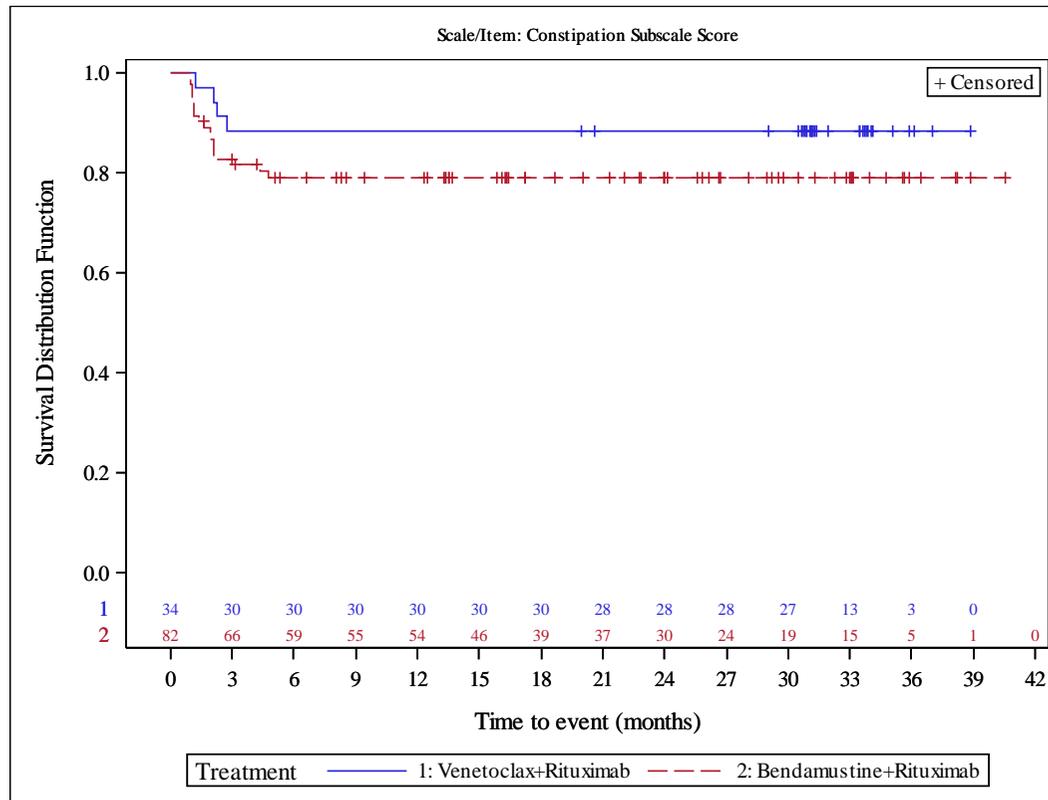


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.15.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): Low Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

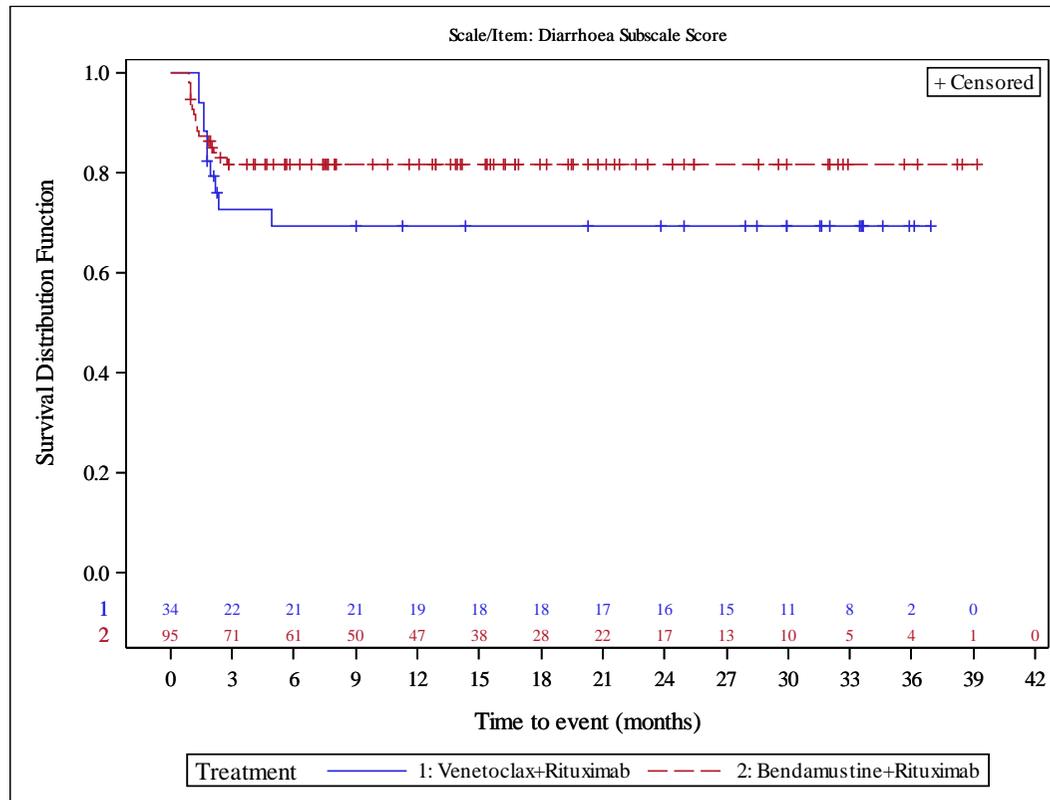


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.15.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): High Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

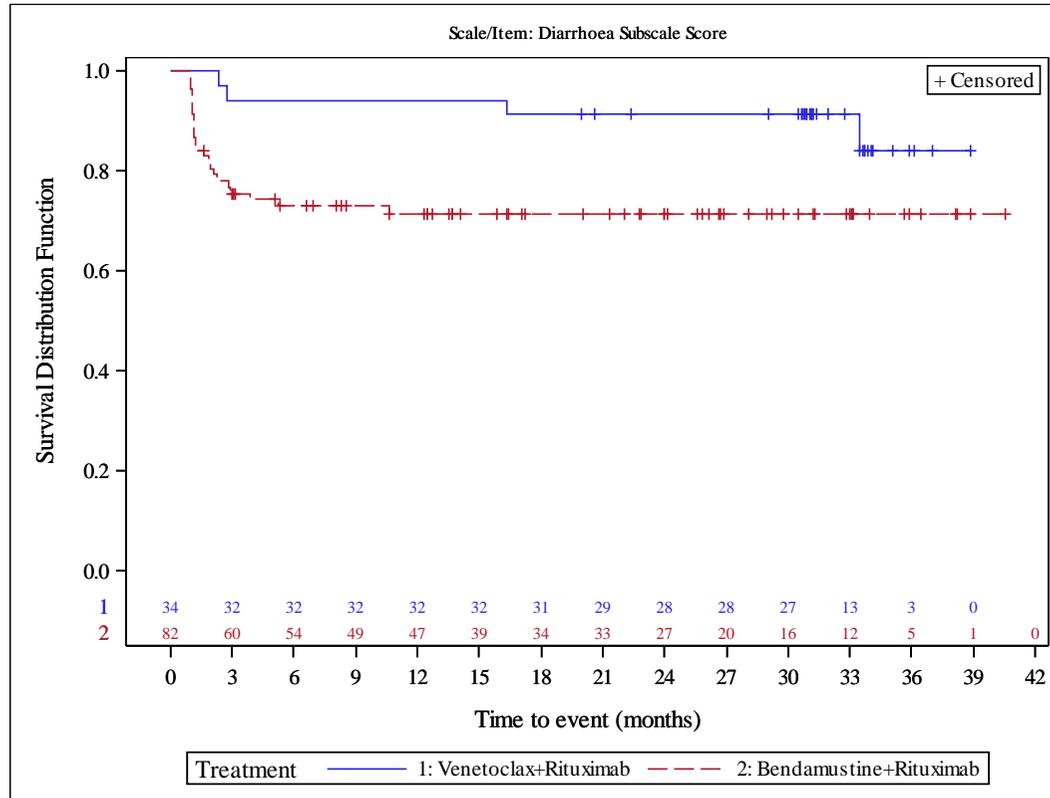


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.15.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Risk Status (Strata IXRS): Low Risk
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final



Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

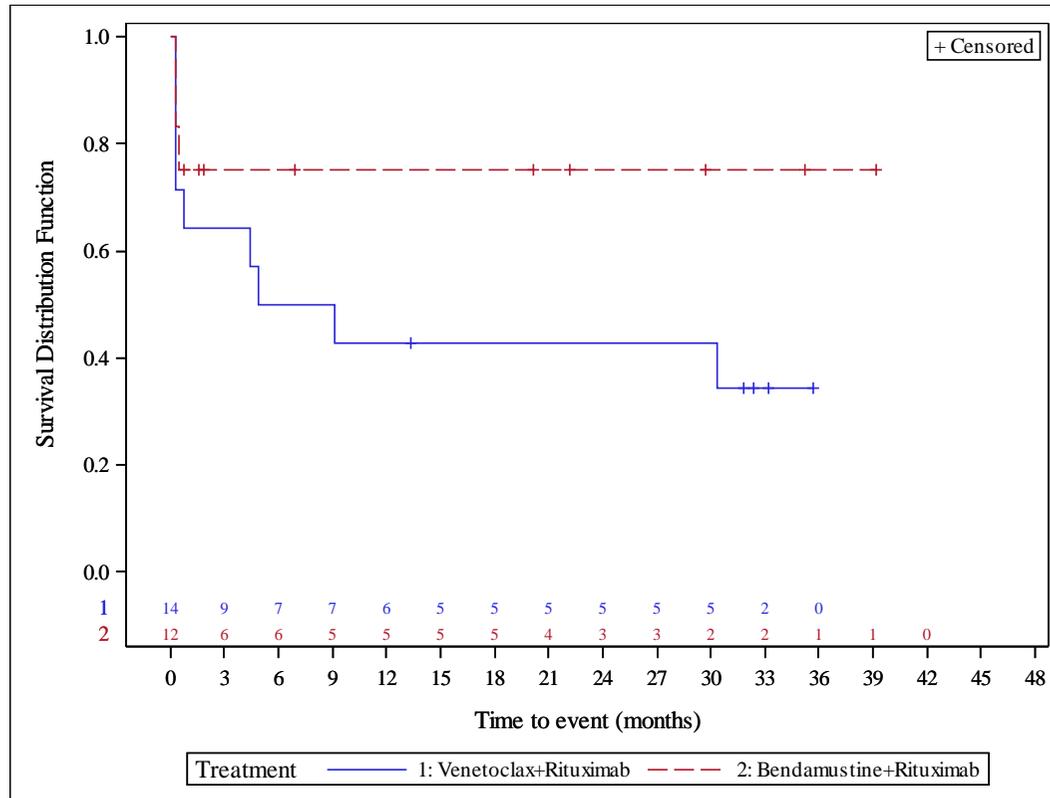
Anhang 4-G 1.5.2: EQ-5D-VAS

Anhang 4-G 1.5.3: B-Symptome

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

Figure 14.P1.2.2.13.3.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to First Reoccurrence of B-Symptoms (Subjects with at least one B-Symptom at Baseline) - Subgroup analysis
 Geographic Region (Strata IXRS): Australia/New Zealand
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final

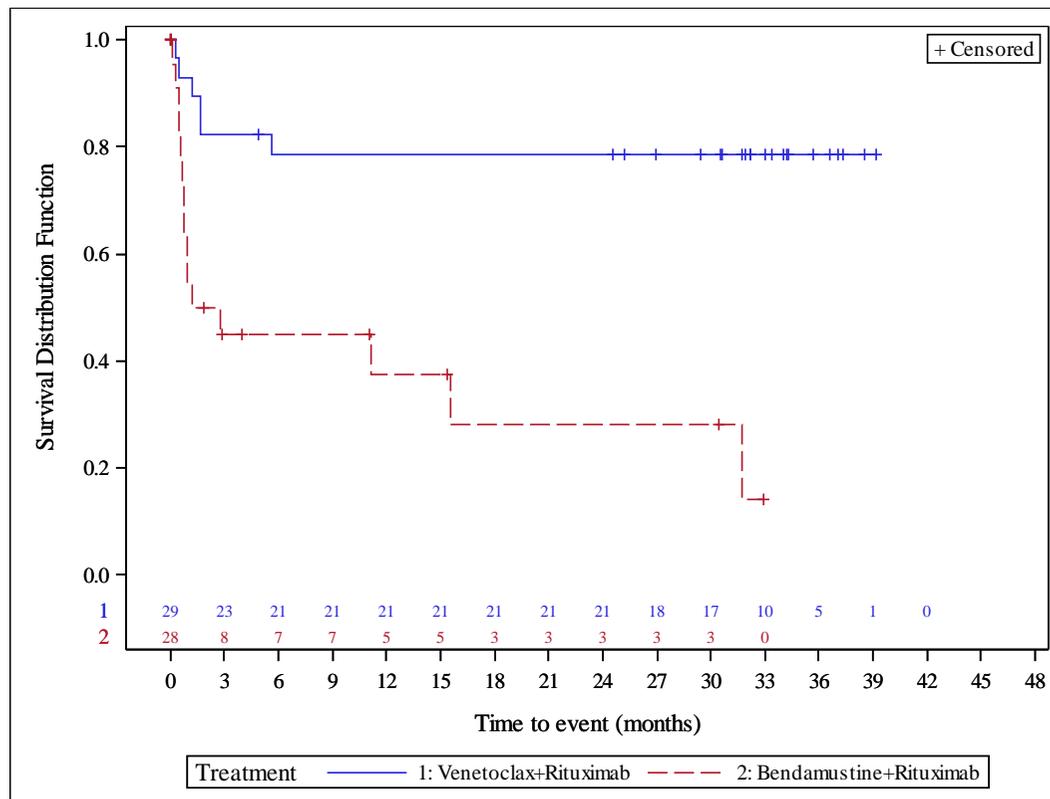


Patients without any post baseline visit are censored at day 0.
 Patients without loss of B-Symptoms are censored at day 0.
 Patients without treatment are censored at day 0.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.2.2.13.3.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to First Reoccurrence of B-Symptoms (Subjects with at least one B-Symptom at Baseline) - Subgroup analysis
 Geographic Region (Strata IXRS): Central And Eastern Europe
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final

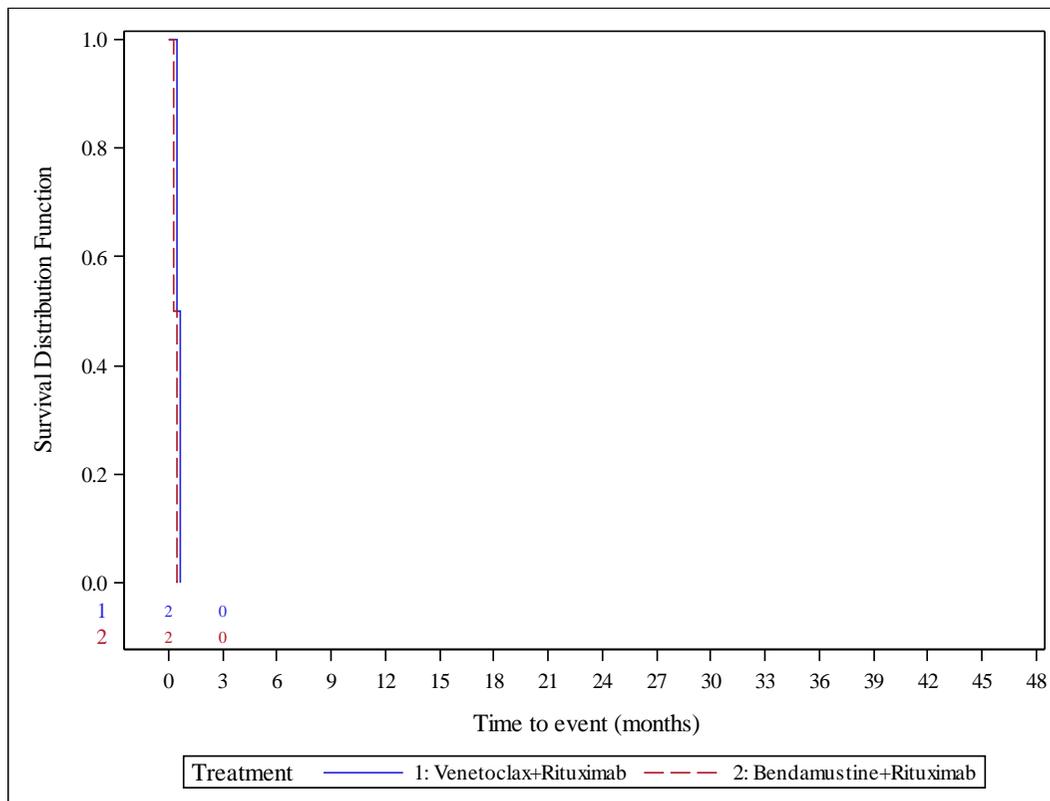


Patients without any post baseline visit are censored at day 0.
 Patients without loss of B-Symptoms are censored at day 0.
 Patients without treatment are censored at day 0.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.2.2.13.3.3
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to First Reoccurrence of B-Symptoms (Subjects with at least one B-Symptom at Baseline) - Subgroup analysis
 Geographic Region (Strata IXRS): U.S./Canada
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final

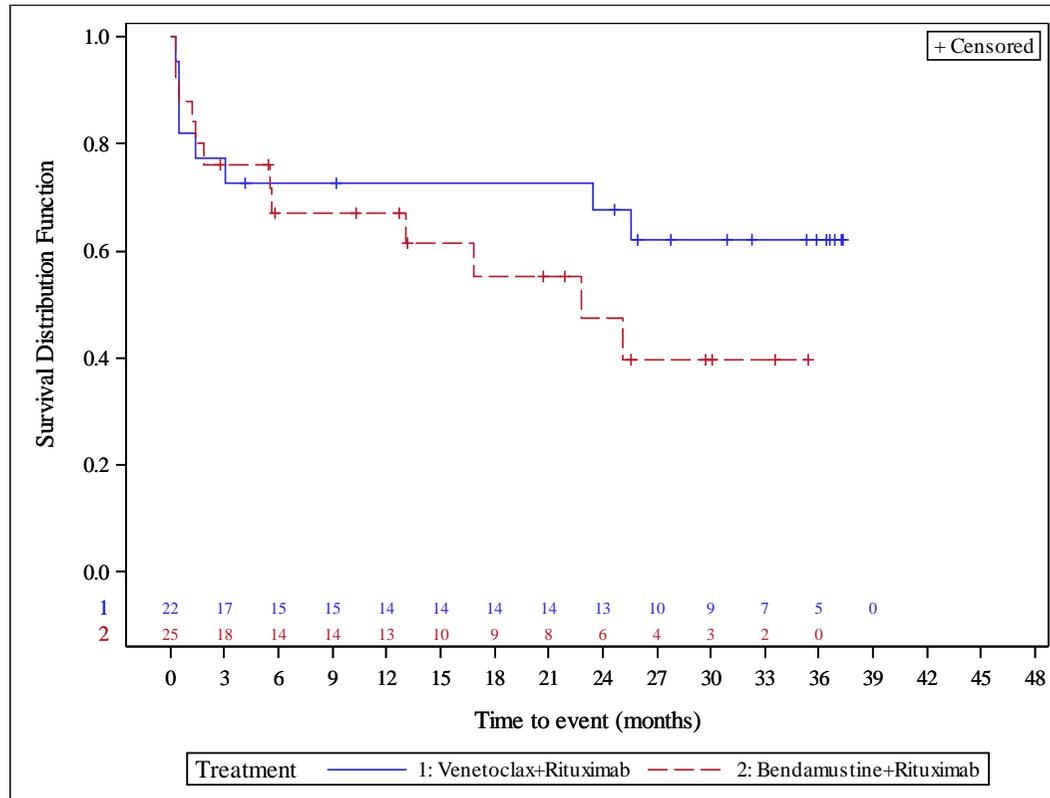


Patients without any post baseline visit are censored at day 0.
 Patients without loss of B-Symptoms are censored at day 0.
 Patients without treatment are censored at day 0.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.2.2.13.3.4
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to First Reoccurrence of B-Symptoms (Subjects with at least one B-Symptom at Baseline) - Subgroup analysis
 Geographic Region (Strata IXRS): Western Europe
 Intent-to-Treat Patients

Version: Final



Patients without any post baseline visit are censored at day 0.
 Patients without loss of B-Symptoms are censored at day 0.
 Patients without treatment are censored at day 0.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.2.2.13.5.1

GO28667 Venetoclax

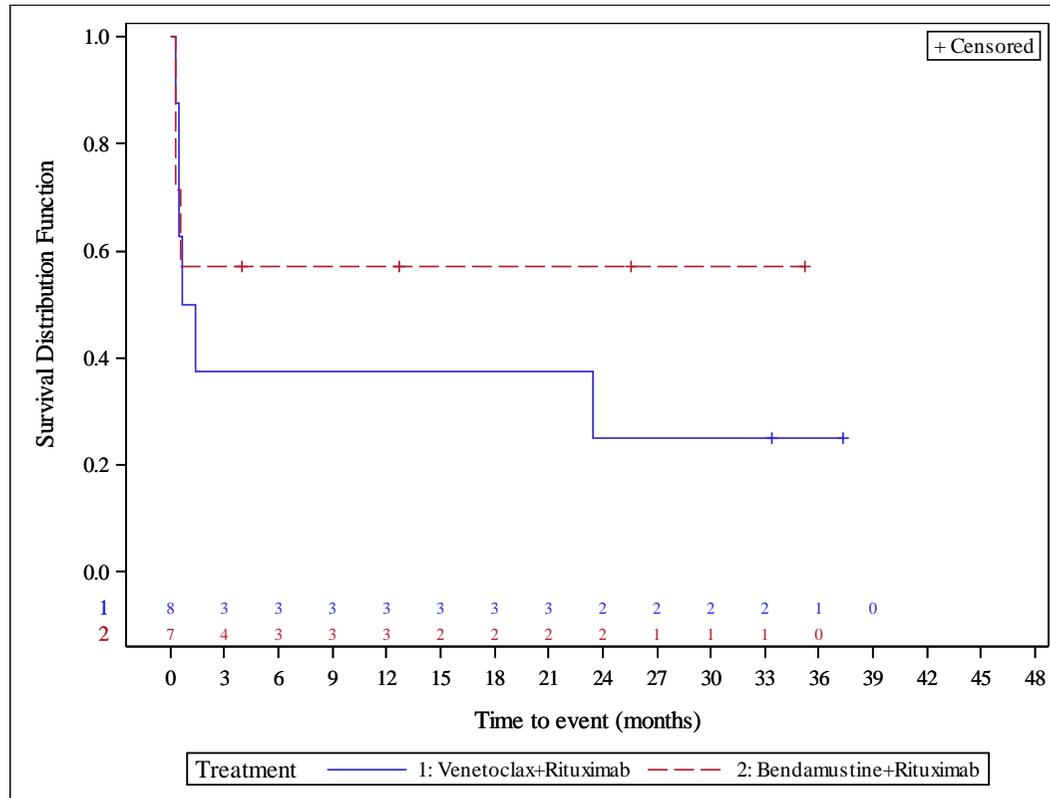
Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification

Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to First Reoccurrence of B-Symptoms (Subjects with at least one B-Symptom at Baseline) - Subgroup analysis

Baseline ALC counts: $< 25 \times 10^9/L$

Intent-to-Treat Patients

Version: Final



Patients without any post baseline visit are censored at day 0.

Patients without loss of B-Symptoms are censored at day 0.

Patients without treatment are censored at day 0.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.2.2.13.5.2

GO28667 Venetoclax

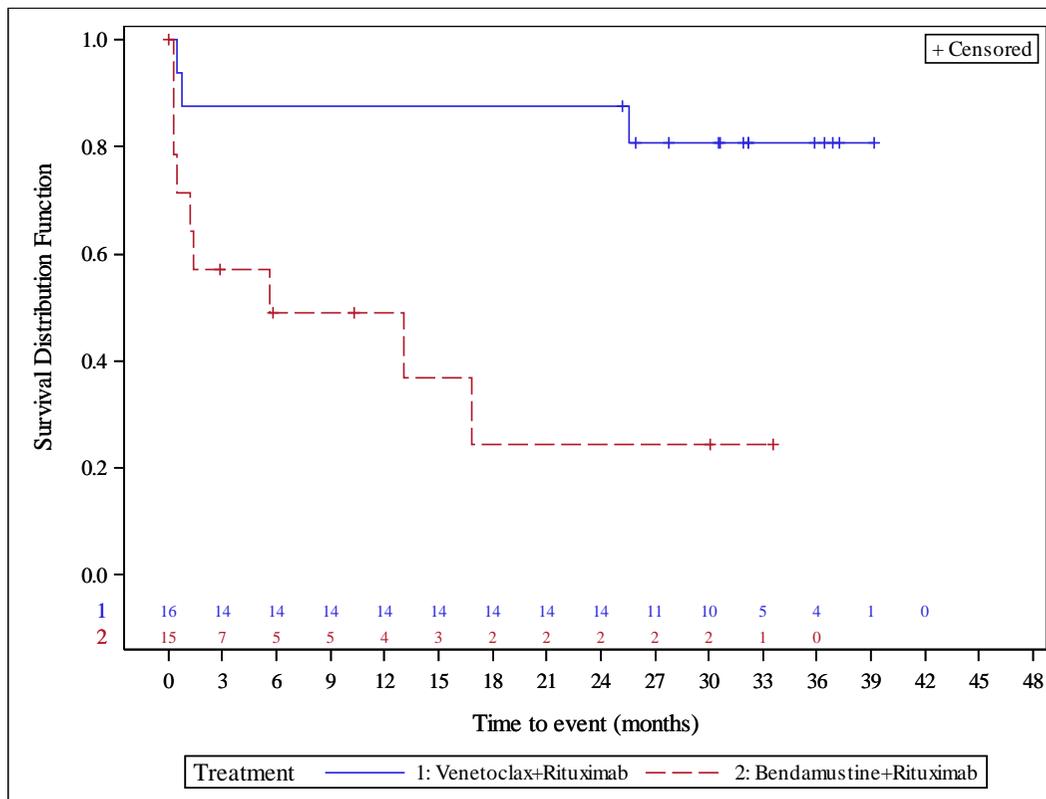
Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification

Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to First Reoccurrence of B-Symptoms (Subjects with at least one B-Symptom at Baseline) - Subgroup analysis

Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$

Intent-to-Treat Patients

Version: Final



Patients without any post baseline visit are censored at day 0.

Patients without loss of B-Symptoms are censored at day 0.

Patients without treatment are censored at day 0.

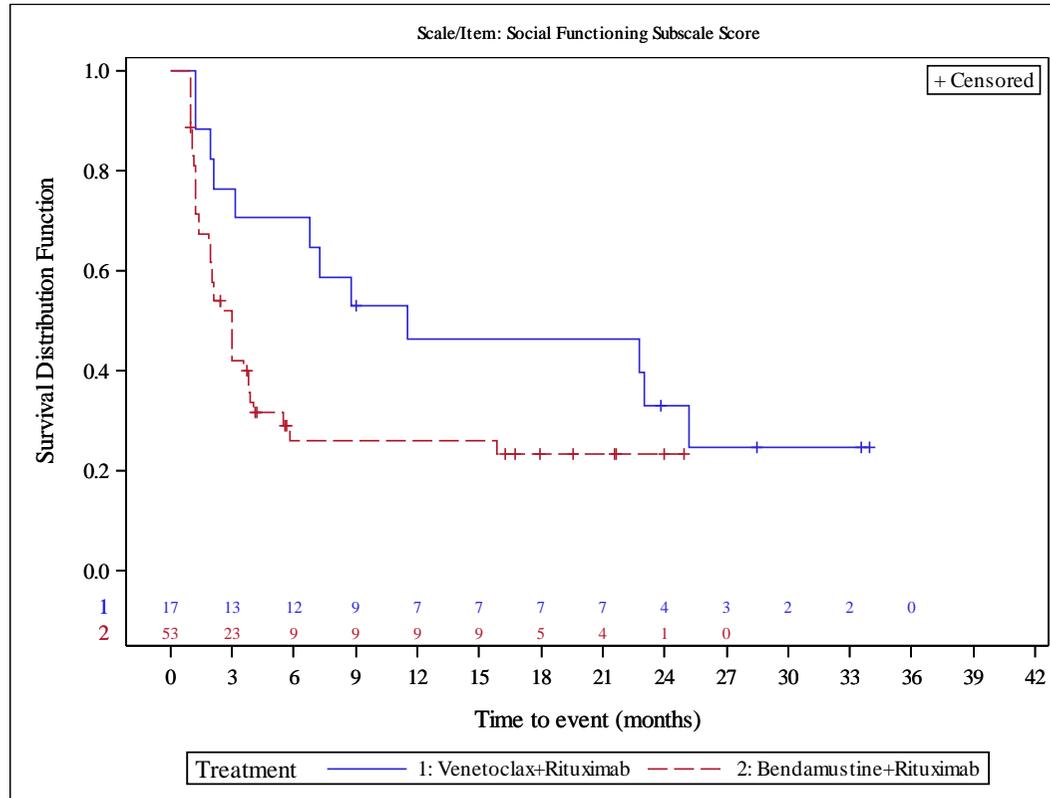
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

Anhang 4-G 1.6: Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30

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

Figure 14.P5.3.4.1.4.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and high risk according to IXRS stratification or 17p deletion/TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Deterioration from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: < 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

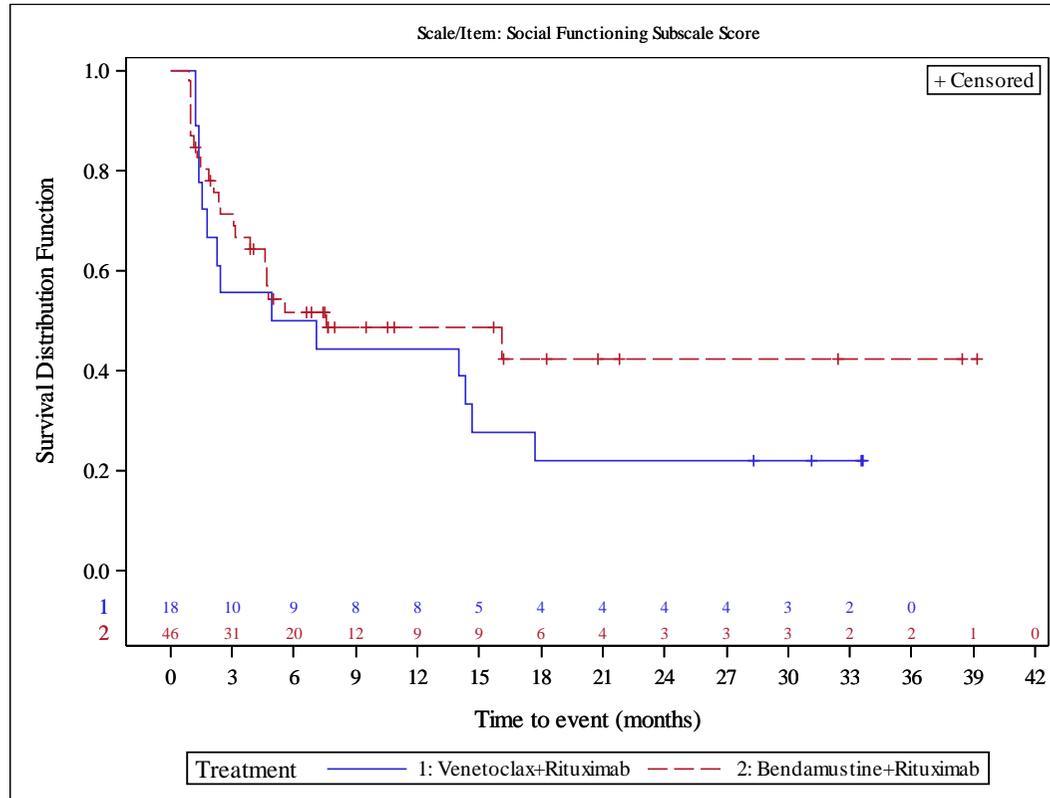


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P5.3.4.1.4.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and high risk according to IXRS stratification or 17p deletion/TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Deterioration from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: >= 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

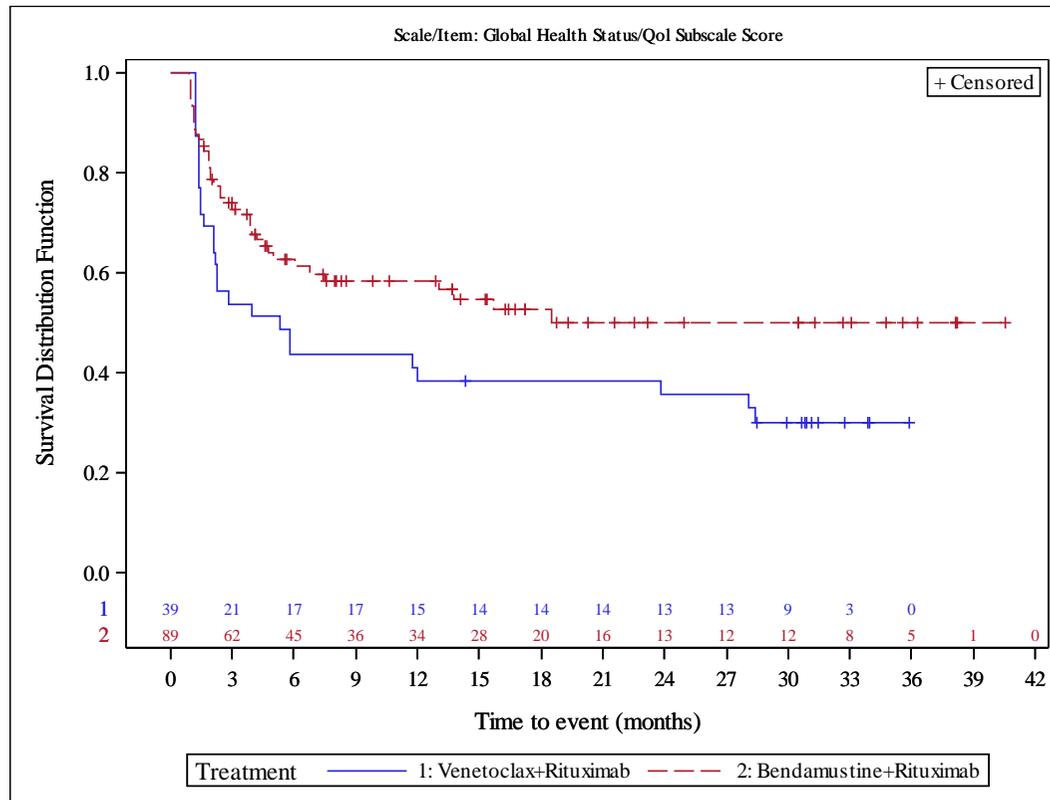


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.4.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: < 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

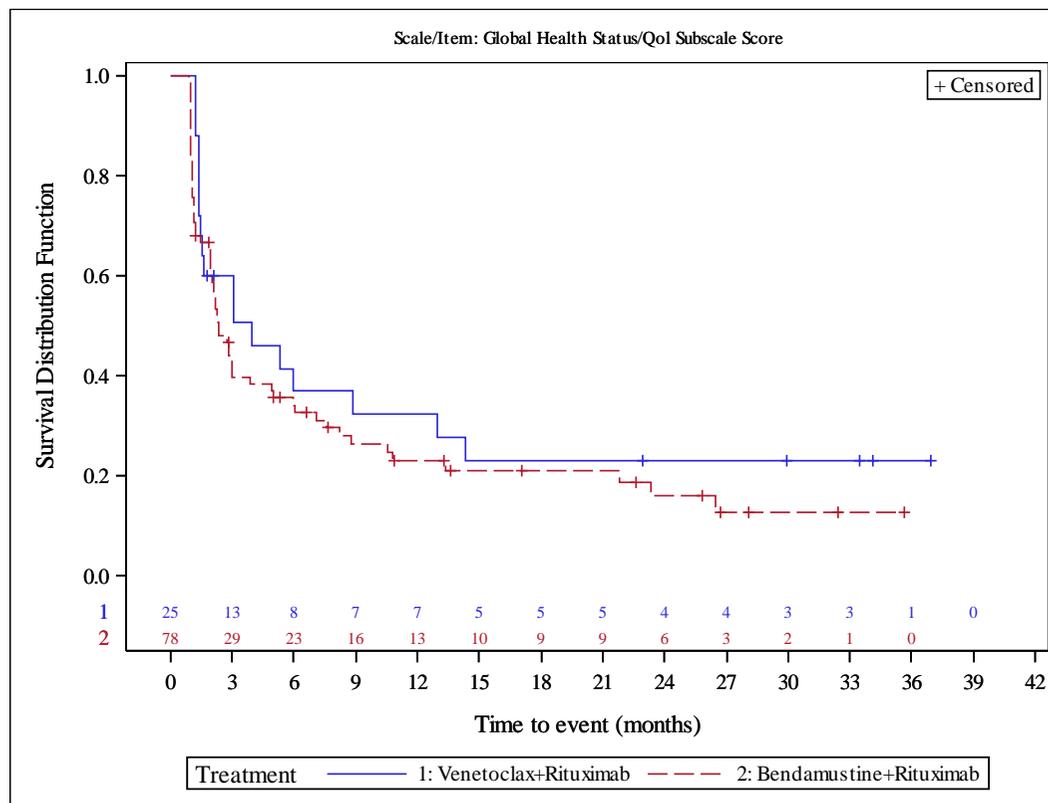


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.3.4.2.4.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: >= 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

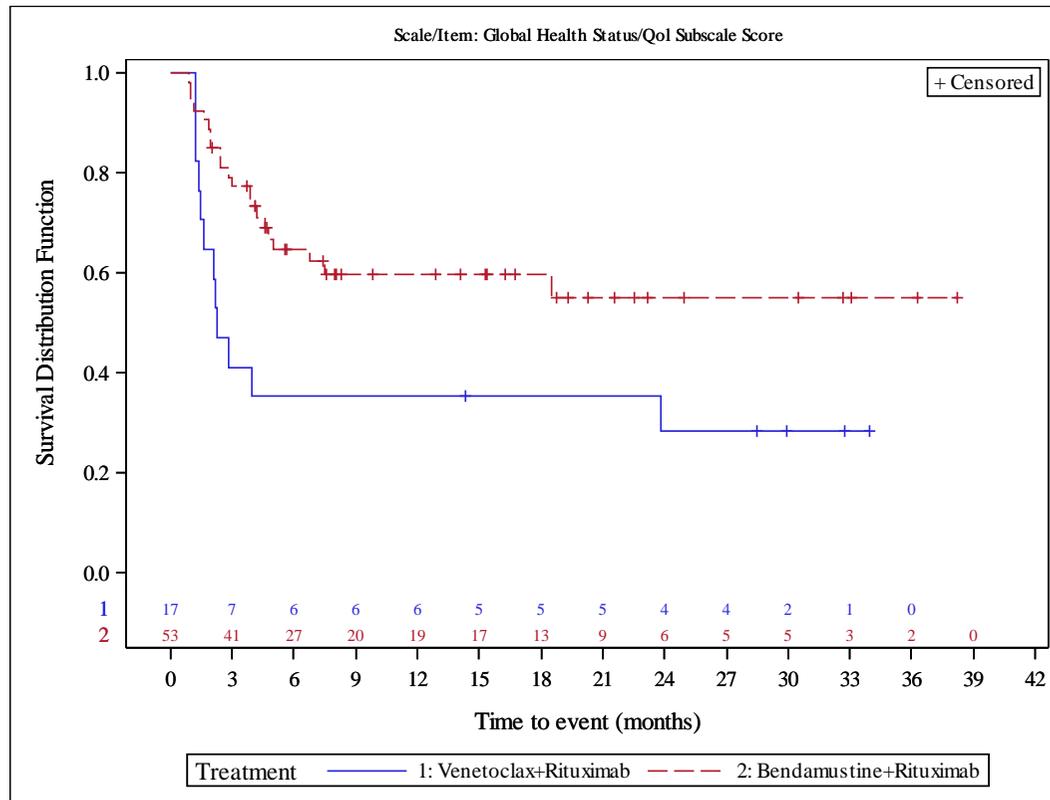


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P5.3.4.2.4.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and high risk according to IXRS stratification or 17p deletion/TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: < 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

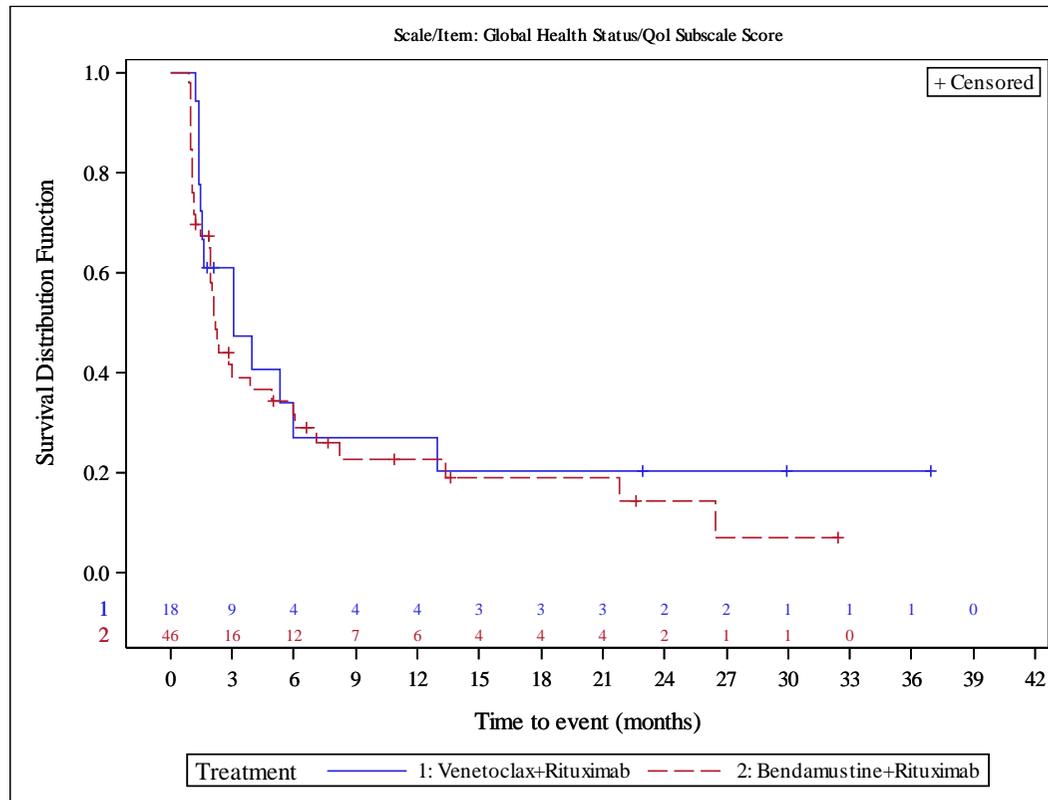


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P5.3.4.2.4.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and high risk according to IXRS stratification or 17p deletion/TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: >= 5 cm
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

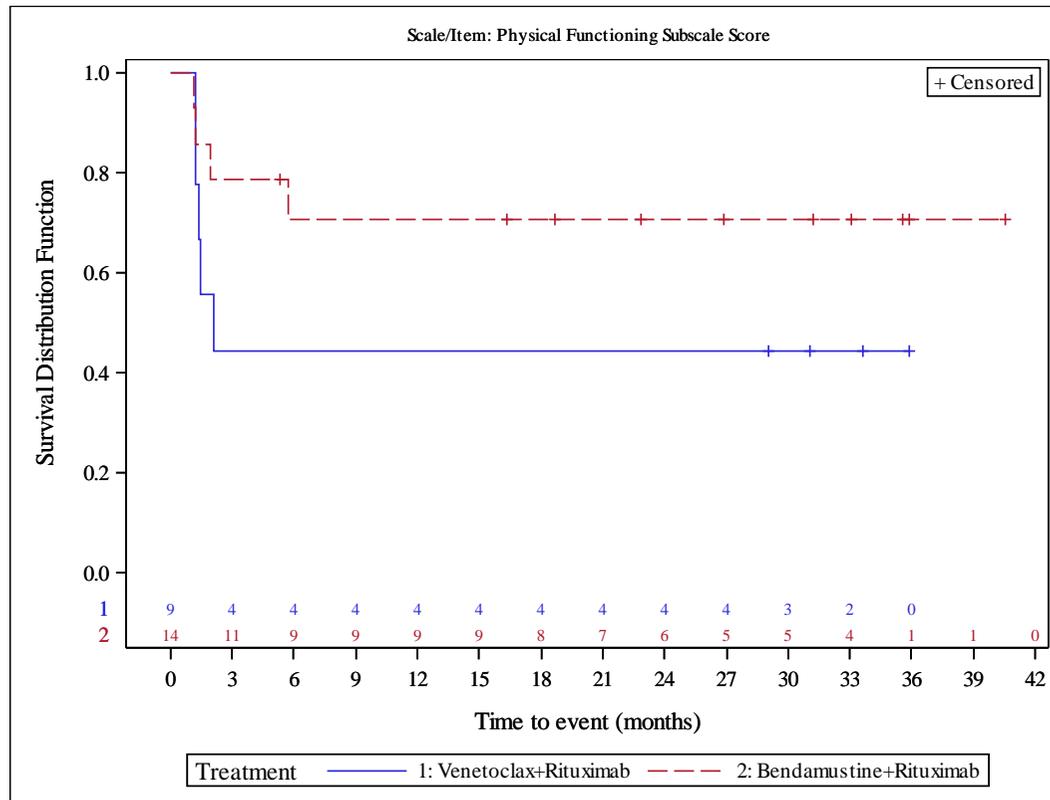


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.3.4.2.2.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

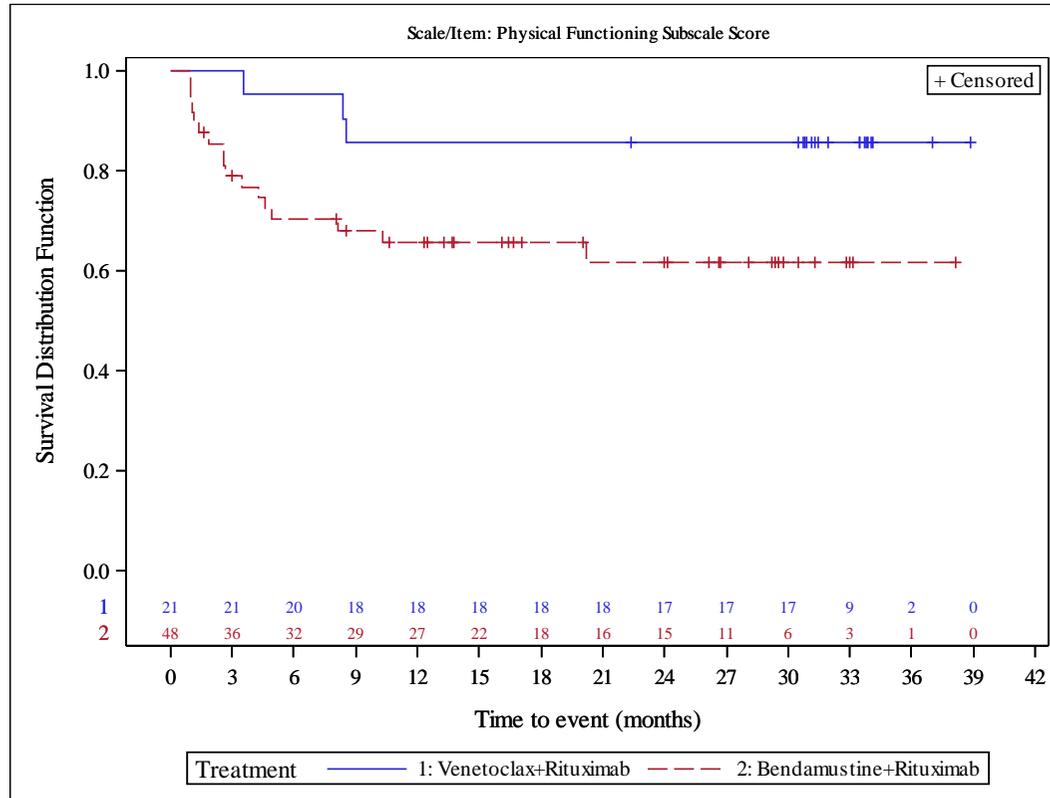


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.3.4.2.2.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

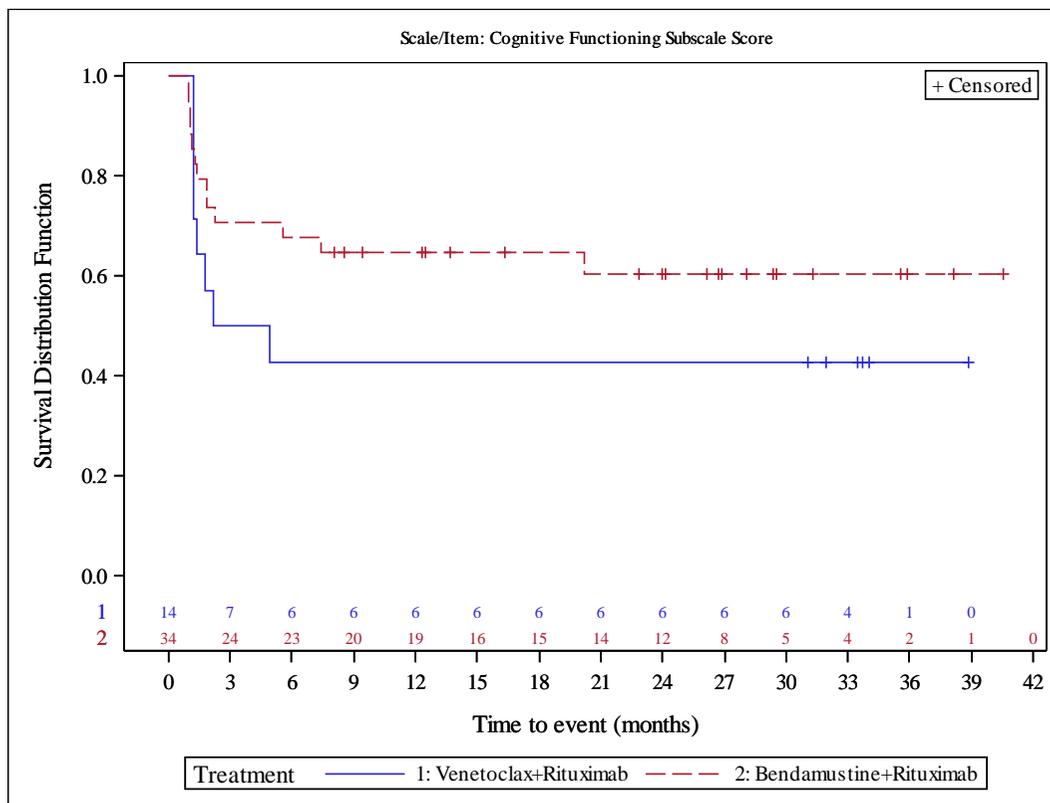


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.3.4.2.1.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final

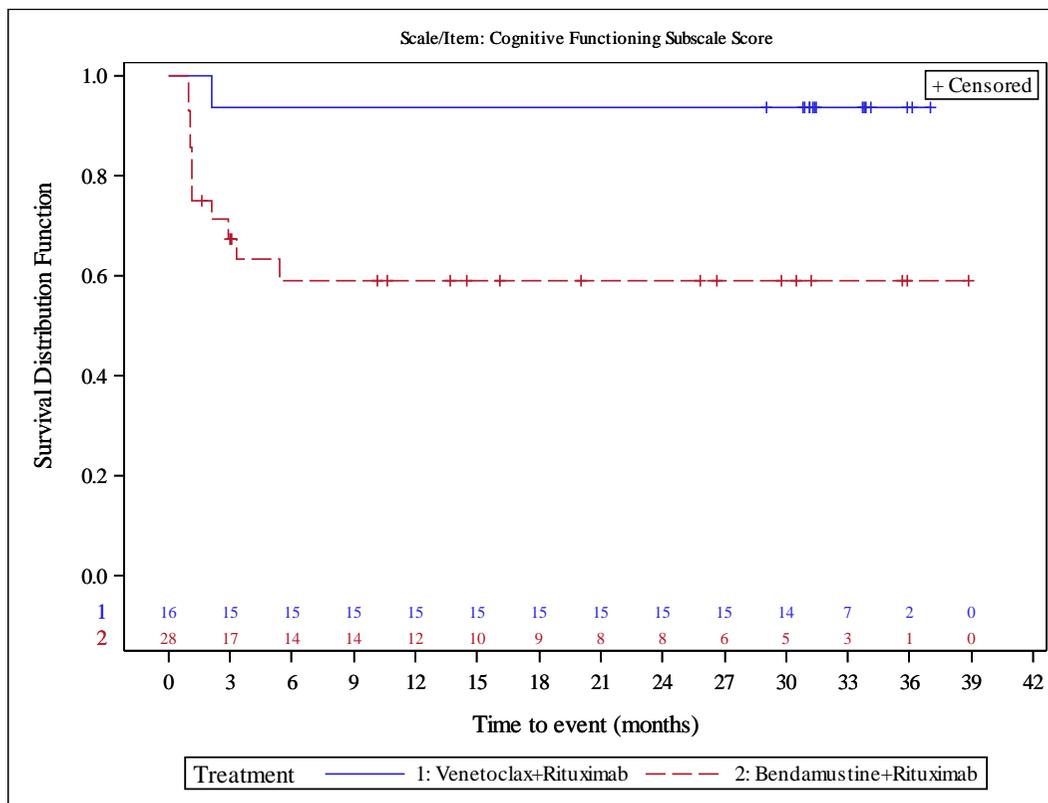


Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.3.4.2.1.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to 10 point-Improvement from Baseline: EORTC-QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 EORTC QLQ-C30 Population

Version: Final



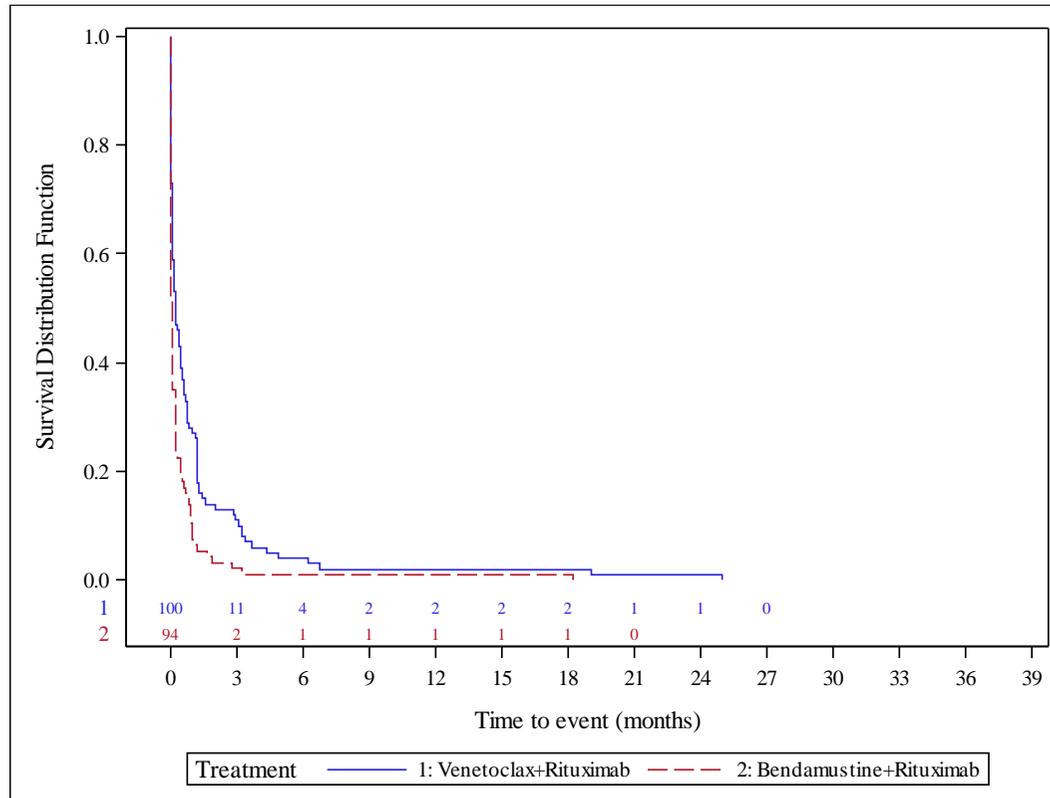
Subjects were censored at last assessment
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

Anhang 4-G 1.7: Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

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

Figure 14.P1.4.2.1.4.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: < 5 cm
 Safety-Evaluable Patients

Version: Final

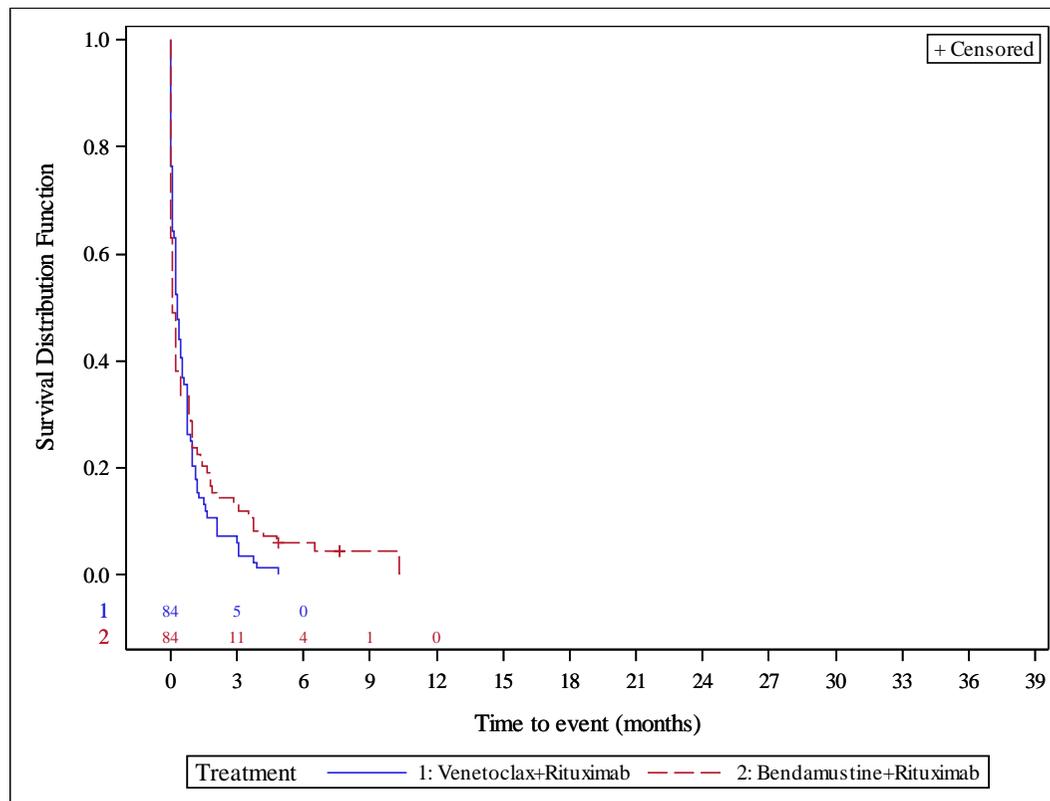


Analysis based on treatment emergent adverse events.
 Subjects without event are censored 28 days after the last dose of study drug, or 90 days after last dose of rituximab, whichever is longer.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.4.2.1.4.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: >= 5 cm
 Safety-Evaluable Patients

Version: Final

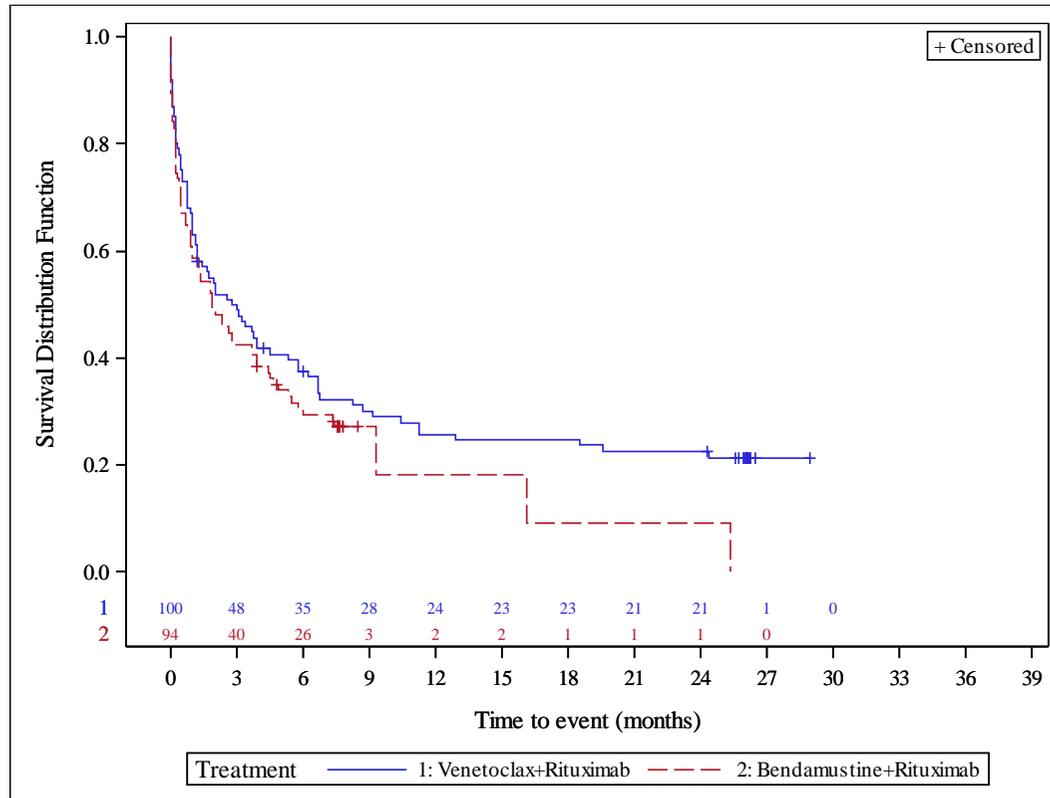


Analysis based on treatment emergent adverse events.
 Subjects without event are censored 28 days after the last dose of study drug, or 90 days after last dose of rituximab, whichever is longer.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.4.2.3.4.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event with CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: < 5 cm
 Safety-Evaluable Patients

Version: Final

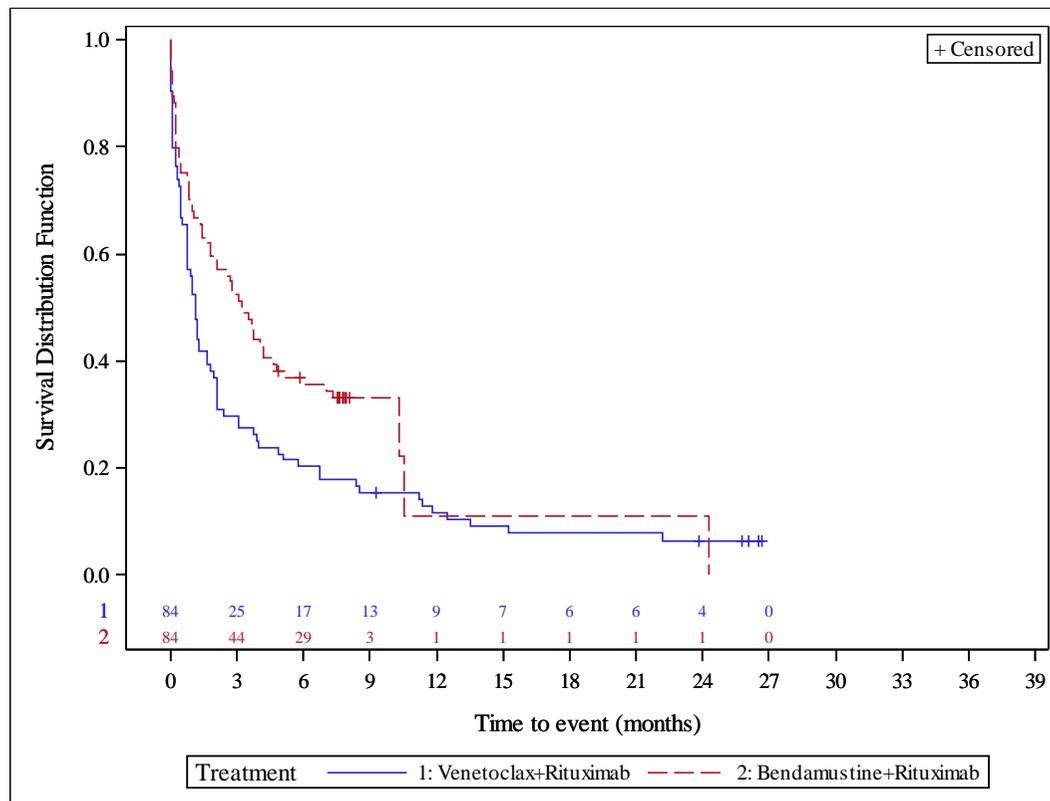


Analysis based on treatment emergent adverse events.
 Subjects without event are censored 28 days after the last dose of study drug, or 90 days after last dose of rituximab, whichever is longer.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P1.4.2.3.4.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: Study population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event with CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: >= 5 cm
 Safety-Evaluable Patients

Version: Final

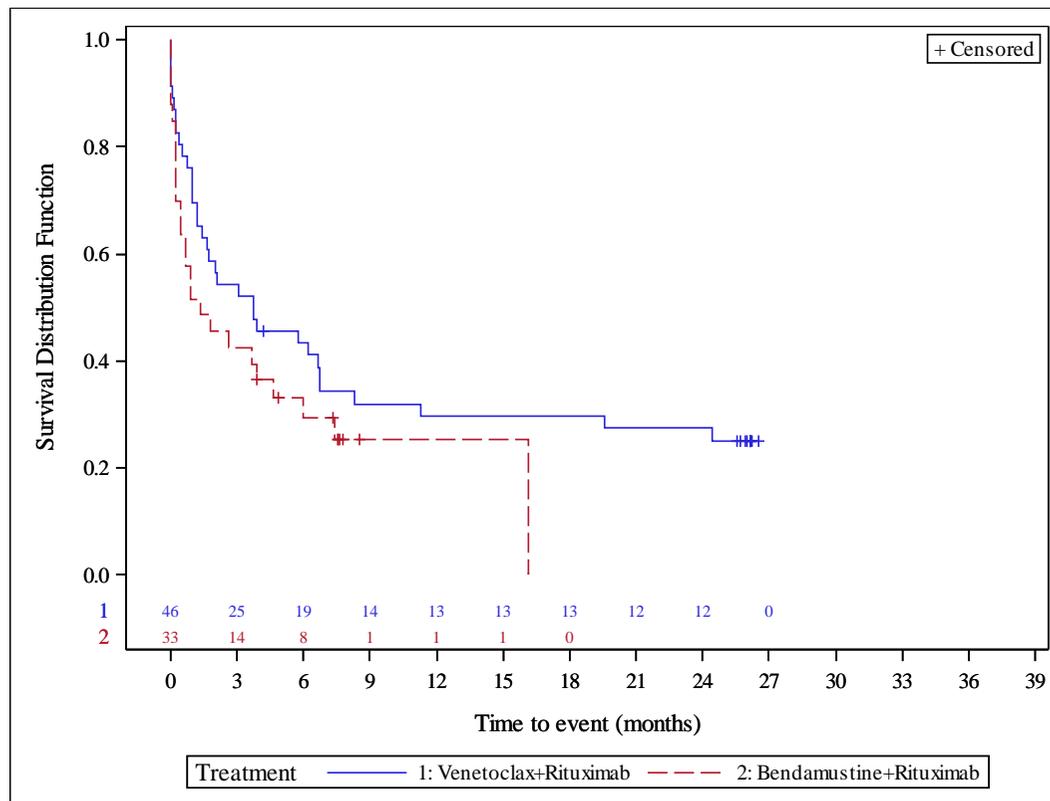


Analysis based on treatment emergent adverse events.
 Subjects without event are censored 28 days after the last dose of study drug, or 90 days after last dose of rituximab, whichever is longer.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.4.2.3.4.1
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event with CTCAE Grade ≥ 3 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: < 5 cm
 Safety-Evaluable Patients

Version: Final

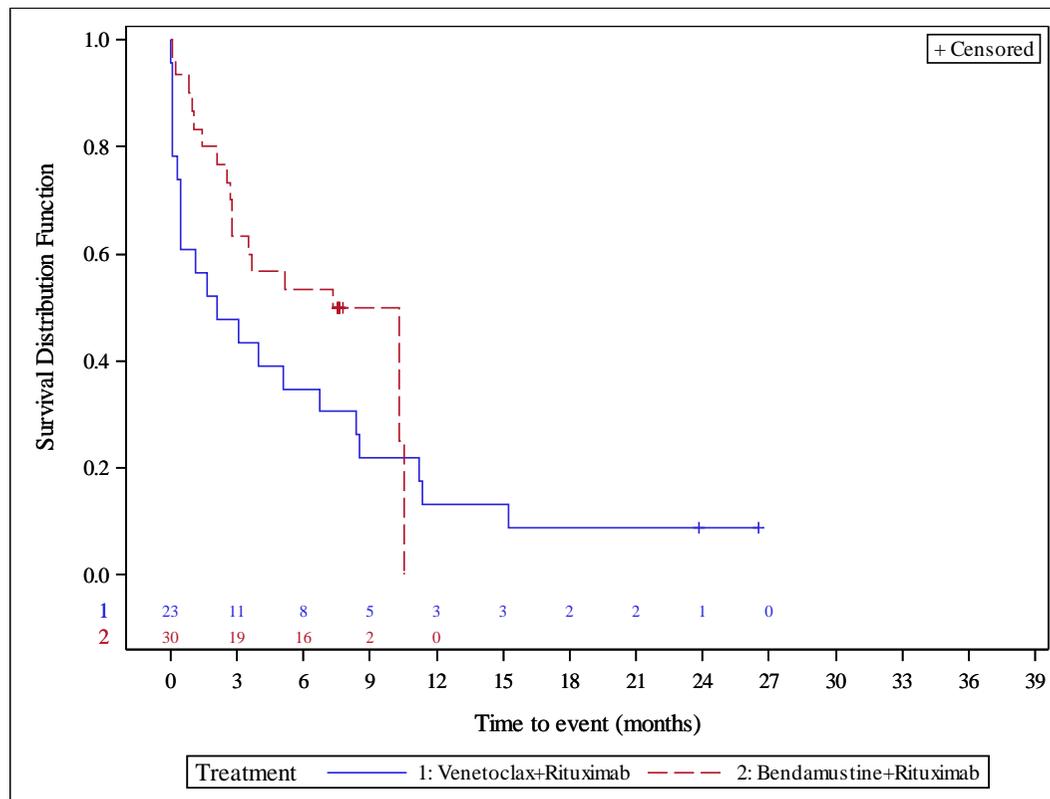


Analysis based on treatment emergent adverse events.
 Subjects without event are censored 28 days after the last dose of study drug, or 90 days after last dose of rituximab, whichever is longer.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018

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

Figure 14.P4.4.2.3.4.2
 GO28667 Venetoclax
 Population: No 17p deletion (local) and no TP53 mutation (central) and low risk according to IXRS stratification
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event with CTCAE Grade ≥ 3 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: ≥ 5 cm
 Safety-Evaluable Patients

Version: Final



Analysis based on treatment emergent adverse events.
 Subjects without event are censored 28 days after the last dose of study drug, or 90 days after last dose of rituximab, whichever is longer.
 AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 08MAY2018 Date of Table Generation: 09OCT2018