

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Venetoclax wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) in Kombination mit Ibrutinib

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	36
4.2.5.2.2 Patientenrelevante und ergänzende Endpunkte.....	37
4.2.5.2.3 Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden	43
4.2.5.3 Metaanalysen	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	76
4.3.1.3.1	Endpunkte.....	77
4.3.1.3.1.1	Mortalität	81
4.3.1.3.1.2	Morbidität	85
4.3.1.3.1.3	Sicherheit	97
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	105
4.3.1.3.2.1	Morbidität – Subgruppen.....	108
4.3.2	Weitere Unterlagen	112
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	112
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	113
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	113
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	114
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	114
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	117
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	117
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	118
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	119
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	119
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	120
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	122
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	122
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	122
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	123
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	124
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	124
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	126
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	133
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	134
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	134
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	134
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	135
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	135
4.6	Referenzliste.....	136
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		140
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		145
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)		147

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	148
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	203
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	226

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von klinischen Studien für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib	15
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeits-Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität aus der CLL17-Studie – ITT-Population	19
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit in der CLL17-Studie – Sicherheitspopulation	20
Tabelle 4-4: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von klinischen Studien für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib	27
Tabelle 4-5: Übersicht der Nutzendimensionen und der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib	37
Tabelle 4-6: Definition des Ansprechens nach der Behandlung von CLL-Patienten.....	40
Tabelle 4-7: In der CLL17-Studie untersuchte Subgruppenmerkmale	50
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – CLL17.....	62
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – CLL17.....	65
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – CLL17 ^a (ITT-Population)	66
Tabelle 4-16: Patientenfluss zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in der Studie CLL17	72
Tabelle 4-17 Nachfolgende antileukämische Behandlungen in der Studie CLL17 ^a	74
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – CLL17.....	76
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT CLL17 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben in der CLL17-Studie..	81
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in der CLL17-Studie.....	82
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für den nutzenbewertungsrelevanten Vergleich Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib aus der CLL17 ^a -Studie – ITT-Population.....	83

Tabelle 4-23: Ereignisse und Zensierungen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der CLL17 ^a -Studie.....	85
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben in der CLL17-Studie.....	86
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der CLL17-Studie.....	87
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für den nutzenbewertungsrelevanten Vergleich Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib aus der CLL17-Studie – ITT-Population	88
Tabelle 4-27: Ereignisse und Zensierungen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der CLL17-Studie.....	89
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Tumoransprechen in der CLL17-Studie.....	90
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in der CLL17-Studie.....	91
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus der CLL17-Studie für den nutzenbewertungsrelevanten Vergleich Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib aus der CLL17-Studie – ergänzend dargestellt – ITT-Population.....	92
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung in der CLL17-Studie	93
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung in der CLL17-Studie.....	95
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit in der CLL17-Studie.....	97
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in der CLL17-Studie.....	99
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten UE in der CLL17 ^a -Studie – Sicherheitspopulation	100
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt häufige UE jeglichen Grades nach SOC und PT ^a in der CLL17 ^b -Studie – Sicherheitspopulation	101
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^a in der CLL17 ^b -Studie – Sicherheitspopulation.....	103
Tabelle 4-38: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen in der ITT-Population der Interimsanalyse in der CLL17-Studie.....	106
Tabelle 4-39: Ergebnis des Interaktionsterm der Subgruppenanalyse der CLL17-Studie.....	107
Tabelle 4-40: Übersicht der Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Endpunktes PFS für den nutzenbewertungsrelevanten Vergleich (Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib) der CLL17-Studie.....	109
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	114
Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	114

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	115
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	115
Tabelle 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	116
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	118
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	119
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	122
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeits-Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität aus der CLL17-Studie – ITT-Population	128
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit in der CLL17-Studie – Sicherheitspopulation	130
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	134
Tabelle 4-55: Ausgeschlossene Studien der Suche nach RCT in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	149
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL17.....	204
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL17.....	227

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	84
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben	89
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung.....	96
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse del(17p)/TP53-Mutationsstatus des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung	111
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse IGHV-Mutationsstatus des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung	112
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie CLL17 (Datenschnitt: 11.04.2025).....	225

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Acalabrutinib ± Obinutuzumab	Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogenic Stem Cell Transplantation)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-Cell Lymphoma 2 Protein)
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
CIRS	Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (Cumulative Illness Rating Scale)
CKT	Komplexer Karyotyp (Complex Karyotype)
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia)
CLL-IPI	Internationaler prognostischer Index für CLL (International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CrCl	Creatinine Clearance
CRi	CR mit unvollständiger Remission des Knochenmarks (Complete Remission with incomplete Bone Marrow Recovery)
CRR	Komplette Remissionsrate (Complete Remission Rate)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTC	Gemeinsame Toxizitäts-Kriterien (Common Toxicity Criteria)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
Del(11q)	Deletion des langen Armes des Chromosoms 11

Abkürzung	Bedeutung
Del(17p)	Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HCKT	Hochkomplexer Karyotyp (Highly Complex Karyotype)
IGHV	Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region
IQR	Interquartilsabstand
ITT	Intention-To-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IXRS	Interaktives Sprach- und Web-Antwortsystem (Interactive Voice and Web Response System)
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mIGHV	Mutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRI	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging)
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
NCT	Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogression (Progression Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
Restaging	Theoretischer Zyklus 18 ca. 16 Monate nach Beginn der Behandlung
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzelliges B-Zell-Lymphom (Small B-Cell Lymphoma)
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
SP	Sicherheitspopulation (Safety-Population)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
TP53	Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 codiert
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
TTNT	Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung (Time-To-Next-Treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEPI	UE von ausgewähltem Interesse (Adverse Event of Particular Interest)
UESI	UE von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
uIGHV	Unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region
Venetoclax + Acala-brutinib ± Obinutuzumab	Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
Venetoclax + Ibrutinib	Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib
Venetoclax + Obinutuzumab	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

Hinweis: In diesem Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Alle Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der Nutzenbewertung ist die Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib (Venetoclax + Ibrutinib) sowie mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab) zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Bewertet werden dabei die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT).

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Venetoclax + Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Kodierung A).

Datenquellen

Basis der vorliegenden Nutzenbewertung ist die randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie CLL17 [1]. Diese wurde im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche sowie einer Recherche in den relevanten Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken identifiziert.

AbbVie hat für die Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V keinen Zugriff auf Unterlagen, Datensätze und Auswertungen zur Studie CLL17, die nicht öffentlich verfügbar sind, insbesondere stehen keine patientenindividuellen Daten zu der Studie zur Verfügung [2].

Im vorliegenden Dossier werden daher ausschließlich die öffentlich verfügbaren Ergebnisse der CLL17-Studie dargestellt [1]. In der Vollpublikation zu der CLL17-Studie (Al Sawaf *et al.* 2025) sind Ergebnisse für den Vergleich der zeitlich begrenzten Therapie von Venetoclax + Ibrutinib (zu bewertende Therapie) gegenüber der Ibrutinib-Monotherapie (zVT) berichtet [1]. Diese werden im vorliegenden Modul 4A nach Maßgabe der Nutzenbewertung dargestellt, soweit es die öffentlich verfügbaren Quellen ermöglichen.

Ziel der Studie CLL17 ist die Feststellung der Nicht-Unterlegenheit einer zeitlich begrenzten Venetoclax-basierten Kombinationstherapie, bestehend aus Venetoclax + Ibrutinib oder Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab (Venetoclax + Obinutuzumab), gegenüber einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS). Für das vorliegende Dossier wird der nutzenbewertungsrelevante Vergleich der Kombinationstherapie bestehend aus Venetoclax + Ibrutinib gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie herangezogen. Die CLL17 ist konzipiert für einen Vergleich der zeitlich begrenzten Therapie von Venetoclax + Ibrutinib oder Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie. Die Ergebnisse zu Venetoclax + Obinutuzumab können aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit individueller Patientendaten nicht für einen Vergleich gegenüber Venetoclax + Ibrutinib herangezogen werden und werden daher lediglich ergänzend dargestellt. Da die zVT eine „oder“-Verknüpfung mehrerer Therapieregime ist, ist die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber einer dieser Therapieoptionen, hier die Ibrutinib-Monotherapie, sachgerecht.

Im Rahmen des vorliegenden Dokuments werden für die Darstellung des nutzenbewertungsrelevanten Vergleichs die publizierten Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 11. April 2025 für die präspezifizierte Interimsanalyse herangezogen [1, 3].

In die Studie wurden insgesamt 909 Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf eine Behandlung Venetoclax + Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab oder Ibrutinib randomisiert. Die Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib erfolgte entsprechend der Fachinformation für insgesamt 15 Zyklen à 28 Tage. Die ersten 3 Zyklen beinhalteten eine 1x tägliche Gabe von Ibrutinib à 420 mg. Hierauf folgend wurde die Aufdosierung von Venetoclax begonnen. Innerhalb eines 5-wöchigen Aufdosierungsschemas wurde die Dosis von Venetoclax schrittweise bis zur Erhaltungsdosis von 400 mg Venetoclax 1x täglich gesteigert (vgl. Abschnitt 4.2). Die Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib endete planmäßig nach insgesamt 15 Zyklen. Die Therapie von Venetoclax + Obinutuzumab erfolgte ebenfalls Fachinformations-konform. Der Kombinationspartner Obinutuzumab wurde hierbei zyklisch über maximal 6 Zyklen à 28 Tage intravenös verabreicht. In Zyklus 1 erfolgte eine Gabe an den Tagen 1, 8 und 15. Die Therapie mit Venetoclax wurde am 22. Tag des 1. Zyklus mit einem festgelegten Aufdosierungsschema über 5 Wochen initiiert und bis zur Erhaltungsdosis von 400 mg Venetoclax 1x täglich bis zum planmäßigen Ende der Behandlung nach 12 Zyklen fortgeführt. Die Aufdosierungsschemata der Kombinationen aus Venetoclax mit Ibrutinib oder mit Obinutuzumab sind gleich [4]. Ibrutinib wurde 1x täglich in einer Dosis von 420 mg bis zur Krankheitsprogression (Progression Disease, PD) oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten verabreicht. Die Erhebungszeiträume der Wirksamkeits- und Sicherheits-

Endpunkte sind unterschiedlich lang. Genauere Informationen hierzu sind Abschnitt 4.3.1.3.1 zu entnehmen.

Nähere Angaben zur Methodik der CLL17-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.2 sowie in Anhang 4-E beschrieben.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien angewandten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der nachfolgenden Tabelle 4-8 sowie in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Tabelle 4-1: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von klinischen Studien für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^a .	E1	Die Patientenpopulation entspricht nicht dem Einschlusskriterium.	A1	Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes.
Intervention	Venetoclax +Ibrutinib, Dosierungsschema nach Fachinformation.	E2	Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.	A2	Zu bewertendes Arzneimittel [4].
Komparator	- Ibrutinib ± Obinutuzumab oder - Venetoclax + Obinutuzumab oder - Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder - Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder - Zanubrutinib Dosierungsschema gemäß Fachinformation	E3	Andere Therapien oder Placebo	A3	Festlegung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der vorangegangenen Nutzenbewertung durch den G-BA [5-7] ^b . Vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1.
Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patienten-relevanten Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit werden berichtet.	E4	Es liegen keine Ergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor.	A4	Vgl. 5. Kapitel § 3 der VerO des G-BA [8].

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studientyp	RCT	E5	Das Studiendesign entspricht nicht dem Einschlusskriterium.	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit (vgl. 5. Kapitel § 5 Absatz 3 Satz 2 der VerfO des G-BA [8]) .
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Studien in der Onkologie sind häufig ereignisgesteuert. Die Studiendauern variieren aus diesem Grund. Daher wird auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium verzichtet.
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation in Fachjournal oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister und/oder Studienergebnisdatenbank, die/der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt; Publikation in deutscher oder englischer Sprache erhältlich.	E7	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster; Jeglicher Publikationstyp, für den keine zusätzlichen identifizierten Informationsquellen dargestellt werden; Andere Sprache als Deutsch oder Englisch.	A7	Für die Bewertung der Ergebnisse ist eine ausreichende Verfügbarkeit der Daten erforderlich.

a: Gemäß der Klassifizierung der WHO von 2022 handelt es sich bei der CLL und SLL um die gleiche Entität [9]. Daher wurde im Rahmen der SLR sowie der Registersuche auch nach der SLL gesucht.

b: Aus Konsistenzgründen wird in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien und Fachgesellschaften die zVT im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL um die 2025 nutzenbewertete Kombination aus Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab ergänzt. In der logischen Konsequenz ist Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib nicht für sich selbst Teil der zVT.

Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, A: Ausschlusskriterium; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ibrutinib ± Obinutuzumab: Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SLL: Kleinzelliges B-Zell-Lymphom, SLR: Systematische Literaturrecherche, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, VerfO: Verfahrensordnung, WHO: Weltgesundheitsorganisation, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die RCT CLL17 herangezogen. Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie des Evidenzgrades Ib gemäß § 5 Abs. 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [10]. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential auf Studienebene wird dabei anhand der publizierten Daten als niedrig

eingestuft, da es sich um eine randomisierte Studie mit adäquater Erzeugung einer Randomisierungssequenz und Umsetzung des Intention-to-Treat-(ITT-)Prinzips handelt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Dennoch erfolgt diese Einstufung unter der Einschränkung, dass lediglich die öffentlich verfügbaren Daten zu der Studie vorliegen. Die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch anzusehen. Darüber hinaus wird das Verzerrungspotential für jeden Endpunkt separat eingestuft. Hierzu wurden alle öffentlich verfügbaren Informationen der dargestellten patientenrelevanten und ergänzenden Endpunkte extrahiert und bewertet (vgl. Anhang 4-F). Die Methodik orientiert sich hierbei an den methodischen Empfehlungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [8, 11]. Für die im Rahmen der CLL17-Studie erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten Wirksamkeitsendpunkte wird von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen. Aufgrund der offenen Designs der Studie wird für die Sicherheitsendpunkte der CLL17-Studie von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Die Ausnahme stellen die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) dar – für diese wird aufgrund der eindeutig definierten und objektiven Kriterien von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen. Dennoch sind keine zusätzlichen Aspekte erkennbar, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, weder liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor [2, 3].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax + Ibrutinib stützt sich auf die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der CLL17-Studie. Hierbei werden die Ergebnisse der randomisierten Behandlungsphase mit dem nutzenbewertungsrelevanten Vergleich der zeitlich begrenzten Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie herangezogen.

Wirksamkeit

Die Bewertung der Wirksamkeits-Endpunkte erfolgt basierend auf der ITT-Population durch den Prüfarzt. Die Ergebnisse zu Wirksamkeit aus der CLL17-Studie sind im Folgenden und im Überblick in Tabelle 4-2 dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) in der CLL17-Studie ein Behandlungseffekt mit einem HR von 0,96 (95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,45; 2,05]) für Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib (vgl. Tabelle 4-2). Die geschätzte Überlebensrate nach 3 Jahren zeigt eine ähnliche Größenordnung zwischen den Armen (96,0 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und bei 95,7 % im Ibrutinib-Arm).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im Kontext der CLL wird das PFS aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft und Grundlage für die Wahl der Behandlungsschemata als besonders patientenrelevant angesehen und primär in Studien untersucht [1, 12-15]. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) zeigt sich für den Endpunkt PFS in der CLL17-Studie eine Nicht-Unterlegenheit von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib (HR = 0,84; 98,0 %-KI: [0,53; 1,32]) (vgl. Tabelle 4-2), da die obere Grenze des Konfidenzintervalls unter der präspezifizierten Nichtunterlegenheits-Grenze von 1,608 liegt [16]. Die Sensitivitätsanalysen in der Vollpublikation bestätigen das Ergebnis [3]. Die Ereignisrate des PFS nach 3 Jahren liegt bei 79,4 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und bei 81,0 % im Ibrutinib-Arm.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird ergänzend dargestellt, da das Erreichen eines guten Tumoransprechens in der CLL ein klinisch relevantes Therapieziel darstellen kann. Durch das Erreichen eines guten Tumoransprechens und einer guten Krankheitskontrolle werden im Anschluss an die Behandlung therapiefreie Intervalle ermöglicht und die Zeit bis zu einer Folgetherapie hinausgezögert, woraus sich im Falle der zeitlich begrenzten Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib eine therapiefreie Zeit ergibt. Unter der Therapie von Venetoclax + Ibrutinib zeigt sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) gegenüber der Ibrutinib-Monotherapie ein ähnliches Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR). Dabei zeigt sich unter einer Ibrutinib-Therapie vermehrt eine partielle Remission (Partial Remission, PR), während unter der Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib eine signifikant verbesserte komplette Remissionsrate (Complete Remission Rate, CRR) (46,2 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm vs. 8,3 % im Ibrutinib-Arm, $p < 0,0001$), welche sich aus einer kompletten Remission (Complete Remission, CR) und einer CR mit unvollständiger Remission des Knochenmarks (Complete Remission with incomplete Bone Marrow Recovery, CRi) zusammensetzt, erreicht wird (vgl. Tabelle 4-2).

Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

Die Vorteile des tiefen Tumoransprechens und der guten Krankheitskontrolle spiegeln sich auch in dem Endpunkt Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung (Time-To-Next-Treatment, TTNT) aus der CLL17-Studie wider. Anhand der vorliegenden Daten kann dabei ausschließlich eine rein qualitative Beurteilung der veröffentlichten Kaplan-Meier-Plots erfolgen. Es liegen hierzu keine publizierten Effektschätzer vor, dennoch lässt sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve ableiten, dass unter der Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib zum aktuellen Datenschnitt eine ähnlich lange TTNT zwischen den Behandlungsrunden vorliegt (vgl. Abbildung 4-4) [3].

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeits-Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität aus der CLL17-Studie – ITT-Population

Nutzendimension/ Endpunkt		Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib
Mortalität				
OS		Überlebensrate (%)		HR [95 %-KI]
		96,0	95,7	0,96 [0,45; 2,05]
Morbidität				
PFS		Ereignisrate (%)		HR [98,0 %-KI] ^a
		79,4	81,0	0,84 [0,53; 1,32]
Tumor- ansprechen (ergänzend dargestellt)		Ereignisse n (%)		p-Wert
	ORR	270 (88,5)	259 (86,0)	n.v.
	PR	129 (42,3)	234 (77,7)	n.v.
	CRR: CR/CRi	141 (46,2)	25 (8,3)	p < 0,0001
Zeit bis zur nächsten antileukämischen Therapie		n.v. ^b		
Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2].				
Datenschnitt: 11.04.2025				
a: Das 99 %-KI wurde basierend auf der tatsächlichen Gesamtzahl, der zum Zeitpunkt der Interimsanalyse beobachteten PFS-Ereignisse adjustiert und ergibt damit gerundet das 98,0 %-KI.				
b: Es liegt ausschließlich der Kaplan-Meier-Plot vor (vgl. Abbildung 4-4)				
PFS: Ereignisraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR inkl. Typ-I-Fehler adjustiertes 99 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.				
OS: Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR inkl. 95 %-KI basieren auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell.				
Tumoransprechen: Für die CRR wurde ein p-Wert anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet.				
Ein HR < 1 bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib.				
CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CR: Komplette Remission, CRi: CR mit unvollständiger Remission des Knochenmarks, CRR: Komplette Remissionsrate, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n. v.: nicht verfügbar, ORR: Gesamtansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PR: Partielle Remission				

Sicherheit

Die Ergebnisse zur Sicherheit zu Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) sind im Folgenden basierend auf der Sicherheitspopulation (Safety Population, SP) in Tabelle 4-3 dargestellt. Im Rahmen der Publikation werden lediglich die Ereignisraten zu den unerwünschten Ereignissen

(UE) berichtet. Damit liegen die für die Nutzenbewertung relevanten Effektschätzer wie das Hazard Ratio nicht vor. Die Betrachtung der Gesamtraten der UE jeglichen Grades zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (98,7 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und 98,3 % im Ibrutinib-Arm). Bei der Gesamtrate der schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) zeigen sich ebenfalls keine großen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Venetoclax + Ibrutinib und Ibrutinib. Die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt bei 62,7 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und 67,8 % im Ibrutinib-Arm. Auch bei den SUE zeigen sich in Bezug auf die Rate keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Venetoclax + Ibrutinib und Ibrutinib (46,9 % vs. 47,7 %). Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen traten unter einer Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib seltener auf als im Ibrutinib-Arm (16,8 % vs. 24,8 %). Die Sicherheitsprofile von Venetoclax und Ibrutinib sind den Ärzten gut bekannt und die Kombination weist keine neuen Sicherheitssignale auf. Die dokumentierten UE entsprechen, unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen, den Erwartungen. Mögliche Nebenwirkungen sind im Versorgungsalltag gut zu behandeln [4, 17].

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit in der CLL17-Studie – Sicherheitspopulation

Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298
	Ereignisse n (%)	
Gesamt UE	299 (98,7)	293 (98,3)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	190 (62,7)	202 (67,8)
SUE	142 (46,9)	142 (47,7)
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen	51 (16,8)	74 (24,8)
Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Die Angabe der Ergebnisse der Sicherheit erfolgt im vorliegenden Dossier deskriptiv anhand der publizierten Ereignisraten. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis		

Nutzen zeitlich begrenzter Therapieregime in der CLL

Im Unterschied zu dauerhaft verabreichten Therapieschemata ermöglicht das zeitlich begrenzte Behandlungskonzept eine definierte Therapiesituation mit anschließender therapiefreier Phase. Dies kann die langfristige Therapielast für Patienten reduzieren, insbesondere im Hinblick auf eine kontinuierliche Arzneimitteleinnahme, die organisatorische Belastung und potenzielle kumulative Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Toxizitäten. Zugleich kann die

begrenzte Behandlungsdauer unter versorgungsökonomischen Gesichtspunkten als relevant angesehen werden, da sie eine Reduktion der Behandlungsdauer und damit eine Entlastung der gesetzlichen Krankenkassen nach Abschluss der antileukämischen Therapie ermöglicht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Venetoclax ist ein hoch selektiver B-Zell-Lymphom-2-Protein (BCL-2)-Inhibitor, welcher in Kombination mit dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen ist [4]. In derselben Patientenpopulation besteht zudem eine Zulassung für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab (seit 12.03.2020) sowie mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (seit 26.05.2026) [18, 19].

Für die Kombination aus Venetoclax und Ibrutinib besteht bereits eine spiegelbildliche Zulassung (Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax), sodass die Kombination seit 2023 voll verschreibungs- und erstattungsfähig ist [20, 21]. Darüber hinaus ist sie in den Leitlinien verankert und damit fest in der klinischen Praxis etabliert [22-24]. Diese Faktoren belegen die hohe klinische Relevanz sowie den anerkannten medizinischen Nutzen der Kombinationstherapie.

Die Zulassung von Venetoclax + Ibrutinib beruht, ebenso wie die Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax, maßgeblich auf der Phase-III-Studie GLOW. In dieser Studie wurden gegenüber dem damaligen Therapiestandard, einer Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil + Obinutuzumab, signifikante und klinisch relevante Wirksamkeitsvorteile gezeigt [13, 25]. Die Vergleichstherapie in der Studie GLOW entspricht heute jedoch nicht mehr der aktuellen vom G-BA definierten zVT.

Mit der Studie CLL17 liegt nun eine für die aktuelle Nutzenbewertung unmittelbar relevante randomisierte, kontrollierte, offene multizentrische Phase-III-Studie vor. Die Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit der zeitlich begrenzten Kombinationstherapie aus Venetoclax + Ibrutinib (sowie auch Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab) mit einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie [1]. Da die Ibrutinib-Monotherapie eine der mit „oder“ verknüpften zVT-Optionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt, liefert die CLL17 direkte und bewertungsrelevante Evidenz gegenüber der aktuellen zVT.

Für die zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib zeigte die Studie CLL17 beim primären Endpunkt PFS eine frühe Evidenz auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie [1]. Darüber hinaus wurden unter der Kombination höhere CRR erreicht [1]. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine ähnliche Wirksamkeit von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber der Ibrutinib-Monotherapie bei tieferer Remission und einem bekannten Sicherheitsprofil [1].

Der medizinische Nutzen der Kombinationstherapie aus Venetoclax + Ibrutinib ist insgesamt als hoch einzustufen. Der aktuelle Therapiestandard und damit auch die zVT umfasst BTKi mit oder ohne Obinutuzumab sowie zielgerichtete Venetoclax-basierte Therapieregime. Gegenüber

BTKi-Dauertherapien bieten die Venetoclax-basierten Kombinationen den Vorteil einer planbar zeitlich begrenzten Therapiedauer; für Venetoclax + Ibrutinib ist diese auf 15 Zyklen à 28 Tage beschränkt [4]. Dies kann die langfristige Therapielast für Patienten sowie die Behandlungsdauer insgesamt reduzieren, was auch unter versorgungsökonomischen Gesichtspunkten relevant ist.

Mit den Ergebnissen der Studien CLL17 und GLOW liegt eine breite Evidenzbasis vor, die den hohen medizinischen Nutzen und die Relevanz der Therapie von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber dem aktuellen sowie dem damaligen Therapiestandard im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL belegt. Ein formaler Zusatznutzen nach Maßgabe der Nutzenbewertung lässt sich aus dem vorliegenden Evidenzkörper allerdings nicht ableiten.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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 Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Das vorliegende Dossier beschränkt sich auf die Zulassungserweiterung von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib sowie in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Im

Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL ist Venetoclax bereits seit März 2020 in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen [4].

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Venetoclax + Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Kodierung A).

Fragestellung

Im vorliegenden Dokument zum Anwendungsgebiet A soll das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax + Ibrutinib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit, anhand von Ergebnissen aus RCT im Vergleich zur zVT bewertet werden.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation ist durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Venetoclax + Ibrutinib definiert und umfasst gemäß Fachinformation erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL [4].

Intervention

Die bewertungsrelevante Intervention im Anwendungsgebiet A ist Venetoclax + Ibrutinib in der zulassungskonformen Dosierung.

Das Therapieregime ist in 15 Zyklen à 28 Tage gegliedert und sieht zunächst 3 Zyklen mit Ibrutinib als Einzelsubstanz, in einer Dosierung von 420 mg pro Tag als orale Gabe, vor. Es folgen 12 Zyklen mit Venetoclax + Ibrutinib. Venetoclax wird dabei 1x täglich oral verabreicht. Die Gabe beginnt an Tag 1 von Zyklus 4 nach einem festgelegten Aufdosierungsschema über 5 Wochen. Das Aufdosierungsschema sieht folgende schrittweise Aufdosierung vor:

- Zyklus 1 – 3: Kein Venetoclax
- Zyklus 4: Tag 1 – 7: 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 4: Tag 8 – 14: 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 4: Tag 15 – 21: 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 4: Tag 22 – 28: 200 mg Venetoclax/Tag
- Ab Zyklus 5, Tag 1: 400 mg Venetoclax/Tag (Erhaltungsdosis)

Nach Abschluss der Aufdosierung wird Venetoclax bis zum letzten Tag des Zyklus 15 in einer Dosierung von 400 mg pro Tag gegeben. Die Dosis von Ibrutinib bleibt über die gesamte Dauer der 15 Zyklen hinweg unverändert bei 420 mg pro Tag.

Die Therapiedauer der Kombinationstherapie ist auf insgesamt 15 Behandlungszyklen à 28 Tage begrenzt.

Vergleichstherapie

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet A „Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in Kombination mit Ibrutinib“ wurde folgende zVT festgelegt (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1.2):

- Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (Ibrutinib ± Obinutuzumab)
- oder
- Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab (Venetoclax + Obinutuzumab)
- oder
- Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (Acalabrutinib ± Obinutuzumab)
- oder
- Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab
- oder
- Zanubrutinib

Die definierte zVT stimmt mit den neuesten Verfahren der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL überein [5-7].

Für den vorliegenden Fall ergänzt AbbVie diese zVT um die 2025 bewertete Kombination aus Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab. AbbVie stuft diese Therapieoption in Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den Nutzenbewertungen des G-BA zusätzlich als Bestandteil der zVT für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ein.

Des Weiteren modifiziert AbbVie die zVT in der logischen Konsequenz dahingehend, dass Venetoclax + Ibrutinib nicht als Bestandteil der zVT berücksichtigt wird, da es sich hierbei um die zu bewertende Therapie handelt (vgl. Modul 3A Abschnitt 3.1.1).

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens erfolgt auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Studientypen

Zur Gewährleistung der höchsten Ergebnissicherheit wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Venetoclax + Ibrutinib in diesem Dossier auf Basis von RCT bewertet.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax im Anwendungsgebiet A „Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in Kombination mit Ibrutinib“ gemäß der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Selektion von klinischen Studien formuliert. Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien beziehen sich entsprechend der Fragestellung auf die in Abschnitt 4.2.1 festgelegten Vorgaben zu der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, zu den Endpunkten sowie zum Studientyp. Des Weiteren wurden Kriterien bezüglich der Studiendauer und des Publikationstyps festgelegt. Bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Vorgaben der VerFO des G-BA berücksichtigt [8].

Tabelle 4-4 zeigt die festgelegten Selektionskriterien für die systematische Recherche nach relevanten klinischen Studien für die Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib.

Tabelle 4-4: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von klinischen Studien für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^a .	E1	Die Patientenpopulation entspricht nicht dem Einschlusskriterium.	A1	Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes.
Intervention	Venetoclax + Ibrutinib, Dosierungsschema nach Fachinformation.	E2	Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.	A2	Zu bewertendes Arzneimittel [4].
Komparator	- Ibrutinib ± Obinutuzumab oder - Venetoclax + Obinutuzumab oder - Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder - Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab oder - Zanubrutinib Dosierungsschema gemäß Fachinformation	E3	Andere Therapien oder Placebo	A3	Festlegung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der vorangegangenen Nutzenbewertung durch den G-BA [5-7] ^b . Vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1.
Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patienten-relevanten Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit werden berichtet.	E4	Es liegen keine Ergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor.	A4	Vgl. 5. Kapitel § 3 der VerO des G-BA [8].
Studientyp	RCT	E5	Das Studiendesign entspricht nicht dem Einschlusskriterium.	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit (vgl. 5. Kapitel § 5 Absatz 3 Satz 2 der VerO des G-BA [8]) .
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Studien in der Onkologie sind häufig ereignisgesteuert. Die Studiendauern variieren aus diesem Grund. Daher wird auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
					Einschlusskriterium verzichtet.
Publikations- typ	Studienbericht, Volltextpublikation in Fachjournal oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister und/oder Studienergebnisdatenbank, die/der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt; Publikation in deutscher oder englischer Sprache erhältlich.	E7	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster; Jeglicher Publikationstyp, für den keine zusätzlichen identifizierten Informationsquellen dargestellt werden; Andere Sprache als Deutsch oder Englisch.	A7	Für die Bewertung der Ergebnisse ist eine ausreichende Verfügbarkeit der Daten erforderlich.

a: Gemäß der Klassifizierung der WHO von 2022 handelt es sich bei der CLL und SLL um die gleiche Entität [9]. Daher wurde im Rahmen der SLR sowie der Registersuche auch nach der SLL gesucht.

b: Aus Konsistenzgründen wird in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien und Fachgesellschaften die zVT im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL um die 2025 nutzenbewertete Kombination aus Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab ergänzt. In der logischen Konsequenz ist Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib nicht für sich selbst Teil der zVT.

Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, A: Ausschlusskriterium; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ibrutinib ± Obinutuzumab: Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SLL: Kleinzelliges B-Zell-Lymphom, SLR: Systematische Literaturrecherche, Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, VerFO: Verfahrensordnung, WHO: Weltgesundheitsorganisation, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 4.3.1.3.2.1, 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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche nach relevanten klinischen Studien zur Nutzenbewertung von Venetoclax im vorliegenden Anwendungsgebiet A wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suche erfolgte am 22.04.2026 über die Plattform Ovid®. Für beide Datenbanken wurde jeweils eine individuell angepasste sequenzielle Suchstrategie angewendet, die im Anhang 4-A dokumentiert sind. Die Suche über MEDLINE wurde mit dem von Wong *et al.* publizierten Filter sowie dem neueren Cochrane-Filter auf den Studientyp RCT eingeschränkt [26, 27].

Die Selektion der identifizierten Quellen ist anhand der in Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt. Die dabei identifizierten relevanten Ergebnisse der systematischen, bibliografischen Literaturrecherche nach RCT sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Im Volltext ausgeschlossene Publikationen sind im Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienresultatdatenbanken 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ergänzend zur systematischen Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken wurden Studienregister nach relevanten RCT zu Venetoclax durchsucht. Ziel war es, alle klinischen Studien zu identifizieren, die für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in Kombination mit Ibrutinib geeignet sind.

Die Suche umfasste die oben aufgeführten Studienregister clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials (EU-CTR), das europäische Clinical Trials Information System (CTIS) sowie das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA). Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die detaillierte Suchstrategie des jeweiligen Studienregisters inklusive der verwendeten Suchbegriffe sowie das Datum der Suche sind in Anhang 4-B dokumentiert. Es wurde sowohl nach dem Wirkstoffnamen als auch nach Synonymen gesucht. Die Strategie wurde an das jeweilige Register angepasst. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgeführt.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in

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

IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA erfolgte anhand einer Stichwort-Suche am 22.04.2026. Die Suche wurde gemäß den Vorgaben der Modulvorlage auf Studien, die bereits anderweitig als relevant identifiziert wurden, beschränkt. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Studienregistersuche und der Suche auf der Webseite des G-BA wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Der Titel und die Abstracts der gefundenen Treffer wurden gescreent und die Dubletten

entfernt. Anschließend wurde die Relevanz der Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien ebenfalls von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Bei Diskrepanzen bezüglich der Relevanz eines Treffers wurde durch Diskussion ein Konsens erzielt.

Die Ergebnisse der Selektion der Studien sind in Abschnitt 4.3.1.1 aufgeführt.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für alle identifizierten und für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde das Verzerrungspotenzial entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben der Dossievorlage eingeschätzt.

Zur Bewertung der Aussagekraft wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studien zunächst auf Studienebene eingestuft. Anschließend wurde jeder Endpunkt einzeln bewertet. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Aspekte auf Studien- und Endpunktebene richtete sich hierbei nach den in den Bewertungsbögen enthaltenen Hinweisen. Für die Bewertung wurden alle verfügbaren Informationen zu der Studie herangezogen.

Die Ergebnisse sind in Anhang 4-F dokumentiert.

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 4.3.1.3.2.1, 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³

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

³ 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.

beziehungsweise STROBE-Statements⁴ 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Studienregisterrecherche wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert. Es handelt sich hierbei um die Studie CLL17 mit dem Evidenzgrad Ib. Die Beschreibung erfolgte anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b – 14). Das CONSORT-Statement und der Patientenfluss sind in Anhang 4-E und Abbildung 4-7 dargestellt. Das Design der Studie, die im vorliegenden Dokument für die Ableitung des medizinischen Nutzens herangezogen wird, ist in Abschnitt 4.3.1.2 detailliert beschrieben. Hierbei können ausschließlich öffentlich verfügbare Informationen zu der CLL17-Studie herangezogen werden, da AbbVie keine weiteren Informationen zu der Studie, weder in Form von patientenindividuellen Daten noch in Form eines klinischen Studienberichts (Clinical Study Report, CSR), für die Darstellung im Nutzendossier gemäß § 35a SGB V zur Verfügung stehen [2].

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 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 (zum Beispiel 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)

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche 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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.3.

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die CLL17-Studie eingeschlossenen Patientenpopulation werden folgende Kriterien dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS)-Score
- Creatinine Clearance (CrCl)
- Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)-Risikokategorie
- Binet-Stadium/ Rai-Stadium
- Zytogenetische Subgruppe
- Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV)-Mutationsstatus
- Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17 (del(17p)) oder Mutationsstatus des Gens, das für das Tumorsuppressorprotein p53 codiert (TP53)
- Komplexer Karyotyp (Complex Karyotype, CKT)
- Absolute Lymphozytenzahl
- Lymphknotendurchmesser gemäß Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

- β_2 -Mikroglobulin
- Internationaler prognostischer Index für CLL (CLL-IPI)-Risikogruppe
- Serum Immunglobulin G (IgG)
- Zeit von der Diagnose bis zum Studieneintritt

4.2.5.2.2 Patientenrelevante und ergänzende Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA die Ergebnisse der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt. Aufgrund ihrer klinischen Relevanz werden weitere erhobene Endpunkte ergänzend dargestellt. Details zur Operationalisierung sind dem Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen.

Tabelle 4-5: Übersicht der Nutzendimensionen und der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

Nutzendimension	Patientenrelevanter Endpunkt ^a
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	• Progressionsfreies Überleben (PFS) • Ergänzend: Tumoransprechen bestehend aus den Endpunkten: ○ Komplette Remissionsrate (CRR) bestehend aus einer kompletten Remission (CR) inklusive einer kompletten Remission mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks (CRi) ○ Gesamtansprechrate (ORR) • Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT)
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE) • UE: Gesamtraten und häufige UE nach SOC und PT • Schwere UE (CTCAE^b-Grad ≥ 3): Gesamtraten und häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT • SUE: Gesamtraten^c

	• Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen: Gesamtraten^c
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Im Rahmen der CLL17-Studie wurden weitere Endpunkte erhoben, zu denen keine Ergebnisse vorliegen. b: CTCAE Version 5.0 c: Für die angegebenen UE stehen keine öffentlich verfügbaren Informationen auf SOC und PT-Ebene zur Verfügung. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks; CRR: Komplette Remissionsrate; CSR: Klinischer Studienbericht, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Mortalität

Zur Operationalisierung der Mortalität wurde der Endpunkt OS erhoben.

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Der Endpunkt OS ist operationalisiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache.

Validität

Die Validität ergibt sich aus der eindeutigen und objektiven Definition des Endpunktes.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des OS gilt gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV grundsätzlich als patientenrelevanter Endpunkt [10]. Die CLL kann im Allgemeinen als eine der selteneren malignen Erkrankungen angesehen werden, wenngleich sie auch die häufigste Form der leukämischen Erkrankungen im Erwachsenenalter darstellt. Aufgrund des fast ausschließlich indolenten Verlaufs und der Weiterentwicklung der Therapieoptionen hin zu den zielgerichteten Therapieansätzen ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit 89,3 % als hoch einzuschätzen [28].

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität wurden folgende patientenrelevante und ergänzende Endpunkte herangezogen:

- PFS
- Ergänzend: Tumoransprechen bestehend aus den Endpunkten:

- CRR bestehend aus einer CR inklusive einer CRi
- ORR
- TTNT

Progressionsfreies Überleben

Das PFS wurde in der CLL17-Studie als primärer Endpunkt erhoben.

Operationalisierung

Das PFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des Fortschreitens der Erkrankung (Progressive Disease, PD) oder eines Rückfalls gemäß den International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)-Leitlinien oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt [29]. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt.

Validität

Das Vorliegen eines Fortschreitens der Erkrankung oder eines Rückfalls wurde anhand der iwCLL-Kriterien festgestellt und entspricht damit dem neuesten Stand der medizinischen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie-Indikationsstellung in der CLL [29].

Patientenrelevanz

Die CLL ist fast ausschließlich eine langsam progrediente Erkrankung mit einem hohen relativen, medianen Gesamtüberleben, deren Prognose sich mit der Weiterentwicklung der Therapieschemata in der Erstlinientherapie zu den zielgerichteten Wirkprinzipien deutlich verbessert hat [30, 31]. Primäres Ziel der Therapie ist eine möglichst lange Krankheitskontrolle bei Erhalt der Lebensqualität. Zur Abschätzung der Prognose für Patienten unter Behandlung mit den neueren und zielgerichteten Therapieansätzen, zu denen auch die Venetoclax-basierten Kombinationstherapien zählen, ist in Studien primär das PFS untersucht und als besonders bedeutsamer Parameter für die Patienten bewertet worden [1, 12-15]. Eine Verlängerung des PFS bedeutet für CLL-Patienten unter zielgerichteten und zeitlich begrenzten Therapien in der Regel nach Abschluss der Behandlung eine geplante therapiefreie Zeit und damit eine geringere Therapiebelastung. Daher steht heute die Verlängerung des PFS im Mittelpunkt der Therapieziele und bildet ein zentrales Kriterium für die Therapiewahl [23, 32, 33]. Aktuelle Studien wählen dementsprechend in der Regel das PFS als primären Endpunkt [1, 13, 14].

Ergänzend dargestellt: Tumoransprechen

Das Tumoransprechen, welches die Endpunkte CRR – bestehend aus einer CR inklusive einer CRi – und ORR umfasst, wird im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Das Tumoransprechen wurde mittels objektiver Bewertungsmaßstäbe vom Prüfarzt anhand der iwCLL-Kriterien beurteilt [29]. Hierbei wurde nach den hauptsächlich betroffenen

lymphatischen Geweben (Gruppe A) und dem hämatopoetischen System unterschieden (Gruppe B) (vgl. Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Definition des Ansprechens nach der Behandlung von CLL-Patienten

Gruppe	Parameter	CR	PR	PD	SD
A	Lymphknoten	Keine $\geq 1,5$ cm	Verkleinerung um ≥ 50 % vom Ausgangswert ^b	Vergrößerung um ≥ 50 % vom Ausgangswert oder einem Ansprechen	Veränderung von -49 % bis $+49$ %
	Größe von Leber und/oder Milz ^a	Größe der Milz < 13 cm; Größe der Leber normal	Verkleinerung um ≥ 50 % vom Ausgangswert	Vergrößerung um ≥ 50 % vom Ausgangswert oder einem Ansprechen	Veränderung von -49 % bis $+49$ %
	Konstitutionelle Symptome	Keine	Jegliche	Jegliche	Jegliche
	Zirkulierende Lymphozytenzahl	Normal	Verringerung um ≥ 50 % vom Ausgangswert	Anstieg um ≥ 50 % vom Ausgangswert	Veränderung von -49 % bis $+49$ %
B	Plättchenzahl	$\geq 100 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$ oder Anstieg um ≥ 50 % vom Ausgangswert	Abnahme von ≥ 50 % vom Ausgangswert, bedingt durch die CLL	Veränderung von -49 % bis $+49$ %
	Hämoglobin	$\geq 11,0$ g/dL (nicht transfundiert und ohne Erythropoetin)	≥ 11 g/dL oder Anstieg um ≥ 50 % vom Ausgangswert	Abnahme von ≥ 2 g/dL vom Ausgangswert, bedingt durch die CLL	Anstieg um $< 11,0$ g/dL oder < 50 % vom Ausgangswert oder Verringerung um > 2 g/dL
	Knochenmark	Normozellulär, keine CLL-Zellen, keine B-lymphoiden Knötchen	Anwesenheit von CLL-Zellen oder B-lymphoiden Knötchen oder nicht durchgeführt	Zunahme der CLL-Zellen um ≥ 50 % in erfolgreicher Biopsie	Keine Veränderung im Knochenmark-infiltrat

Quelle: [29]

a: Die Milzgröße gilt als normal, wenn sie 13 cm beträgt. Es gibt keinen feststehenden internationalen Konsens über die Größe einer normalen Leber; daher sollte die Lebergröße in klinischen Studien durch Bildgebung und manuelle Palpation beurteilt und gemäß der in einem Studienprotokoll verwendeten Definition dokumentiert werden.

b: Summe der Produkte von 6 oder weniger Lymphknoten (bewertet anhand von CT-Scans und körperlicher Untersuchung in klinischen Studien oder anhand einer körperlichen Untersuchung in der Allgemeinmedizin).

CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CR: Komplette Remission, CT: Computertomographie
PD: Krankheitsprogression, PR: Partielle Remission, SD: Stabile Erkrankung

Für das Erreichen einer CR müssen alle Kriterien, wie in Tabelle 4-6 dargestellt, erfüllt sein. Für das Erreichen einer CRi müssen alle Kriterien der Gruppe A (Tabelle 4-6) erfüllt sein, wohingegen mindestens ein Kriterium der Gruppe B nicht erfüllt wird.

Komplette Remissionsrate

Die CRR ist definiert als Anteil der Patienten, die eine CR oder eine CRi zum Zeitpunkt des finalen Restagings (Zeitpunkt des theoretischen 18. Zyklus ca. 16 Monate nach Beginn der Behandlung) erreichen.

Gesamtansprechen

Die ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die eine CR, eine CRi oder eine PR zum Zeitpunkt des finalen Restagings erreichen.

Validität

Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand objektiver und etablierter Kriterien der iwCLL und ist daher als valide anzusehen [29].

Klinische Relevanz

Der Endpunkt Tumoransprechen erlaubt Aussagen über das Ansprechen der CLL-Patienten auf die Therapie. Das Tumoransprechen ist ein Maß für die Wirksamkeit der Therapie und die Verringerung der Krankheitslast bei CLL-Patienten [29, 30]. In der Behandlung der CLL wird das Tumoransprechen als wichtiges Therapieziel angesehen [30]. Das Tumoransprechen korreliert mit der Krankheitskontrolle und geht mit einer Verbesserung der Therapiesituation für die Patienten einher, da die Verschlechterung der Symptome und die Notwendigkeit einer Folgebehandlung hinausgezögert werden. Darüber hinaus kommt es bei einigen Patienten auch zu einer Verbesserung der Krankheitssymptome. Dabei kann eine möglichst gute Krankheitskontrolle die Reduktion der tumorbedingten Symptome, die Aufrechterhaltung der Lebensqualität sowie eine Verlängerung des PFS bedeuten.

Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

Operationalisierung

Die TTNT wurde erhoben als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

Validität

Bei dem Endpunkt TTNT handelt es sich um einen direkt messbaren Endpunkt. Eine Folgetherapie ist zudem an das Vorliegen definierter krankheitsspezifischer Symptome und Kriterien gekoppelt und wird daher als valide erachtet [29].

Patientenrelevanz

Für zeitlich begrenzte Kombinationstherapien mit Venetoclax, z. B. Venetoclax + Ibrutinib, ergibt sich der Vorteil, dass nach Abschluss der definierten Therapiezyklen eine geplante therapiefreie Zeit möglich ist. Während der therapiefreien Zeit ist keine antileukämische Medikation erforderlich. Eine erneute Therapieeinleitung kann erst bei späterer Progression notwendig werden und ist erst dann gegebenenfalls mit neuen Nebenwirkungen verbunden. Eine lange TTNT ist in der CLL mit einer geringeren Therapielast assoziiert [13]. Vor diesem Hintergrund ist die TTNT gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen [10].

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die UE ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und Verträglichkeit einer medikamentösen Behandlung der CLL. Sie werden in der noch laufenden CLL17-Studie standardmäßig gemäß guter klinischer Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erhoben.

Operationalisierung

Die UE wurden in der CLL17-Studie ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation erhoben und gemäß dem medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) kodiert. Dabei wurde zwischen den UE jeglichen Grades, UE nach Schweregrad, SUE sowie Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE oder interkurrenter Erkrankung unterschieden. Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde vom Prüfarzt anhand der gemeinsamen Terminologiekriterien für Nebenwirkungen des National Cancer Institute (NCI) CTCAE Version 5.0 kategorisiert.

Als SUE wurden Ereignisse gewertet, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung erforderlich machten oder zu deren Verlängerung führten, eine anhaltende oder signifikante Beeinträchtigung bzw. Invalidität nach sich zogen, zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führten oder ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis darstellten, durch das die Patienten gefährdet waren.

Als UE von speziellem Interesse (UESI) wurden schwere Blutungen oder das Auftreten eines TLS gewertet. Eine schwere Blutung wurde als jegliches unerwünschtes Blutungsereignis mit einem gemäß den Gemeinsamen Bewertungskriterien (Common Toxicity Criteria, CTC) festgelegten Grad 3 oder höher definiert. Als UE von ausgewähltem Interesse (UEPI) wurde eine reaktivierte Hepatitis B, eine Neuentwicklung einer Hypertonie, Infektionen (Grad ≥ 3), kardiale Ereignisse, das Auftreten von Neutropenien mit Grad ≥ 3 nach mehr als 4 Wochen nach dem Behandlungsende sowie eine weitere primäre Malignität definiert.

Während alle in der Studie erhobenen UESI als SUE gewertet wurden, wurden UEPI nur als SUE gewertet, wenn sie eines der oben genannten SUE-Kriterien erfüllten. Für den Fall, dass keines der SUE-Kriterien auf ein UEPI zutraf, wurde dieses lediglich als UE dokumentiert.

Die UE jeglichen Grades, UE differenziert nach Schweregrad sowie Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenter Erkrankung wurden bis 30 Tage nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation dokumentiert. SUE und UESI wurden bis 3 Jahre nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung, je nachdem, was zuerst eintrat, dokumentiert. SUE, die als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft wurden, wurden bis zum Ende der Studie nachbeobachtet.

UEPI wurden grundsätzlich bis zu dem Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung oder dem Ende der Studie erhoben, je nachdem, was zuerst eintrat. Eine Ausnahme bildete das UEPI “weitere primäre Malignität”, welches unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie bis zum Ende der Studie dokumentiert wurde.

Die UE sind für die Darstellung der CLL17-Studie im Rahmen der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier wie folgt aufgeschlüsselt:

- UE (Gesamtraten)
- SUE (Gesamtraten)
- Schwere UE (CTCAE $\geq$ Grad 3) (Gesamtraten)
- Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen (Gesamtraten)
- Häufige UE aller Grade (bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) gemäß MedDRA
- Häufige schwere UE (CTCAE $\geq$ Grad 3) ($\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT gemäß MedDRA

Validität

Die Erfassung und Kategorisierung der UE erfolgte gemäß CTCAE Version 5.0 und MedDRA und wird deshalb als valide angesehen.

Patientenrelevanz

Das Auftreten therapiebedingter UE ist gemäß § 2 Absatz 3 AM-NutzenV patientenrelevant [10].

4.2.5.2.3 Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden

Die Studie CLL17 war für den primären Endpunkt PFS als Nicht-Unterlegenheitsstudie für den Vergleich der zeitlich begrenzten Therapien mit Venetoclax entweder in Kombination mit

Ibrutinib oder mit Obinutuzumab gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie ausgelegt.

Datenbasis

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Daten basieren auf den publizierten Ergebnissen der Interimsanalyse der CLL17-Studie [1]. Im Rahmen der Interimsanalyse wurden Effektschätzer für den Vergleich der zeitlich begrenzten Venetoclax-Kombinationstherapie mit Ibrutinib oder Obinutuzumab gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie ermittelt. AbbVie hat für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V keinen Zugriff auf Unterlagen, Datensätze und Auswertungen zur Studie CLL17, die nicht öffentlich verfügbar sind, insbesondere stehen keine patientenindividuellen Daten zu der Studie zur Verfügung [2]. Im vorliegenden Dossier werden daher ausschließlich die öffentlich verfügbaren Ergebnisse der CLL17-Studie dargestellt [1]. In der Vollpublikation zur Studie CLL17 sind Ergebnisse für den Vergleich der zeitlich begrenzten Therapie von Venetoclax + Ibrutinib (zu bewertende Therapie) gegenüber der kontinuierlichen Therapie mit einer Ibrutinib-Monotherapie (zVT) berichtet [1, 3]. Diese werden im vorliegenden Modul 4A nach Maßgabe der Nutzenbewertung dargestellt, soweit es die öffentlich verfügbaren Quellen ermöglichen. Der ebenfalls vorliegende Vergleich der zeitlich begrenzten Therapie von Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber der kontinuierlichen Therapie mit einer Ibrutinib-Monotherapie ist für die Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib nicht relevant und wird daher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Zwar bildet der Studienarm Venetoclax + Obinutuzumab ebenfalls eine der genannten zVT-Optionen ab, jedoch ist die Studie nicht für einen Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab ausgelegt, sodass die entsprechenden Analysen nicht durchgeführt und berichtet sind. Folglich können im vorliegenden Dossier Ergebnisse zu Venetoclax + Obinutuzumab nur deskriptiv dargestellt werden. Da die zVT eine „oder“-Verknüpfung mehrerer Therapieregime ist, ist die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber einer dieser Therapieoptionen, hier die Ibrutinib-Monotherapie, sachgerecht.

Da alleinig die vorliegende Vollpublikation inklusive öffentlich zugänglichem Anhang als Informationsbasis zur Verfügung steht, ist eine Darstellung nicht-publizierter, im Studienprotokoll oder Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierter Analysen nicht möglich.

Analysepopulationen

Intention-To-Treat-Population

Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die einer Behandlung zugeordnet wurden. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung analysiert.

Safety-Population

Der SP werden alle Patienten der ITT-Population zugeordnet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob sie frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind oder nicht. Patienten der SP wurden anhand der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.

Per-Protocol-Population

Die Per-Protocol (PP)-Population ist definiert als die Anzahl aller randomisierten Patienten, die die vollständige Anzahl der geplanten Behandlungszyklen der zeitlich begrenzten Therapieregimes (15 Zyklen Venetoclax + Ibrutinib oder 12 Zyklen Venetoclax + Obinutuzumab) oder für mind. 15 Zyklen die kontinuierliche Behandlung mit Ibrutinib erhalten haben. Patienten mit schweren Protokollverletzungen wurden aus der PP-Population ausgeschlossen.

Methodik der durchgeführten und im Dossier dargestellten Analysen

Datenschnitte/Analysezeitpunkt

Gemäß Studienprotokoll war bei Erreichen von 65 % der gesamten geplanten PFS-Ereignisse (138 von 213 Ereignissen) und einem Studien Follow-up von mindestens 24 Monaten eine Interimsanalyse vorgesehen. Die Ergebnisse der Interimsanalyse werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 11.04.2025 waren 153 PFS-Ereignisse erreicht.

Stratifizierungsfaktoren

Für stratifiziert durchgeführte Analysen wurden folgende Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt:

- del(17p)/TP53-Mutationsstatus (TP53-Mutation und/oder del(17p) vs. weder TP53-Mutation, noch del(17p))
- IGHV-Mutationsstatus (mutiert vs. unmutiert)
- Fitness (CIRS > 6 Punkte und/oder CrCl < 70 ml/min vs. CIRS ≤ 6 Punkte und CrCl ≥ 70 ml/min)

Ereigniszeitanalysen

Alle Wirksamkeitszeitanalysen (Ereigniszeit- und binäre Analysen) wurden anhand der ITT-Population durchgeführt.

Zensierungsregeln

Die Zensierung der einzelnen Endpunkte folgt den Vorgaben im SAP. Details hierzu können den Operationalisierungen der Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3 entnommen werden.

Stratifizierte Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben

Als Schätzer des Behandlungseffektes wird das HR inklusive des für den Typ-I-Fehler adjustierten 99 %-KI angegeben. Geschätzt wurde das HR aus einem Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der oben genannten Stratifizierungsfaktoren. Die Adjustierung der KI zu präspezifizierten Signifikanzniveau basierte auf der tatsächlichen Gesamtzahl, der zum Zeitpunkt der Interimsanalyse beobachteten PFS-Ereignisse und erfolgte für die beiden Vergleiche separat. Die Ereignisrate wurde in Monat 36 (3-Jahres-PFS) mittels der Kaplan-

Meier-Methode geschätzt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve unter Angabe der Patienten unter Risiko.

Zusätzlich werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis bzw. Zensierung dargestellt.

Nicht-stratifizierte Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Als Schätzer des Behandlungseffektes der nicht-stratifizierten Ereigniszeitanalyse wird das HR inkl. 95 %-KI angegeben. Geschätzt wurde das HR aus einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell. Für das OS wurden die Ereignisrate 36 Monate nach der Randomisierung (3-Jahres-OS) mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve unter Angabe der Patienten unter Risiko.

Zudem werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis bzw. Zensierung dargestellt.

Nicht-stratifizierte Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

Für die Beurteilung des Behandlungseffektes erfolgt eine grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve unter der Angabe der Patienten unter Risiko.

Binäre Analyse

Tumoransprechen

Endpunkte auf Basis von Ereignisraten (CRR und ORR) wurden unter Angabe der Häufigkeiten analysiert. Für den Vergleich der CRR zum Zeitpunkt des finalen Restagings wurde zusätzlich gemäß Studienprotokoll ein zweiseitiger p-Wert anhand eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 berechnet. Die Stratifizierungsvariablen entsprechen den oben beschriebenen.

Patienten ohne dokumentiertes Tumoransprechen fließen als „Nicht-CR/CRI“ in die Analyse der CRR ein.

Patienten ohne dokumentiertes Ansprechen fließen als „Non-Responder“ in die Analyse der ORR ein.

Sicherheit

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Sicherheit erfolgte binär anhand einer By-Patient-Analyse. Jedes Auftreten eines UE (schwerster NCI CTCAE-Grad) wurde einmal pro Patient gezählt. Die Angabe der Ergebnisse der Sicherheit erfolgt im vorliegenden Dossier deskriptiv anhand der publizierten Ereignisraten.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel
--

Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet⁸ 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 geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer

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

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Beurteilung der Robustheit der Interimsanalyse des PFS wurde eine Sensitivitätsanalyse für das PFS nach der beschriebenen Methodik anhand der PP-Population durchgeführt. Zur weiteren Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt PFS durchgeführt. Hierbei wurde der Einfluss der COVID-19-Pandemie auf das PFS anhand der ITT-Population und in einer weiteren Sensitivitätsanalyse anhand der PP-Population untersucht. Hierfür wurde das Ereignis „COVID-19-bedingter Tod“ als interkurrentes Ereignis gewertet und Patienten bei Eintritt dessen zensiert. Nähere Angaben sind dem Studienprotokoll zu entnehmen [34]. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Primäranalysen [3]. Es wird daher auf eine Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen im Dossier verzichtet. Diese können der Vollpublikation entnommen werden [1].

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 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. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In der CLL gelten einige Merkmale als prognostisch ungünstig, die auch in der CLL17-Studie als Stratifikationen herangezogen wurden. Hierzu zählen eine del(17p) und/oder eine TP53-Mutation, ein unmutierter IGHV-Mutationsstatus sowie ein schlechter Allgemeinzustand. Ein schlechter Allgemeinzustand wurde auf einer Skala von 0 – 56 definiert als CIRS-Score > 6 oder einer CrCl von < 70 ml/min oder beides. Ein weiterer prognostisch ungünstiger Risikofaktor ist der komplexe Karyotyp, welcher in der CLL17-Studie ergänzend zu den Stratifizierungsfaktoren untersucht wurde. Aus der Studie CLL17 stehen Daten für die genannten und in Tabelle 4-4 zusammengefassten Risikogruppenmerkmale für die Endpunkte PFS und TTNT zur Verfügung (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: In der CLL17-Studie untersuchte Subgruppenmerkmale

Subgruppenmerkmal	Subgruppen
del(17p) und/oder TP53-Mutationsstatus	deletiert und/oder mutiert; weder deletiert noch mutiert
IGHV-Mutationsstatus	mutiert; unmutiert
Fitness (Allgemeinzustand) ^a	fit; unfit
Komplexer Karyotyp ^{a,b}	komplex; nicht komplex
a: Es wurde keine Ergebnisse für TTNT dargestellt. b: Nur für PFS Del(17p): Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17, IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, PFS: Progressionsfreies Überleben, TP53: Gen kodierend für das Tumorsuppressorprotein 53, TTNT: Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung	

Für den Endpunkt PFS wurde zusätzlich eine Analyse zu dem hochkomplexen Karyotyp (Highly Complex Karyotype, HCKT) durchgeführt.

Die Auswertungen der Subgruppen für den Endpunkt PFS erfolgten anhand eines nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodells. Als Schätzer der Behandlungseffekte werden die HR inklusive der 95 %-KI angegeben. Zusätzlich werden soweit möglich die Ereignisraten 36 Monate nach Randomisierung angegeben.

Für die Beurteilung der Subgruppenanalysen des Endpunktes TTNT erfolgt eine grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve unter der Angabe der Patienten unter Risiko.

Es erfolgte keine Bewertung der Effektmodifikation der jeweiligen Subgruppe anhand eines Interaktionsterms, da diese nicht berechnet wurden.

Zu den gemäß Modulvorlage erforderlichen Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. -stadium und Zentrums- bzw. Ländereffekten liegen keine patientenindividuellen Daten vor, daher ist eine Darstellung im Dossier nicht möglich.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

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

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

¹⁶ 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.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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 4.3.1.3.2.1 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)

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
CLL17^a (NCT04608318)	nein	nein	laufend	<u>Studiendauer:</u> Studienbeginn: 28.02.2021 Studienende: Voraussichtlich Q3 2027 <u>Datenschnitte:</u> Primärer Datenschnitt: 11.04.2025 Finaler Datenschnitt: Die Studie ist derzeit noch laufend.	1. Venetoclax + Ibrutinib 2. Venetoclax + Obinutuzumab 3. Ibrutinib
GLOW (NCT03462719)	ja	nein	laufend	<u>Studiendauer:</u> Studienbeginn: 19.04.2018 Studienende: Voraussichtlich Q2 2029 <u>Datenschnitte:</u> Primärer Datenschnitt: 26.02.2021 Datenschnitt für verlängertes Follow-Up: 19.08.2021 Zweiter Datenschnitt: 25.08.2022 Dritter Datenschnitt: 24.02.2024 Finaler Datenschnitt: Die Studie ist derzeit noch laufend.	1. Ibrutinib + Venetoclax 2. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information ist der 23.04.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GLOW ^a (NCT03462719)	Ausschlussgrund A3 (Vergleichstherapie): Kein Vergleich gegenüber der zVT.
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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

Treffer 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

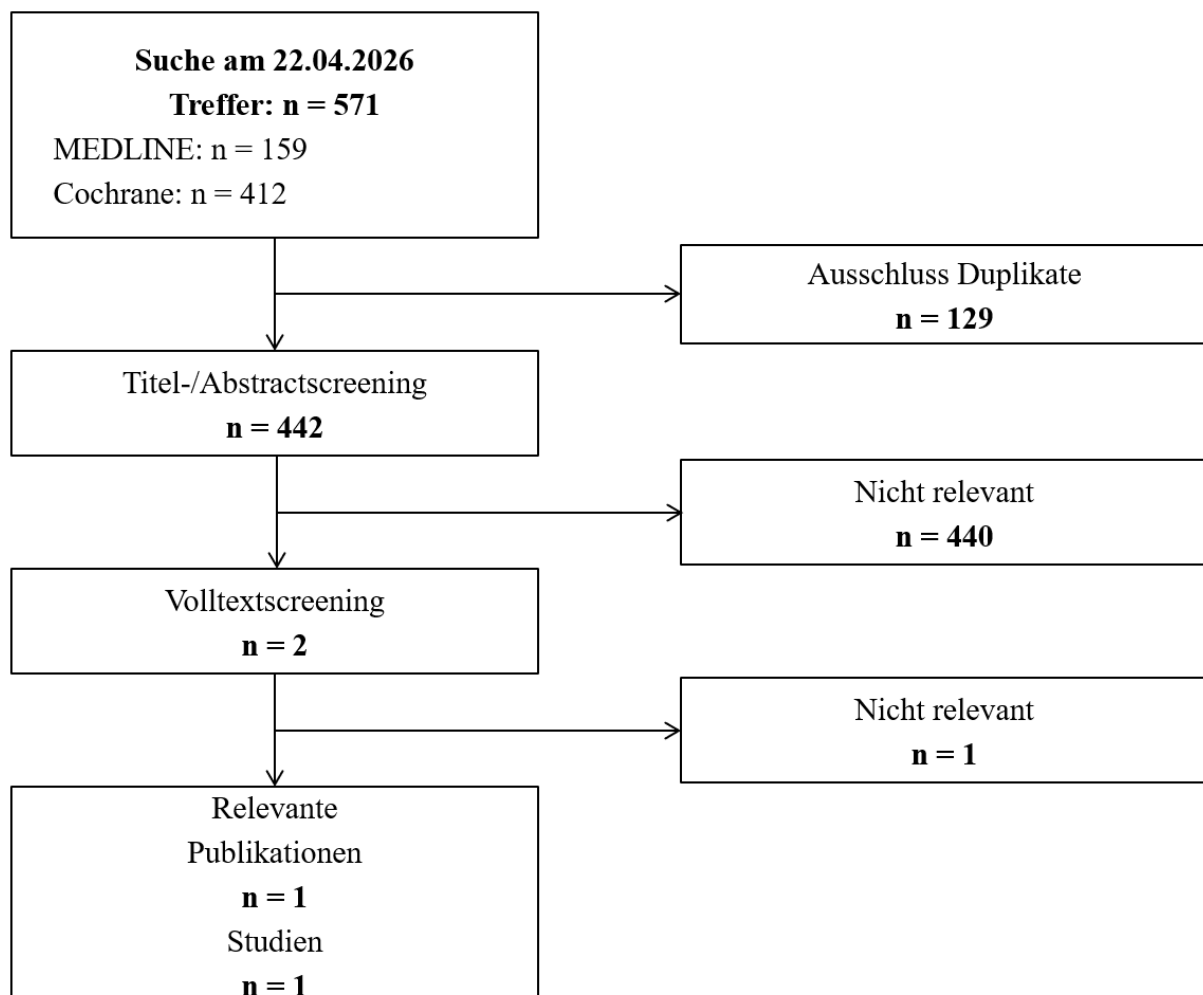


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei den identifizierten Treffern handelt es sich einerseits um CLL17-Studie selbst sowie andererseits um die Vollpublikation der CLL17-Studie, sodass in Summe eine relevante Studie inklusive zugehöriger Vollpublikation identifiziert wurde.

Der Stand der Information ist der 22.04.2026.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CLL17	<u>ClinicalTrials.gov</u> : NCT04608318 [35] <u>EU-CTR</u> : 2019-003854-99 [36] <u>CTIS</u> : 2022-500439-35-00 [37]	ja ^b	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) b: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CTIS: Clinical Trials Information System, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, NCT: Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information ist der 23.04.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine identifizierten Einträge.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information ist der 22.04.2026.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CLL17^e	nein	nein	ja	nein [2]	ja [35-37]	ja [1]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. e: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – CLL17

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLL17 ^a	RCT, offen, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	<u>Studienarme:</u> ^b Venetoclax + Ibrutinib-Arm (n= 305) Venetoclax + Obinutuzumab- Arm (n= 303) Ibrutinib-Arm (n= 301)	<u>Screening:</u> Zum Zeitpunkt der Randomisierung durften die für das Screening relevanten Untersuchungen nicht älter als 42 Tage sein. Ausnahme: CT- /MRT-Befunde waren innerhalb eines Zeitraums von 56 Tagen vor der Randomisierung zulässig. <u>Behandlungsdauer:</u> Die Behandlung musste innerhalb von 14 Tagen nach der Randomisierung, spätestens 28 Tage nach Aufnahme in die Studie erfolgen. Venetoclax + Ibrutinib-Arm: insgesamt 15 Zyklen à 28 Tage Venetoclax + Obinutuzumab- Arm: insgesamt 12 Zyklen à 28 Tage Ibrutinib-Arm: Bis zur PD oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten	Multizentrische Studie mit 174 Zentren in 13 Ländern (Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweden, Schweiz) <u>Zeitraum:</u> Studienstart: 01.03.2021 Screening: 28.02.2021 bis 17.11.2022 Studienende: Q3 2027	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS <u>Weitere patienten- relevante und klinisch bedeutsame Endpunkte:</u> OS, Tumor- ansprechen, TTNT, Sicherheit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	<relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>		<gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<u>Follow-up:</u> Die Langzeitnachbeobachtung erfolgt in dem ersten Jahr nach dem finalen Restaging (theoretischer Zyklus 18 nach ca. 16 Monaten nach Beginn der Behandlung) alle 3 Monate und anschließend alle 6 Monate bis zur PD oder dem Beginn einer nachfolgenden Behandlung. Bei PD oder dem Beginn einer nachfolgenden Behandlung erfolgt eine jährliche Untersuchung bis zum Studienende. <u>Primärer Datenschnitt:</u> 11.04.2025 ^c <u>Studienende:</u> Voraussichtlich Q3 2027		
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. b: Die Studie war auf einen Vergleich der zeitlich begrenzten Kombinationstherapien mit Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib oder Obinutuzumab gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie ausgelegt. Vor diesem Hintergrund liegen für die Nutzenbewertung relevante Effektschätzer für den Vergleich von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib gegenüber der zVT Ibrutinib vor. Ergänzend werden im vorliegenden Dossier, soweit vorhanden, die Ereignisraten des Venetoclax + Obinutuzumab-Arms dargestellt. Es liegen jedoch keine Effektschätzer für den Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Venetoclax + Obinutuzumab vor, da die Studie nicht für diesen Vergleich konzipiert war. c: Bei Erreichen von ca. 65 % der erforderlichen PFS-Ereignisse und einem minimalen Follow-Up von 24 Monaten. Dies war der Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse der Fall.						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelev ante sekundäre Endpunkte
CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CT: Computertomographie, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, MRT: Magnetresonanztomographie, OS: Gesamtüberleben, PD: Krankheitsprogression, PFS: Progressionsfreies Überleben; Q: Quartal, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, TTNT: Zeit bis zur Folgetherapie						

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – CLL17

Studie	Venetoclax + Ibrutinib	Venetoclax + Obinutuzumab	Ibrutinib	gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera
CLL17	<u>Venetoclax</u> Fortlaufend nach Aufdosierungsphase ab Zyklus 5, Tag 1 400 mg peroral pro Tag bis Zyklus 15, Tag 28 + <u>Ibrutinib</u> Fortlaufend ab Zyklus 1, Tag 1 420 mg peroral pro Tag bis Zyklus 15, Tag 28	<u>Venetoclax</u> Fortlaufend nach Aufdosierungsphase ab Zyklus 2, Tag 22 400 mg peroral pro Tag bis Zyklus 12, Tag 28 + <u>Obinutuzumab</u> Zyklisch ab Zyklus 1, Tag 1 100 mg pro Tag intravenös ergänzt durch 900 mg intravenös an Tag 1 oder 2 des ersten Zyklus. Darauffolgend zyklisch jeweils 1000 mg pro Tag intravenös an den Tagen 8 und 15 des ersten Zyklus, gefolgt von jeweils 1000 mg pro Tag an Tag 1 der Zyklen 2 bis 6.	Fortlaufend 420 mg pro Tag peroral ab Zyklus 1, Tag 1 bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten.	<u>Aufdosierungsphase von Venetoclax</u> 1. In Kombination mit Ibrutinib: Zyklus 1 – 3: Kein Venetoclax Zyklus 4, Tag 1 – 7: 20 mg pro Tag Zyklus 4, Tag 8 – 14: 50 mg pro Tag Zyklus 4, Tag 15 – 21: 100 mg pro Tag Zyklus 4, Tag 22 – 28: 200 mg pro Tag 2. In Kombination mit Obinutuzumab: Zyklus 1, Tag 1 – 21: Kein Venetoclax Zyklus 1, Tag 22 – 28: 20 mg pro Tag Zyklus 2, Tag 1 – 7: 50 mg pro Tag Zyklus 2, Tag 8 – 14: 100 mg pro Tag Zyklus 2, Tag 15 – 21: 200 mg pro Tag <u>Dosisanpassungen:</u> Bei UE, wie z. B. Neutropenien oder Thrombozytopenien $\geq$ Grad 3 oder dem TLS, konnte eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Dosierung von Ibrutinib oder Venetoclax erfolgen. Für Obinutuzumab wurden keine Dosisanpassungen vorgenommen. Im Fall einer febrilen oder aktiven Infektion oder jeglichen UE mit CTC-Grad 3 oder 4, die nicht mit der Grunderkrankung CLL im Zusammenhang stehen, sollte die Gabe von Obinutuzumab ausgesetzt werden und der Patient wöchentlich bis zur Besserung des UE beobachtet werden.
CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CTC: Gemeinsame Toxizitäts-Kriterien, TLS: Tumor-Lyse-Syndrom; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – CLL17^a (ITT-Population)

Gruppe	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303	Ibrutinib N = 301
Alter			
Median (IQR) [in Jahren]	66 (59 – 73)	66 (58 – 71)	65 (59 – 72)
Alter > 65 Jahre – n (%)	158 (51,8)	155 (51,2)	146 (48,5)
Männliches Geschlecht – n (%)	204 (66,9)	216 (71,3)	196 (65,1)
ECOG-PS 0 – n (%)^b	188 (61,6)	184 (60,7)	186 (61,8)
CIRS-Score^c			
Median (IQR)	3 (1 – 5)	3 (1 – 6)	3 (1 – 6)
Score > 6 – n (%)	49 (16,1)	56 (18,5)	50 (16,6)
Mediane Kreatinin Clearance (IQR) – ml/min	77,3 (64,3 – 95,9)	79,3 (64,1 – 99,2)	80,1 (66,0 – 98,8)
TLS-Risikokategorie – n/N₁ (%)^d			
Niedrig	35/304 (11,5)	28/296 (9,5)	51/296 (17,2)
Intermediär	199/304 (65,5)	192/296 (64,9)	178/296 (60,1)
Hoch	70/304 (23,0)	76/296 (25,7)	67/296 (22,6)
Binet-Stadium – n/N₁ (%)^e			
A	92/305 (30,2)	71/303 (23,4)	75/300 (25,0)
B	94/305 (30,8)	106/303 (35,0)	111/300 (37,0)
C	119/305 (39,0)	126/303 (41,6)	114/300 (38,0)
Rai-Stadium – n/N₁ (%)^f			
0	12/305 (3,9)	17/303 (5,6)	14/300 (4,7)
I oder II	144/305 (47,2)	131/303 (43,2)	142/300 (47,3)
III oder IV	149/305 (48,9)	155/303 (51,2)	144/300 (48,0)
Zytogenetische Subgruppe – n/N₁ (%)			
Deletion 17p	12/304 (3,9)	19/303 (6,3)	15/300 (5,0)
Deletion 11q	49/304 (16,1)	55/303 (18,2)	65/300 (21,7)
Trisomie 12	49/304 (16,1)	47/303 (15,5)	51/300 (17,0)
Keine Abnormalitäten	81/304 (26,6)	69/303 (22,8)	53/300 (17,7)
Deletion 13q	113/304 (37,2)	113/303 (37,3)	116/300 (38,7)
IGHV-Mutationsstatus – n (%)			
Mutiert	129 (42,3)	129 (42,6)	126 (41,9)
Unmutiert	172 (56,4)	171 (56,4)	171 (56,8)
Nicht zu bewerten	4 (1,3)	3 (1,0)	4 (1,3)

Gruppe	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303	Ibrutinib N = 301
Del(17p) oder TP53-Mutation – n/N₁ (%)			
Unverändert	279/304 (91,8)	280/303 (92,4)	279/300 (93,0)
Deletion, Mutation oder beides	25/304 (8,2)	23/303 (7,6)	21/300 (7,0)
TP53-Mutation – n (%)			
Mutiert	22 (7,2)	20 (6,6)	19 (6,3)
Unmutiert	283 (92,8)	283 (93,4)	282 (93,7) ^h
Komplexer Karyotyp – n/N₁ (%)			
< 3 Aberrationen	212/265 (80)	233/265 (84,2)	207/265 (78,1)
≥ 3 bis < 5 Aberrationen	39/265 (14,7)	27/265 (10,2)	48/265 (18,1)
≥ 5 Aberrationen	14/265 (5,3)	15/265 (5,7)	10/265 (3,8)
Absolute Lymphozytenzahl			
Median (IQR)	76,7 (31,0 – 145,3)	78,1 (34,5 – 147,3)	77,8 (24,1 – 154,5)
≥ 25 G/L – n (%)	236 (78,4)	234 (80,1)	221 (74,9)
Lymphknoten Durchmesser – n (%)			
< 5 cm	213 (70,3)	202 (67,1)	218 (72,7)
≥ 5 cm bis < 10 cm	63 (20,8)	71 (23,6)	58 (19,3)
≥ 10 cm	27 (8,9)	28 (9,3)	24 (8,0)
β₂-Mikroglobulin			
Median (IQR)	4,4 (3,4 – 5,8)	4,5 (3,4 – 5,8)	4,3 (3,4 – 5,6)
> 3,5 mg/L – n (%)	213 (72,2)	209 (72,3)	208 (71,0)
CLL-IPI-Risikogruppe – n (%)			
Niedrig	33 (11,4)	31 (10,8)	32 (11,1)
Intermediär	85 (29,3)	79 (27,6)	83 (28,9)
Hoch	152 (52,4)	160 (55,9)	152 (53,0)
Sehr hoch	20 (6,9)	16 (5,6)	20 (7,0)
Medianes Serum-IgG (IQR) – g/L	7,0 (5,1 – 9,4)	6,8 (4,6 – 9,4)	7,1 (4,9 – 9,7)
Mediane Zeit von der Diagnose bis zum Studieneintritt (IQR) [in Monaten]	36,1 (14,2 – 67,2)	33,1 (12,3 – 65,8)	33,8 (13,0 – 72,7)
Quelle: [1] a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. b: Die Werte auf der ECOG-PS reichen von 0 bis 5, wobei höhere Werte auf eine stärkere Beeinträchtigung hinweisen.			

Gruppe	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303	Ibrutinib N = 301
c: Die Werte auf der CIRS reichen von 0 bis 56, wobei höhere Werte auf eine stärkere Beeinträchtigung der Organfunktionen hinweisen. d: Die Risikokategorien für das Tumorlysesyndrom waren wie folgt: Niedrig (absolute Lymphozytenzahl $< 25 \times 10^3$ pro Kubikmilliliter und größter Durchmesser aller messbaren Lymphknoten < 5 cm); mittel (absolute Lymphozytenzahl $\geq 25 \times 10^3$ pro Kubikmilliliter oder größter Durchmesser eines messbaren Lymphknotens ≥ 5 cm und < 10 cm); und hoch (absolute Lymphozytenzahl $\geq 25 \times 10^3$ pro Kubikmilliliter und größter Durchmesser eines messbaren Lymphknotens ≥ 5 cm und < 10 cm, oder größter Durchmesser eines messbaren Lymphknotens ≥ 10 cm, unabhängig von der absoluten Lymphozytenzahl). e: Die Einteilung der CLL kann anhand der Binet-Stadien-Einteilung vorgenommen werden. Diese basiert auf der Beteiligung von Organen und Lymphknoten, dem Hämoglobinspiegel und der Thrombozytenzahl. f: In der Stadieneinteilung nach Rai steht das Stadium 0 für eine Erkrankung mit geringem Risiko, Stadium I oder II für ein mittleres Risiko und Stadium III oder IV für ein hohes Risiko. CIRS: Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CLL-IPI: Internationaler prognostischer Index für CLL, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, del(17p): Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, Ig: Immunglobulin, IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, IQR: Interquartilsabstand, ITT: Intention-To-treat, N: Anzahl Patienten in der ITT-Population, N₁: Anzahl der Patienten in der jeweilig erhobenen Kategorie, n: Anzahl der Patienten in der entsprechenden Kategorie, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, TLS: Tumor-Lyse-Syndrom, TP53: Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 kodiert			

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

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie CLL17

Studiendesign

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der zeitlich begrenzten Kombinationstherapien aus Venetoclax + Ibrutinib oder Venetoclax + Obinutuzumab mit einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL untersucht. Die Studie war auf einen Vergleich der zeitlich begrenzten Kombinationstherapien mit Venetoclax + Ibrutinib oder Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie ausgelegt.

Die Studie wurde in 174 Zentren in 13 Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Israel, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien) durchgeführt.

Die Studie ist in eine Screening-Phase, eine randomisierte Behandlungsphase und eine Follow-up-Phase gegliedert. Insgesamt wurden 976 Patienten gescreent, davon wurden insgesamt 909 Patienten in die randomisierte, kontrollierte Behandlungsphase eingeschlossen. Von den 67 nicht randomisierten Patienten trafen 49 nicht die Einschlusskriterien, 3 Patienten zogen ihre Einverständniserklärung zurück und für 15 Patienten lagen andere Gründe vor, welche nicht näher spezifiziert wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf eine Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib (N = 305), Venetoclax + Obinutuzumab (N = 303) oder Ibrutinib (N = 301) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorliegen einer del(17p) oder dem TP53-Mutationsstatus (TP53-Mutation und/oder del(17p) vs. weder TP53-Mutation, noch del(17p)), dem IGHV-Mutationsstatus (mutiert vs. unmutiert) und der Fitness (CIRS > 6 Punkte und/oder CrCl < 70 ml/min vs. CIRS ≤ 6 Punkte und CrCl ≥ 70 ml/min).

Bei den insgesamt 909 eingeschlossenen Patienten (≥ 18 Jahre) handelt es sich um Patienten mit dokumentierter CLL oder kleinzelligem B-Zell-Lymphom (Small B-Cell Lymphoma, SLL), die gemäß den iwCLL-Kriterien eine Behandlung benötigen [29]. Die Patienten müssen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn des Screenings eine von Wachstumsfaktoren oder Transfusionen unabhängige adäquate Knochenmarks-Funktion aufweisen, wobei Patienten, die dieses Kriterium CLL-bedingt nicht erreichen, nicht ausgeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der Randomisierung durften die für das Screening relevanten Untersuchungen nicht älter als 42 Tage sein. Die Ausnahme bilden CT- und MRT-Befunde, welche innerhalb eines Zeitraums von 56 Tagen vor der Randomisierung zulässig waren. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen ECOG-PS ≤ 2 aufweisen.

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit des primären Endpunktes PFS unter der zeitlich begrenzten Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib oder

Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie. Zu den sekundären Endpunkten gehören OS, Tumoransprechen, TTNT sowie Sicherheit. Die individuellen Erhebungszeiträume sind bei dem jeweiligen Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Die Gabe der Studienmedikation ist in Tabelle 4-14 beschrieben und erfolgte gemäß der Fachinformation. Die Dauer der Gabe von Venetoclax + Ibrutinib ist auf maximal 15 Zyklen à 28 Tage beschränkt. Hieraus ergibt sich eine geplante Behandlungsdauer von 60 Wochen. Die Ibrutinib-Monotherapie wird bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten fortgeführt. Die Therapie mit Venetoclax + Obinutuzumab ist auf maximal 12 Zyklen à 28 Tagen beschränkt. Hieraus ergibt sich eine geplante Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Das fünfwöchige Aufdosierungsschema von Venetoclax ist so konzipiert, dass eine schrittweise Verringerung der Tumorlast und eine Minderung des Risikos eines TLS erreicht werden. Eventuell notwendige Dosismodifikationen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.

Sowohl Venetoclax als auch Ibrutinib wurden oral angewendet. Venetoclax lag als 10 mg, 50 mg und 100 mg Filmtabletten vor. Für die erforderliche finale Dosis von 400 mg Venetoclax mussten jeweils 4 Tabletten à 100 mg eingenommen werden [4]. Ibrutinib wurde in Kapseln à 140 mg verabreicht, sodass Patienten für die erforderliche Dosis von 420 mg 3 Kapseln einzunehmen hatten [17]. Der Kombinationspartner Obinutuzumab wurde gemäß der Fachinformation intravenös appliziert [38]. Obinutuzumab wurde hierbei pro Zyklus und à 1.000 mg pro Anwendung verabreicht, wobei die erste Dosis gemäß Fachinformation bei Bedarf auf den 1. und 2. Tag des 1. Zyklus aufgeteilt werden konnte. Im 1. Zyklus erfolgten insgesamt drei Anwendungen, und in den folgenden Zyklen erfolgten je eine Anwendung Obinutuzumab.

Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig abbrechen, erhielten dennoch eine Bewertung der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) im peripheren Blut anhand von präspezifizierten Kriterien [34].

Datengrundlage

Der Zeitpunkt der *a priori* geplanten Analysen hing von einer definierten Anzahl an Ereignissen ab. Für die Hypothesentestung ergab sich eine Anforderung von 213 PFS-Ereignissen bei 897 eingeschlossenen Patienten. Für die präspezifizierte Interimsanalyse sollten 65 % (entspricht 138 Ereignissen) der erforderlichen PFS-Ereignisse erreicht werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der im Dossier und der Vollpublikation dargestellten Interimsanalyse waren 153 PFS-Ereignisse bei 909 in der Analyse berücksichtigten Patienten erreicht.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Daten basieren auf den publizierten Ergebnissen der Interimsanalyse der CLL17-Studie [1]. Im Rahmen der Interimsanalyse wurden Effektschätzer für den Vergleich der zeitlich begrenzten Venetoclax-Kombinationstherapie mit Obinutuzumab oder Ibrutinib gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie ermittelt. AbbVie hat für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V keinen Zugriff auf Unterlagen, Datensätze und

Auswertungen zur Studie CLL17, die nicht öffentlich verfügbar sind, insbesondere stehen keine patientenindividuellen Daten zu der Studie zur Verfügung [2]. Im vorliegenden Dossier werden daher ausschließlich die öffentlich verfügbaren Ergebnisse der CLL17-Studie dargestellt [1]. In der Vollpublikation zur Studie CLL17 sind Ergebnisse für den Vergleich der zeitlich begrenzten Therapie von Venetoclax + Ibrutinib (zu bewertende Therapie) gegenüber der kontinuierlichen Therapie mit einer Ibrutinib-Monotherapie (zVT) berichtet [1, 3]. Diese werden im vorliegenden Modul 4 A nach Maßgabe der Nutzenbewertung dargestellt, soweit es die öffentlich verfügbaren Quellen ermöglichen. Der ebenfalls vorliegende Vergleich der zeitlich begrenzten Therapie von Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber der kontinuierlichen Therapie mit einer Ibrutinib-Monotherapie ist für die Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib nicht relevant und wird daher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Zwar bildet der Studienarm Venetoclax + Obinutuzumab ebenfalls eine der genannten zVT-Optionen ab, jedoch ist die Studie nicht für einen Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab ausgelegt, sodass die entsprechenden Analysen nicht durchgeführt und berichtet sind. Folglich können im vorliegenden Dossier Ergebnisse zu Venetoclax + Obinutuzumab nur deskriptiv den Ergebnissen zu Venetoclax + Ibrutinib gegenübergestellt werden. Insgesamt betrachtet wird die Darstellung des Vergleiches gegenüber einer der „oder“-verknüpften zVT-Optionen, in diesem Fall der Monotherapie mit Ibrutinib, als sachgerecht angesehen.

Studienpopulation/Patientencharakteristika

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-15). Im Median waren die Patienten 66 Jahre (Venetoclax + Ibrutinib- und Venetoclax + Obinutuzumab-Arm) bzw. 65 Jahre (Ibrutinib-Arm) alt. Es wurden überwiegend männliche Patienten (66,9 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm, 71,3 % im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm und 65,1 % im Ibrutinib-Arm) in die Studie eingeschlossen. Mehr als die Hälfte der Patienten wies einen ECOG-PS von 0 auf (61,6 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm; 60,7 % im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm und 61,8 % im Ibrutinib-Arm). Im Median wiesen die Patienten aller 3 Studienarme einen CIRS-Score von 3 auf.

Auch die krankheitsspezifischen Charakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-15). Mehr als die Hälfte der Patienten wiesen ein intermediäres TLS-Risiko auf (65,5 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm; 64,9 % im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm und 60,1 % im Ibrutinib-Arm), während jeweils der kleinste Anteil der Patienten je Studienarm ein niedriges TLS-Risiko aufwies und ungefähr ein Viertel der Patienten je Studienarm ein hohes TLS-Risiko hatte. Die Verteilung der Binet-Stadien A, B und C war in den 3 Studienarmen ungefähr gleich. In Übereinstimmung mit der Verteilung der Stadien nach Binet waren auch die Rai-Stadien 0, I oder II, III oder IV in den 3 Studienarmen ähnlich häufig vertreten. Nach dem prognostischen CLL-IPI wiesen vergleichbar viele Patienten ein hohes Risiko auf (52,4 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm; 55,9 % im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm und 53,0 % im Ibrutinib-Arm). Etwa ein Drittel der eingeschlossenen Patienten in jedem Studienarm wiesen ein intermediäres Risiko gemäß CLL-IPI auf. Die Mehrheit der Patienten wiesen Lymphknoten mit einem mittels CT oder MRI gemessenen Durchmesser von < 5 cm

auf (70,3 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm; 67,1 % im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm und 72,7 % im Ibrutinib-Arm). Mit mehr als 90 % wiesen fast alle der Patienten einen unmutierten *TP53*-Mutationsstatus auf, während mit weniger als 10 % ein kleiner Anteil der Patienten eine Deletion, Mutation oder beide der genetischen Aberrationen del(17p) oder molekulare *TP53*-Mutation aufwiesen. Ungefähr die Hälfte der Patienten je Studienarm (56,4 % im Venetoclax + Ibrutinib- und Venetoclax + Obinutuzumab-Arm und 56,8 % im Ibrutinib-Arm) zeigten keine IGHV-Mutation. Im Median war in allen 3 Studienarmen annähernd die gleiche Zeit zwischen Diagnose und Eintritt in die Studie vergangen (36,1 Monate im Venetoclax + Ibrutinib-Arm, 33,1 Monate im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm und 33,8 Monate im Ibrutinib-Arm).

Patientenfluss zum Zeitpunkt der Interimsanalyse

Im Folgenden wird der Patientenfluss je Studienarm zum Zeitpunkt der Interimsanalyse der CLL17-Studie dargestellt (Tabelle 4-16 und Abbildung 4-7). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse hatten 22,0 % der Patienten im Venetoclax + Ibrutinib-Arm die Therapie abgebrochen (vgl. Tabelle 4-16). 14,2 % der Patienten im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm hatten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Therapie abgebrochen. Im Ibrutinib-Arm war die Abbruchrate mit 32,9 % am höchsten (vgl. Tabelle 4-16). Tabelle 4-16 stellt den Patientenfluss einschließlich der Abbruchgründe dar.

Tabelle 4-16: Patientenfluss zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in der Studie CLL17

CLL17	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303	Ibrutinib N = 301
Studienpopulation – n (%)			
Randomisiert (ITT-Population)	305 (100,0)	303 (100,0)	301 (100,0)
Randomisiert, aber nicht behandelt	2 (0,7)	8 (2,6)	3 (1,0)
Safety-Population	303 (99,3)	295 (97,4)	298 (99,0)
Abbruchgründe – n (%)			
Tod	6 (2,0)	4 (1,3)	5 (1,7)
Krankheitsprogression	1 (0,3)	1 (0,3)	11 (3,7)
UE oder interkurrente Erkrankung	51 (16,7)	31 (10,2)	74 (24,6)
Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Teilnehmer	3 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,3)
Non-Compliance	3 (1,0)	1 (0,3)	3 (1,0)
Sonstige	3 (1,0)	5 (1,7)	5 (1,7)
Keine Information vorliegend	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)

CLL17	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303	Ibrutinib N = 301
Lost to Follow-up – n (%)			
Tod	13 (4,3)	22 (7,3)	14 (4,7)
Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Teilnehmer	7 (2,3)	13 (4,3)	11 (3,7)
Non-Compliance	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)
Sonstige	4 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,7)
Behandlungsstatus zum Zeitpunkt der Interimsanalyse – n (%)			
Unter Studienmedikation zum Zeitpunkt der IA	0 (0,0)	0 (0,0)	199 (66,1)
Keine Studienmedikation zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der IA	280 (91,8)	268 (88,4)	74 (24,6)
Quelle: [1, 3] a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, IA: Interimsanalyse, ITT: Intention-To-Treat, N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, UE: Unerwünschtes Ereignis			

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Behandlungsdauer ergab sich in der CLL17-Studie anhand der Zuteilung in die Behandlungsarme. Patienten im Venetoclax + Ibrutinib-Arm erhielten gemäß Protokoll eine Behandlung über maximal 15 Zyklen à 28 Tagen. Die Behandlung mit Venetoclax + Obinutuzumab erfolgte gemäß Protokoll für maximal 12 Zyklen à 28 Tagen. Die Behandlungsdauer mit Ibrutinib war nicht begrenzt. Patienten führten die Therapie mit Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten durch. Die geplanten endpunktspezifischen Erhebungszeitpunkte und Beobachtungsdauern sind in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Das mediane Follow-up der CLL17-Studie lag zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bei 34,2 Monaten mit einer Spanne von 0,0 bis 49,0 Monaten [1].

Folgetherapien

Im Folgenden sind die systemischen Folgetherapien je Studienarm zum Zeitpunkt der Interimsanalyse aufgeführt (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17 Nachfolgende antileukämische Behandlungen in der Studie CLL17^a

Erste nachfolgende antileukämische Behandlung	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303	Ibrutinib N = 301	Gesamt
Alle Patienten der ITT-Population, die eine nachfolgende antileukämische Therapie erhalten haben – n	14	15	31	60
Bezeichnung der nachfolgenden antileukämischen Behandlung – n (%)				
Chemoimmuntherapie	3 (21,4)	0 (0,0)	2 (6,5)	5 (8,3)
Bendamustin/Rituximab	3 (21,4)	0 (0,0)	2 (6,5)	5 (8,3)
BTKi-basierte Therapie	5 (35,7)	10 (66,7)	7 (22,6)	22 (36,7)
Acalabrutinib	0 (0,0)	5 (33,3)	3 (9,7)	8 (13,3)
Ibrutinib	3 (21,4)	1 (6,7)	1 (3,2)	5 (8,3)
Ibrutinib/Obinutuzumab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	1 (1,7)
Zanubrutinib	2 (14,3)	4 (26,7)	2 (6,5)	8 (13,3)
Venetoclax-basierte Therapie	4 (28,6)	2 (13,3)	19 (61,3)	25 (41,7)
Epcoritamab/Venetoclax	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,3)
Obinutuzumab/Venetoclax	0 (0,0)	1 (6,7)	9 (29,0)	10 (16,7)
Rituximab/Venetoclax	2 (14,3)	0 (0,0)	7 (22,6)	9 (15,0)
Venetoclax	0 (0,0)	1 (6,7)	3 (9,7)	4 (6,7)
BTKi + Venetoclax-basierte Therapie	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)
Ibrutinib/Venetoclax	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)
Andere Therapien	1 (7,1)	3 (20,0)	3 (9,7)	7 (11,7)
Adriamycin/ Dexamethason/ Vincristin	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,7)
alloSCT	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)
Brentuximab vedotin/ Cyclophosphamid/ Dacarbazin/ Dexamethason/ Doxorubicin/ Etoposid	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,7)
Carboplatin/ Dexamethason/ Etoposid/ Ifosfamid/ Rituximab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	1 (1,7)
Chlorambucil/ Rituximab	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (3,2)	2 (3,3)
Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	1 (1,7)
Quelle: [1, 3] a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2].				

Erste nachfolgende antileukämische Behandlung	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303	Ibrutinib N = 301	Gesamt
N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der Patienten mit einer oder der jeweiligen antileukämischen Nachfolgetherapie alloSCT: allogene Stammzelltransplantation, BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor, CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche Studiengruppe, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch				

Im Venetoclax + Ibrutinib-Arm erhielten 14 der 305 Patienten eine antileukämische Folgetherapie, während im Ibrutinib-Arm 31 der 301 Patienten eine antileukämische Folgetherapie erhielten. Auch im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm erhielt mit 15 von 303 Patienten nur ein kleiner Anteil der Patienten eine Folgetherapie. Wie in Tabelle 4-17 dargestellt, wurde in der gesamten Studienpopulation (N = 909) zum Zeitpunkt der Interimsanalyse für insgesamt 60 Patienten eine nachfolgende antileukämische Behandlung dokumentiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie der Phase III. Die Mehrheit der Patienten wurden in Studienzentren in Europa, darunter auch Zentren in Deutschland behandelt. Die Verantwortung für die Planung und Durchführung der Studie lag bei der deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG). Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika entsprechen der erwarteten Zielpopulation in Deutschland [23, 39]. Die Mehrheit der Studienzentren war an deutschen Standorten lokalisiert [35]. Die Auswahl des Komparators Ibrutinib entspricht der kürzlich im Rahmen der Nutzenbewertung durch den G-BA benannten zVT im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und die Anwendung erfolgte fachinformationskonform [7, 17, 22, 23]. Daher ist von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – CLL17

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLL17 ^a	ja	unklar	nein	nein	ja	unklar	niedrig
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Es können somit nur die Verzerrungsaspekte auf Basis der öffentlich verfügbaren Daten der Studie beurteilt werden. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral unter Verwendung eines validierten interaktiven Sprach- und Web-Antwortsystems (Interactive Voice and web Response System, IXRS), sodass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gewährleistet war. Die Erhebung der Endpunkte war aufgrund der präspezifizierten und eindeutigen Kriterien der jeweiligen Endpunkte unabhängig von der Verblindung. Obwohl lediglich die öffentlich publizierten Daten zu der CLL17-Studie vorliegen und damit keine abschließende Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgen kann, sind keine zusätzlichen Aspekte erkennbar, die das Verzerrungspotenzial wesentlich beeinflussen könnten. Ebenfalls ergeben sich keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung [2]. In der Gesamtbetrachtung wird somit das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT CLL17 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Zeit bis zur nächsten antileukämischen Therapie	Sicherheit
CLL17 ^a	ja	ja	ja	ja	ja
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Gemäß klinischem Studienprotokoll wurden weitere Endpunkte erhoben, zu denen keine Daten publiziert sind. Auch für die dargestellten Endpunkte sind gemäß SAP und Studienprotokoll weitere Effektschätzer berechnet worden. In dem vorliegenden Dossier werden alle nutzenbewertungsrelevanten, publizierten Daten dargestellt. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, SAP: Statistischer Analyseplan; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch					

4.3.1.3.1 Endpunkte

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

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

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

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

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben in der CLL17-Studie

Studie	Operationalisierung
CLL17 ^a	Das OS ist ein präspezifizierter Wirksamkeitsendpunkt der CLL17-Studie. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist operationalisiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. <u>Statistisches Modell:</u> Geschätzt wurde das HR inkl. 95 %-KI aus einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell. Für das OS wurde zusätzlich die Überlebensraten 36 Monate nach der Randomisierung mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und es erfolgt eine grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve unter Angabe der Patienten unter Risiko. Hierbei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Todesursache betrachtet. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung an dem sie noch gelebt haben, zensiert. Falls keine Tumor-Bewertung nach dem Screening stattgefunden hat, wurden die Patienten zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert. Außerdem die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten mit Ereignis bzw. Zensierung insgesamt dargestellt. <u>Erhebungszeitraum:</u> Daten bezüglich des Überlebensstatus wurden kontinuierlich vom Zeitpunkt des Screenings bis zum Studienende erhoben. Das OS wurde im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung erfasst. Die Nachbeobachtung erfolgte in dem ersten Jahr nach dem Restaging (theoretischer Zyklus 18, Tag 1) alle 3 Monate und anschließend alle 6 Monate. Nach PD oder dem Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung erfolgte eine jährliche Erhebung des OS bis zum Studienende. <u>Population:</u> Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, PD: Krankheitsprogression	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in der CLL17-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL17 ^a	niedrig	nein	ja	ja	unklar	niedrig
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Es können somit nur die Verzerrungsaspekte auf Basis der öffentlich verfügbaren Daten der Studie beurteilt werden. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche Studiengruppe, ITT: Intention-To-Treat, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Patienten und die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Feststellung des Todes ist jedoch ein objektives Kriterium und unabhängig von der Verblindung des Endpunkterhebers. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Obwohl lediglich die öffentlich publizierten Daten zu der CLL17-Studie vorliegen und damit keine abschließende Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgen kann, sind keine zusätzlichen Aspekte erkennbar, die das Verzerrungspotenzial wesentlich beeinflussen könnten [2, 3]. Aufgrund der Objektivität des Ereignisses Tod wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für den nutzenbewertungsrelevanten Vergleich Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib aus der CLL17^a-Studie – ITT-Population

Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	
Gesamtüberleben	Überlebensrate (%)		HR	95 %-KI
	96,0	95,7	0,96	[0,45; 2,05]
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Ereignissraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR inkl. 95 %-KI basieren auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell. Ein HR < 1 bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche, HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch				

Für den Endpunkt OS zeigt sich in der CLL17-Studie ein Behandlungseffekt mit einem HR von 0,96 (95 %-KI: [0,45; 2,05]) für Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib (vgl. Tabelle 4-22).

In der Kaplan-Meier Kurve ist kein ausgeprägter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar (Abbildung 4-2).

Die Überlebensrate nach 3 Jahren liegt bei 96,0 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und bei 95,7 % im Ibrutinib-Arm (Tabelle 4-22) und sind damit ähnlich. Im ebenfalls im Rahmen der Studie erhobenen Venetoclax + Obinutuzumab-Arm liegt die Überlebensrate bei 91,5 % [1].

Die Anzahl an qualifizierenden Ereignissen sowie die Zensierungen aller Studienarme sind Tabelle 4-23 zu entnehmen.

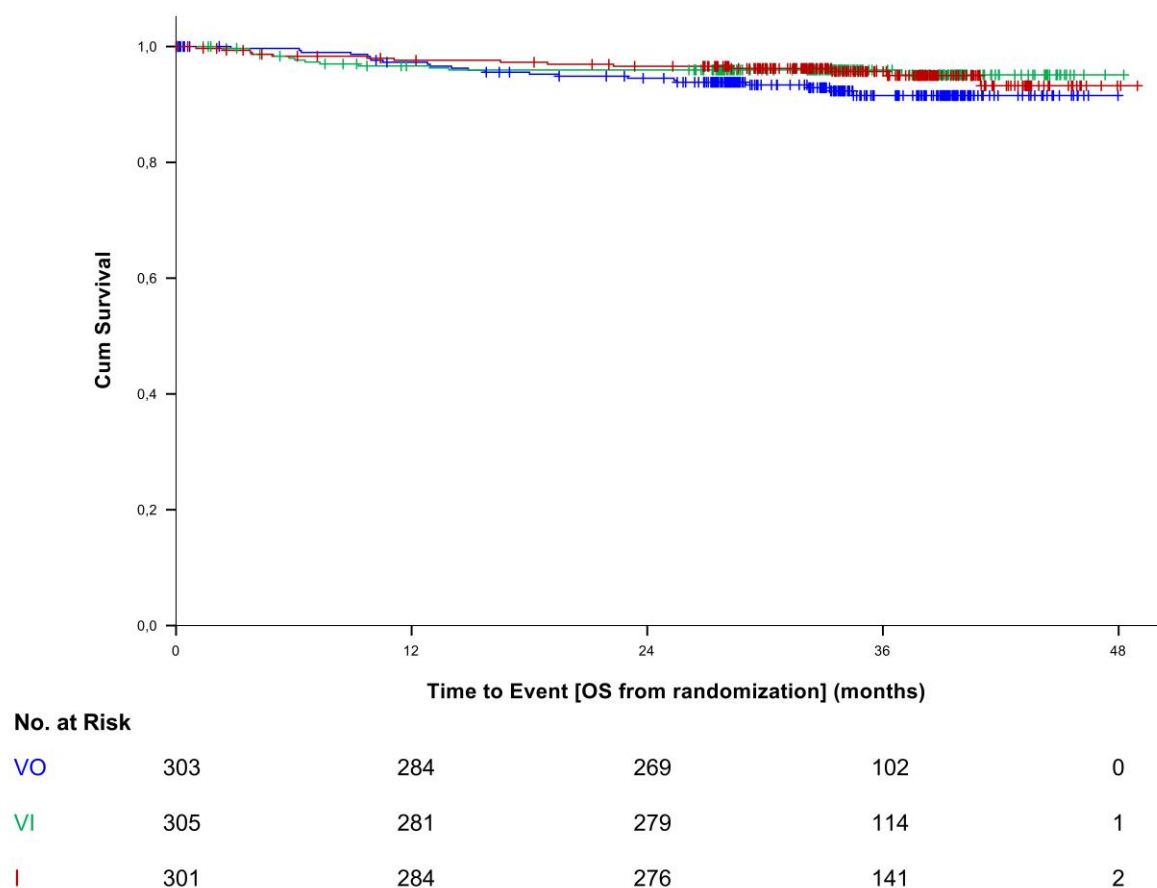


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben

Quelle: [3 S. 23, Abbildung S6]

Tabelle 4-23: Ereignisse und Zensierungen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der CLL17^a-Studie

Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303	Ibrutinib N = 301
Ereignisse – n (%)			
Tod	13 (4,3)	22 (7,3)	14 (4,7)
Zensierungen – n (%)			
Nicht als verstorben bekannt	292 (95,7)	281 (92,7)	287 (95,37)
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis oder Zensierung, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch			

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der CLL17-Studie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben in der CLL17-Studie

Studie	Operationalisierung
CLL17 ^a	Das PFS wurde im Rahmen der CLL17-Studie als präspezifizierter primärer Wirksamkeitseindpunkt erhoben. Das PFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer PD oder eines Rückfalls gemäß den iwCLL-Leitlinien oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt. Die iwCLL-Kriterien eines Ansprechens sind in Tabelle 4-6 dargestellt. <u>Statistisches Modell:</u> Als Schätzer des Behandlungseffektes wird das HR inklusive zweiseitigem, dem für den Typ-I-Fehler adjustierten 99 %-KI angegeben. Geschätzt wurde das HR aus einem Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren del(17p)/TP53-Mutationsstatus (TP53-Mutation und/oder del(17p) vs. weder TP53-Mutation, noch del(17p), IGHV-Mutationsstatus (mutiert vs. unmutiert), Fitness (CIRS > 6 Punkte und/oder CrCl < 70 ml/min vs. CIRS ≤ 6 Punkte und CrCl ≥ 70 ml/min). Die Adjustierung der KI basierte auf der tatsächlichen Gesamtzahl, der zum Zeitpunkt der Interimsanalyse beobachteten PFS-Ereignisse (97,9835 %-KI (gerundet 98,0 %-KI) für Venetoclax-Ibrutinib vs. Ibrutinib mit einseitigem Signifikanzniveau von 0,0100825 [N = 107]). Zusätzlich erfolgt die Schätzung der Ereignisrate 36 Monate nach der Randomisierung mittels Kaplan-Meier-Methode und eine grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve unter Angabe der Patienten unter Risiko. Hierbei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, Rückfall oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt, betrachtet Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein PFS-Ereignis aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumor-Bewertung zensiert. Falls keine Tumor-Bewertung nach dem Screening stattgefunden hat, wurden die Patienten zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert. Falls eine nachfolgende antileukämische Behandlung ohne einen dokumentierten Progress der Erkrankung begonnen wurde, wurden die Patienten zum letzten Datum der Tumor-Bewertung vor Beginn der nachfolgenden antileukämischen Behandlung zensiert. Außerdem werden für das PFS die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten mit Ereignis bzw. Zensierung insgesamt dargestellt. <u>Erhebungszeitraum:</u> Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen aus dem OS und der PD zusammengesetzten Endpunkt. Daten bezüglich des Überlebensstatus wurden kontinuierlich vom Zeitpunkt des Screenings bis zum Studienende erhoben. Die Bewertung des Ansprechens bzw. einer PD erfolgte an Tag 1 von Zyklus 4 und 7 sowie an Tag 1 der Zyklen 10, 13 und 16 sowie zum Zeitpunkt des finalen Restagings am ersten Tag des theoretischen 18. Zyklus. Das PFS wurde im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung dokumentiert. Die Nachbeobachtung erfolgte in dem ersten Jahr nach dem Restaging (theoretischer Zyklus 18) alle 3 Monate und anschließend alle 6 Monate. Nach PD oder dem Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung erfolgte eine jährliche Erhebung des PFS. <u>Population:</u> Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche Studiengruppe, del(17p): Deletion des kurzen Arms des Chromosom 17, HR: Hazard Ratio, IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl

Studie	Operationalisierung
	der PFS-Ereignisse je Vergleich, PD: Krankheitsprogression, PFS: Progressionsfreies Überleben, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, TP53: Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 kodiert

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der CLL17-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL17 ^a	niedrig	nein	ja	ja	unklar	niedrig
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Es können somit nur die Verzerrungsaspekte auf Basis der öffentlich verfügbaren Daten der Studie beurteilt werden. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche, ITT: Intention-To-Treat, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Patienten und die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Feststellung des Todes, einer PD oder eines Rückfalls ist jedoch ein objektives Kriterium und unabhängig von der Verblindung der Endpunkterheber. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Obwohl lediglich die öffentlich publizierten Daten zu der CLL17-Studie vorliegen und damit keine abschließende Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgen kann, sind keine zusätzlichen Aspekte erkennbar, die das Verzerrungspotenzial wesentlich beeinflussen könnten. Ebenfalls ergeben sich keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung [2, 3]. Aufgrund der Objektivität des Ereignisses Tod, PD oder Rückfall und der eindeutig definierten Kriterien einer

PD oder eines Rückfalls wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig eingestuft [29].

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für den nutzenbewertungsrelevanten Vergleich Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib aus der CLL17-Studie – ITT-Population

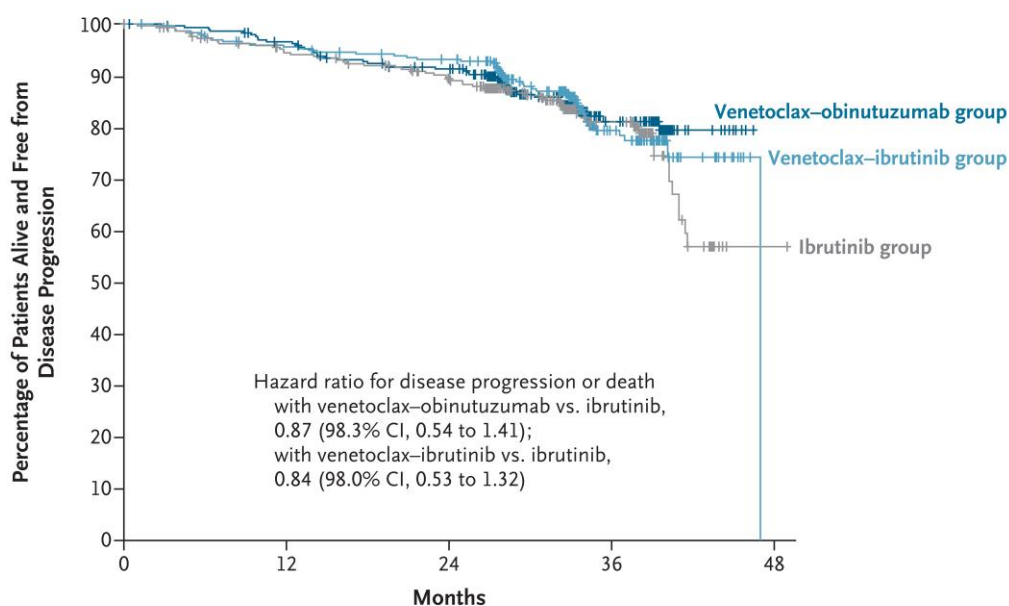
Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	
	Ereignisrate (%)		HR	98,0 %-KI ^a
PFS nach Prüfarzt	79,4	81,0	0,84	[0,53; 1,32]
a: Das 99 %-KI wurde basierend auf der tatsächlichen Gesamtzahl, der zum Zeitpunkt der Interimsanalyse beobachteten PFS-Ereignisse adjustiert und ergibt damit gerundet das 98,0 %-KI. Ereignisraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR inkl. Typ-I-Fehler adjustiertes 99 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell. Ein HR < 1 bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib. HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation, PFS: Progressionsfreies Überleben				

Für den Endpunkt PFS zeigt sich in der CLL17-Studie eine frühe Evidenz auf Nicht-Unterlegenheit von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib (HR = 0,84; 98,0 %-KI: [0,53; 1,32]) (vgl. Tabelle 4-26), da die obere Grenze des Konfidenzintervalls unter der präspezifizierten Nichtunterlegenheits-Grenze von 1,608 liegt. Die Sensitivitätsanalysen basierend auf der PP-Population und der ITT-Population unter der Berücksichtigung von COVID-19 der Vollpublikation bestätigen das Ergebnis [3].

In der Kaplan-Meier Kurve ist kein ausgeprägter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennbar (Abbildung 4-3).

Die Ereignisrate des PFS nach 3 Jahren liegt bei 79,4 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und bei 81,0 % im Ibrutinib-Arm (Tabelle 4-26). Im ebenfalls im Rahmen der Studie untersuchten Venetoclax + Obinutuzumab-Arm liegt die Ereignisrate bei 81,1 % [1].

Die Anzahl an qualifizierenden Ereignissen sowie die Zensierungen aller Studienarme sind Tabelle 4-27 zu entnehmen.

**No. at Risk**

Venetoclax–obinutuzumab	303	278	256	77	0
Venetoclax–ibrutinib	305	278	267	82	0
Ibrutinib	301	267	243	94	1

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben

Quelle: [1 S. 8, Abbildung 1]

Tabelle 4-27: Ereignisse und Zensurierungen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der CLL17-Studie

Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Venetoclax + Obinutuzumab N = 303	Ibrutinib N = 301
Ereignisse – n (%)			
PD	37 (12,1)	25 (8,3)	46 (15,3)
Tod	13 (4,3)	21 (6,9)	11 (3,7)
Zensurierungen – n (%)			
Nicht mit Erreichung eines PFS-Ereignisses bekannt	255 (83,6)	257 (84,8)	244 (81,1)
N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis oder Zensurierung, PD: Krankheitsprogression, PFS: Progressionsfreies Überleben			

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Übertragbarkeit auf den deutsche Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der CLL17-Studie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen – ergänzend dargestellt

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Tumoransprechen in der CLL17-Studie

Studie	Operationalisierung
CLL17 ^a	Der Endpunkt Tumoransprechen ist ein präspezifizierter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der CLL17-Studie und wurde mittels objektiver Bewertungsmaßstäbe vom Prüfarzt anhand der iwCLL-Kriterien erhoben [29]. Der Tumoransprechen, welches die Endpunkte CRR bestehend aus einer CR inklusiver einer CRi und ORR umfasst, wird im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. Die Endpunkte sind wie folgt definiert: • CRR Die CRR ist definiert als Anteil der Patienten, die gemäß Prüfarzt eine CR oder eine CRi zum Zeitpunkt des finalen Restagings erreichen. • ORR Die ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die gemäß Prüfarzt eine CR, eine CRi oder eine PR zum Zeitpunkt des finalen Restagings erreichen. Die iwCLL-Kriterien eines Ansprechens sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargestellt: <u>Statistisches Modell:</u> Die CRR und ORR wurden auf Basis der relativen Häufigkeiten als Ereignisraten dargestellt. Für den Vergleich der CRR zum Zeitpunkt des finalen Restagings wurde zusätzlich gemäß Studienprotokoll ein p-Wert anhand eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests zum Signifikanzniveau 5 %, stratifiziert nach del(17p)/TP53-Mutationsstatus (TP53-Mutation und/oder del(17p) vs. weder TP53-Mutation, noch del(17p)), IGHV-Mutationsstatus (mutiert vs. unmutiert), Fitness (CIRS > 6 Punkte und/oder CrCl < 70 ml/min vs. CIRS ≤ 6 Punkte und CrCl ≥ 70 ml/min) berechnet. Patienten ohne dokumentiertes Tumoransprechen gehen als „Nicht-CR/CRi“ in die Analyse der CRR ein [34]. Patienten ohne dokumentiertes Ansprechen gehen als „Non-Responder“ in die Analyse der ORR ein [34]. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte an Tag 1 von Zyklus 4 und 7 sowie an Tag 1 der Zyklen 10, 13 und 16 sowie zum Zeitpunkt des finalen Restagings am ersten Tag des theoretischen 18. Zyklus. Das Tumoransprechen wurde im Rahmen der Langzeitnachsbeobachtung nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte in dem ersten Jahr nach dem finalen Restaging (theoretischer Zyklus 18) alle 3 Monate und anschließend alle 6 Monate. Nach PD oder dem Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung erfolgte eine jährliche Bewertung des Tumoransprechens bis zum Studienende. <u>Population:</u>

Studie	Operationalisierung
	Für die Beurteilung des Tumoransprechens wurde die ITT-Population herangezogen.
	a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2].
	CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CR: Komplette Remission, CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks, CRR: Komplette Remissionsrate, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche Studiengruppe, ITT: Intention-To-Treat, iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, ORR: Gesamtansprechrate, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, PD: Krankheitsprogression, 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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in der CLL17-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL17 ^a	niedrig	nein	ja	ja	unklar	niedrig
	a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Es können somit nur die Verzerrungsaspekte auf Basis der öffentlich verfügbaren Daten der Studie beurteilt werden.					
	CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche, ITT: Intention-To-Treat, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Patienten und die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Feststellung eines Progresses wird anhand objektiver Kriterien erhoben und ist somit

unabhängig von der Verblindung der Endpunkterheber. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Obwohl lediglich die öffentlich publizierten Daten zu der CLL17-Studie vorliegen und damit keine abschließende Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgen kann, sind keine zusätzlichen Aspekte erkennbar, die das Verzerrungspotenzial wesentlich beeinflussen könnten. Ebenfalls ergeben sich keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung [2, 3]. Aufgrund der objektiven Kriterien einer CR, einer CRi oder einer PR gemäß der iwCLL-Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als niedrig eingestuft [29].

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus der CLL17-Studie für den nutzenbewertungsrelevanten Vergleich Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib aus der CLL17-Studie – ergänzend dargestellt – ITT-Population

Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib ^a
	Ereignisse n (%)		p-Wert
ORR	270 (88,5)	259 (86,0)	n. v.
PR	129 (42,3)	234 (77,7)	n. v.
CRR			
CR/CRi	141 (46,2)	25 (8,3)	p < 0,0001
Die CRR und ORR sind als Ereignisraten dargestellt. Für die CRR wurde ein p-Wert anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Patienten ohne dokumentiertes (Tumor-)Ansprechen gehen als „Non-Responder“ ein. a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. b: Bei der ORR handelt es sich um einen aus der PR und CR zusammengesetzten Endpunkt. CR: Komplette Remission, CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks, CRR: Komplette Remissionsrate, CSR: Klinischer Studienbericht; DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe; ITT: Intention-To-Treat, N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n. v.: Nicht verfügbar, NRI: Non-Responder Imputation, ORR: Gesamtansprechrate, PR: Partielle Remission, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch			

Für die Bewertung des Endpunktes Tumoransprechen erfolgt die Betrachtung der ORR, welche sich aus der CR, CRi und der PR zusammensetzt. Darüber hinaus wird separat auch die CRR betrachtet. Diese beinhaltet Patienten mit einer CR oder einer CRi. Zum Zeitpunkt der

Interimsanalyse zeigen 88,5 % der Patienten im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und 86,0 % der Patienten im Ibrutinib-Arm ein Ansprechen gemäß der iwCLL-Kriterien. 42,3 % der Patienten im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und 77,7 % im Ibrutinib-Arm zeigen eine PR. 46,2 % der Patienten im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und lediglich 8,3 % der Patienten im Ibrutinib-Arm erreichen eine CR. Der Unterschied der CRR zwischen den Behandlungsarmen Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib ist statistisch signifikant zugunsten von Venetoclax + Ibrutinib ($p < 0,0001$) (Tabelle 4-30).

Im ebenfalls im Rahmen der Studie erhobenen Venetoclax + Obinutuzumab-Arm zeigen 84,2 % der Patienten ein Ansprechen gemäß der iwCLL-Kriterien. 32,7 % der Patienten erreichen eine PR, während 51,5 % der Patienten eine CR erreichen [1].

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Übertragbarkeit auf den deutsche Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der CLL17-Studie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung in der CLL17-Studie

Studie	Operationalisierung
CLL17	Die TTNT ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt. Als Ereignis wird der Beginn einer nachfolgenden Therapie oder der Tod gewertet. <u>Statistisches Modell:</u> Für die Beurteilung des Behandlungseffektes erfolgt eine grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve unter der Angabe der Patienten unter Risiko.

Studie	Operationalisierung
	Hierbei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung oder dem Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet. Verteilungen und Anzahl der zum Zeitpunkt der Analyse dokumentierten nachfolgenden antileukämischen Behandlungen sind Tabelle 4-17 zu entnehmen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren und keine nachfolgende antileukämische Behandlung begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung an dem sie noch gelebt und keine Folgetherapie erhalten haben, zensiert. Falls keine Tumor-Bewertung nach dem Screening stattgefunden hat, wurden die Patienten zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Daten bezüglich einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung wurden kontinuierlich vom Zeitpunkt des Screenings bis zum Studienende erhoben. Der Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung wurde im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte in dem ersten Jahr nach dem finalen Restaging (theoretischer Zyklus 18) alle 3 Monate und anschließend alle 6 Monate. Nach PD oder dem Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung erfolgte eine jährliche Erhebung bezüglich des Beginns einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung. <u>Population:</u> Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
	a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Aus diesem Grund wird die publizierte Kaplan-Meier-Kurve zu dem Endpunkt TTNT präsentiert und interpretiert. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, PD: Krankheitsprogression; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, TTNT: Zeit bis zur nächsten antileukämischen 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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung in der CLL17-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL17 ^a	niedrig	nein	ja	ja	unklar	niedrig
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Es können somit nur die Verzerrungsaspekte auf Basis der öffentlich verfügbaren Daten der Studie beurteilt werden. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche, ITT: Intention-To-Treat, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Patienten und die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Feststellung einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung ist jedoch ein objektives Kriterium, da eine nachfolgende Behandlung erst bei Erfüllung bestimmter Kriterien eingeleitet wird und damit unabhängig von der Verblindung der Endpunkterheber ist [29]. Zudem sind objektive und erkrankungsspezifische Parameter des iwCLL definiert, anhand derer die Erforderlichkeit der Einleitung einer nachfolgenden Behandlung festgestellt werden kann [29]. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Obwohl lediglich die öffentlich publizierten Daten zu der CLL17-Studie vorliegen und damit keine abschließende Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgen kann, sind keine zusätzlichen Aspekte erkennbar, die das Verzerrungspotenzial wesentlich beeinflussen könnten. Ebenfalls ergeben sich keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung [2, 3]. Aufgrund der Objektivität der Einleitung einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung, welche auf den oben genannten Kriterien beruht, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTNT als niedrig eingestuft [29].

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der TTNT erfolgt anhand der publizierten Kaplan-Meier-Kurven unter Verwendung der ITT-Population (Abbildung 4-4). Während die Patienten zu Beginn der Studie keine Folgebehandlung benötigen, zeigt sich im Verlauf des Beobachtungszeitraums ein flacher Abfall der Kaplan-Meier-Kurven in allen Behandlungsarmen. Dabei wird jedoch auch nach dem Beobachtungszeitraum von 48 Monaten die mediane TTNT in keinem der untersuchten Behandlungsarme erreicht. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der CLL17-Studie. Tendenziell weisen Patienten im Venetoclax + Ibrutinib-Arm (grüne Kurve) eine längere TTNT auf, während Patienten im Ibrutinib-Arm (rote Kurve) eine kürzere TTNT aufweisen. Die Kurven liegen jedoch eng beieinander, sodass kein klarer Unterschied erkennbar ist. Insbesondere gegen Ende des Beobachtungszeitraums stehen nur noch wenige Patienten unter Risiko, sodass eine Abschätzung der Rate nicht präzise erfolgen kann. Abgesehen davon sind keine Effektschätzer berichtet, sodass keine abschließende Beurteilung der TTNT erfolgen kann. Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass die TTNT unter den betrachteten Behandlungen ähnlich lang ist.

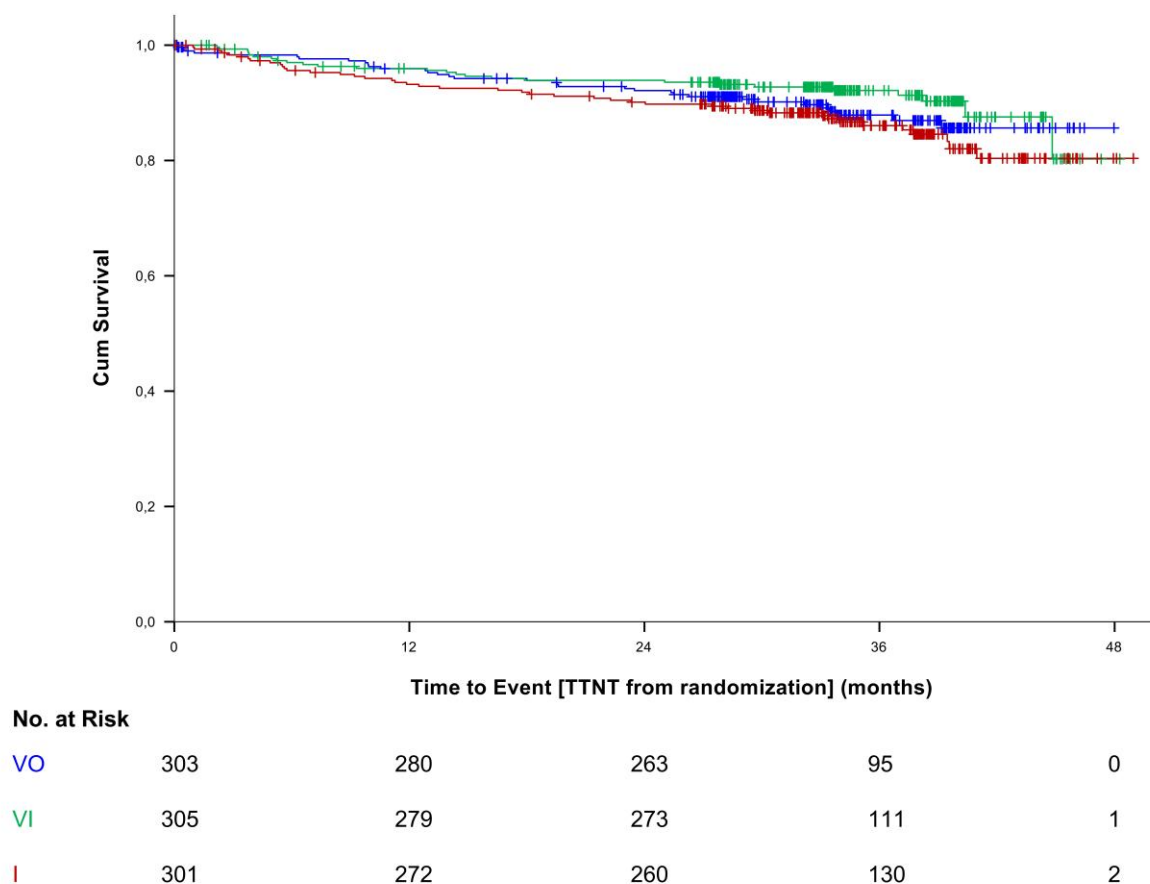


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

Quelle: [3 S. 21, Abbildung S5]

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Übertragbarkeit auf den deutsche Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der CLL17-Studie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit in der CLL17-Studie

Studie	Operationalisierung
CLL17	Die UE waren ein präspezifizierter Sicherheitsendpunkt der CLL17-Studie. Die Sicherheit wurde gemäß der ICH E6-Guidelines der GCP erhoben. Die UE wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation erhoben. Die UE wurden gemäß MedDRA kodiert. Dabei wurde zwischen UE jeglichen Grades, UE nach Schweregrad, SUE sowie Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE oder interkurrenter Erkrankung unterschieden. Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde vom Prüfarzt anhand der gemeinsamen Terminologiekriterien für Nebenwirkungen des NCI CTCAE Version 5.0 kategorisiert. Als UE wurden, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, alle schädlichen, unbeabsichtigten oder unerwünschten medizinischen Ereignisse betrachtet, die zu Studienbeginn noch nicht vorlagen oder sich im Verlauf der Studie verschlechterten. Als SUE wurden Ereignisse betrachtet, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung erforderten oder zu einer Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führten, zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Invalidität führten, zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führten oder wichtige medizinische Ereignisse waren, die die Patienten gefährdeten. Als UESI wurden schwere Blutungen oder das Auftreten eines TLS gewertet. Eine schwere Blutung wurde definiert als jegliches unerwünschtes Blutungsereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3. Als UEPI wurde eine reaktivierte Hepatitis B, eine Neuentwicklung einer Hypertonie,

Studie	Operationalisierung
	Infektionen (Grad ≥ 3), kardiale Ereignisse, das Auftreten von Neutropenien mit Grad ≥ 3 nach mehr als 4 Wochen nach dem Behandlungsende sowie eine weitere primäre Malignität definiert. Während zudem alle in der Studie erhobenen UESI als SUE gewertet wurden, wurden UEPI nur als SUE gewertet, wenn sie eines der oben genannten SUE-Kriterien erfüllten. Für den Fall, dass keines der SUE-Kriterien auf ein UEPI zutrifft, wurde dieses als UE dokumentiert. Die UE werden für die Darstellung der CLL17-Studie im Rahmen der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier wie folgt aufgeschlüsselt: <i>Gesamtraten der UE:</i> • UE • SUE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen <i>Häufigste UE nach SOC und PT:</i> • Häufigste UE aller Grade (bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT • Häufigste schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT In den Analysen wurden alle UE berücksichtigt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zur Therapie hergestellt werden konnte. <u>Statistisches Modell:</u> Die Erhebung der Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit erfolgte binär anhand einer By-Patient-Analyse. Jedes Auftreten eines UE (schwerster NCI CTCAE-Grad) wird einmal pro Patient gezählt. Die Angabe der Ergebnisse der Sicherheit erfolgt im vorliegenden Dossier deskriptiv anhand der publizierten Ereignisraten. <u>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer:</u> Erhebungen zu den UE erfolgten ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation kontinuierlich. Die UE jeglichen Grades, UE differenziert nach Schweregrad und Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenter Erkrankung wurden bis 30 Tage nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation dokumentiert. SUE und UESI wurden bis 3 Jahre nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung, je nachdem, was zuerst auftritt, dokumentiert. SUE, die als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft wurden, werden bis zum Ende der Studie nachbeobachtet. Eine zeitliche Relation zwischen der Studienmedikation und einem UE bzw. SUE ist die Voraussetzung dafür, dass ein UE bzw. SUE als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingestuft wird. Darüber hinaus dürfen andere Medikamente, therapeutische Interventionen oder Grunderkrankungen keine adäquate Erklärung für das beobachtete UE bzw. SUE liefern. UEPI wurden bis zu dem Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung oder dem Ende der Studie erhoben. Die Ausnahme bildet das UEPI "weitere primäre Malignität" welches bis zum Ende der Studie dokumentiert wird. <u>Population:</u> Für die Analyse wurde die Safety-Population herangezogen.
a:	Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Aus diesem Grund können lediglich die öffentlich verfügbaren Daten zu der Nutzendimension

Studie	Operationalisierung
	Sicherheit dargestellt werden. Es liegen keine Informationen zu SUEs und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene vor. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CTC: Gemeinsame Toxizitäts-Kriterien; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, GCP: Good Clinical Practice, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, NCI: National Cancer Institute, NRI: Non-Responder-Imputation, PT: Preferred Term, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis; UEPI: UE von ausgewähltem Interesse; UESI: UE von speziellem Interesse

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in der CLL17-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLL17 ^a	niedrig	nein	ja	ja	unklar	hoch ^b /niedrig ^c
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Es können somit nur die Verzerrungsaspekte auf Basis der öffentlich verfügbaren Daten der Studie beurteilt werden. b: Das Verzerrungspotenzial der Sicherheitsendpunkte Gesamtrate der UE, schwere UE und Behandlungsabbrüche aufgrund von UE wird als hoch eingestuft. c: Das Verzerrungspotenzial der SUE wird als niedrig eingestuft. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, ITT: Intention-To-Treat, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Patienten und die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Obwohl lediglich die öffentlich publizierten Daten zu der CLL17-Studie vorliegen und damit keine abschließende Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgen kann, sind keine zusätzlichen Aspekte erkennbar, die das Verzerrungspotenzial wesentlich beeinflussen könnten. Ebenfalls ergeben sich keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung [2, 3]. Weder Patienten noch Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet. Außerdem wurden die Nebenwirkungen in den einzelnen Studienarmen über unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiträume erfasst. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte, die der Nutzendimension Sicherheit zuzuordnen sind, mit Ausnahme der SUEs, insgesamt als hoch eingestuft. Die SUEs wurden als solche anhand eindeutig definierter und präspezifizierter Kriterien eingestuft. Daher wird das Verzerrungspotenzial der SUEs als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.3.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Im Folgenden sind die im Rahmen der CLL17-Studie aufgetretenen UE nach Gesamtraten deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten UE in der CLL17^a-Studie – Sicherheitspopulation

Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298
	Ereignisse n (%)	
Gesamt UE	299 (98,7)	293 (98,3)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	190 (62,7)	202 (67,8)
SUE	142 (46,9)	142 (47,7)
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen	51 (16,8)	74 (24,8)
a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Die Angabe der Ergebnisse der Sicherheit erfolgt im vorliegenden Dossier deskriptiv anhand der publizierten Ereignisraten. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, N: Anzahl der Patienten der		

Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Evaluation der Sicherheit erfolgt zunächst anhand der deskriptiven Gesamtraten der UE (vgl. Tabelle 4-35). Die Betrachtung der Gesamtraten der UE jeglichen Grades zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (98,7 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm, und 98,3 % im Ibrutinib-Arm). Bei der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich ebenfalls keine großen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Venetoclax + Ibrutinib und Ibrutinib. Die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt bei 62,7 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und 67,8 % im Ibrutinib-Arm. Auch bei den SUE zeigen sich in Bezug auf die Raten keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Venetoclax + Ibrutinib und Ibrutinib (46,9 % vs. 47,7 %). Für Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenter Erkrankung ist die Rate im Venetoclax + Ibrutinib-Arm gegenüber dem Ibrutinib-Arm erniedrigt (16,8 % vs. 24,8 %).

Die ebenfalls in der Studie erhobene Gesamtrate der UE im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm liegt bei 99,7 %. Die Rate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt bei 82,4 % im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm, während die Rate der SUE bei 64,1 % liegt. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE oder interkurrenter Erkrankung im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm liegt bei 10,5 %.

4.3.1.3.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Es liegen keine vollständigen Daten entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage zu UE auf Ebene der SOC und PT in der CLL17-Studie vor. Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Aus diesem Grund können keine SUE und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, auf Ebene der SOC und PT dargestellt werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der häufigsten UE jeglichen Grades und der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT deskriptiv dargestellt (Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37).

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades auf Ebene der SOC und PT

Im Folgenden sind die im Rahmen der CLL17-Studie aufgetretenen häufigen UE jeglichen Grades auf Ebene der SOC und des PT deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt häufige UE jeglichen Grades nach SOC und PT^a in der CLL17^b-Studie – Sicherheitspopulation

UE (SOC/PT)	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298
	Ereignisse n (%)	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	130 (42,9)	85 (28,5)

UE (SOC/PT)	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298
	Ereignisse n (%)	
PT: Anämie	37 (12,2)	35 (11,7)
PT: Neutropenie	85 (28,1)	35 (11,7)
PT: Thrombozytopenie	30 (9,9)	12 (4)
SOC: Herzerkrankungen	72 (23,8)	103 (34,6)
PT: Vorhofflimmern	38 (12,5)	50 (16,8)
PT: Herzinsuffizienz	4 (1,3)	11 (3,7)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	225 (74,3)	189 (63,4)
PT: Diarrhoe	143 (47,2)	104 (34,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	154 (50,8)	144 (48,3)
PT: Fieber	34 (11,2)	30 (10,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	243 (80,2)	238 (79,9)
PT: COVID-19	128 (42,3)	117 (39,3)
PT: Pneumonie	28 (9,2)	40 (13,4)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	81 (26,7)	85 (28,5)
SOC: Untersuchungen	89 (29,4)	81 (27,2)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	30 (9,9)	19 (6,4)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	17 (5,6)	12 (4,0)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75 (24,8)	72 (24,2)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	149 (49,2)	169 (56,7)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	34 (11,2)	55 (18,5)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	112 (37,0)	103 (34,6)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	16 (5,3)	37 (12,4)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	99 (32,7)	112 (37,6)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	169 (55,8)	166 (55,7)

UE (SOC/PT)	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298
	Ereignisse n (%)	
SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe	8 (2,6)	20 (6,7)
SOC: Gefäßerkrankungen	102 (33,7)	124 (41,6)
PT: Hypertonie	51 (16,8)	72 (24,2)
a: Gemäß der Dossievorlage werden UE jeglichen Grades nach SOC und PT angegeben, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. b: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Die Angabe der Ergebnisse der Sicherheit erfolgt im vorliegenden Dossier deskriptiv anhand der publizierten Ereignisraten. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, SOC: Systemorganklasse, PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Anhand der zur Verfügung stehenden Daten zeigen sich bei den häufigen UE auf Ebene der SOC und PT (unabhängig vom Schweregrad) in einigen Fällen numerische Vor- bzw. Nachteile für beide Behandlungsgruppen und ansonsten keine relevanten Unterschiede (Tabelle 4-36). Es traten weder unter Venetoclax + Ibrutinib noch unter der Ibrutinib-Monotherapie unerwartete unerwünschte Behandlungseffekte oder neue Sicherheitssignale auf [1].

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Im Folgenden sind die im Rahmen der CLL17-Studie aufgetretenen häufigen schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UE auf Ebene der SOC und PT deskriptiv dargestellt (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT^a in der CLL17^b-Studie – Sicherheitspopulation

UE (SOC/PT) – n (%)	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84 (27,7)	49 (16,4)
PT: Anämie	12 (4,0)	13 (4,4)
PT: Neutropenie	67 (22,1)	25 (8,4)
SOC: Herzerkrankungen	22 (7,3)	34 (11,4)
PT: Vorhofflimmern	11 (3,6)	12 (4,0)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (5,9)	23 (7,7)

UE (SOC/PT) – n (%)	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (3,0)	9 (3,0)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	76 (25,1)	74 (24,8)
PT: COVID-19	26 (8,6)	20 (6,7)
PT: Pneumonie	22 (7,3)	22 (7,4)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (6,3)	18 (6,0)
SOC: Untersuchungen	32 (10,6)	30 (10,1)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (8,6)	16 (5,4)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (4,3)	10 (3,4)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (3,0)	21 (7,0)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (5,9)	26 (8,7)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	15 (5,0)	10 (3,4)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,0)	13 (4,4)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (1,7)	10 (3,4)
SOC: Gefäßerkrankungen	25 (8,3)	31 (10,4)
PT: Hypertonie	23 (7,6)	28 (9,4)
a: Gemäß der Dossievorlage werden schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT angegeben, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. b: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Die Angabe der Ergebnisse der Sicherheit erfolgt im vorliegenden Dossier deskriptiv anhand der publizierten Ereignisraten. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT: Preferred Term, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis		

Anhand der zur Verfügung stehenden Daten zeigen sich bei den häufigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT in einigen Fällen numerische Vor- bzw.

Nachteile für beide Behandlungsgruppen und ansonsten keine relevanten Unterschiede (Tabelle 4-37). Es traten weder unter Venetoclax + Ibrutinib noch unter der Ibrutinib-Monotherapie unerwartete unerwünschte Behandlungseffekte oder neue Sicherheitssignale auf [1].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in keinem der Behandlungsarme der CLL17-Studie unerwartete UE jeglichen Schweregrades oder unerwartete schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT aufgetreten sind. Das Sicherheitsprofil zeigt keine neuen Sicherheitssignale und entspricht dem der Einzelsubstanzen [4, 17].

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT vorliegt.

Übertragbarkeit auf den deutsche Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der CLL17-Studie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE,

¹⁹ unbesetzt

schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-38: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen in der ITT-Population der Interimsanalyse in der CLL17-Studie

Endpunkt ^a Studie	del(17p)/TP53- Mutationsstatus ^b	IGHV- Mutationsstatus ^b	Fitness ^b (Allgemein- zustand)	CKT	HCKT
Mortalität					
OS	● ^c	● ^c	● ^c	_ ^{c,d}	_ ^{c,d}
Morbidität					
PFS	●	●	●	○ ^e	○ ^e
TTNT	●	●	● ^c	_ ^{c,d}	_ ^{c,d}
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR					

Endpunkt ^a Studie	del(17p)/TP53- Mutationsstatus ^b	IGHV- Mutationsstatus ^b	Fitness ^b (Allgemein- zustand)	CKT	HCKT
für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. b: Bei den Subgruppenmerkmalen handelt es sich um die Stratifizierungsfaktoren. c: Es liegen keine Ergebnisse für die Subgruppenanalyse vor. d: Aus dem Studienprotokoll der Studie CLL17 konnten keine Informationen hinsichtlich der Präspezifizierung der genannten Analysen identifiziert werden. e: Aus dem Studienprotokoll der Studie CLL17 konnten keine Informationen hinsichtlich der Präspezifizierung der genannten Analysen identifiziert werden. Da jedoch Ergebnisse für diese Merkmale publiziert sind, werden diese im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CKT: Komplexer Karyotyp, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, del(17p): Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17, Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, HCKT: Hochkomplexer Karyotyp, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, TP53: Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 kodiert, TTNT: Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-39 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-39: Ergebnis des Interaktionsterm der Subgruppenanalyse der CLL17-Studie

Endpunkt Studie	del(17p)/TP53- Mutationsstatus	IGHV- Mutationsstatus	Fitness (Allgemein- zustand)	CKT	HCKT
Mortalität					
OS	n.v. ^a	n.v. ^a	n.v. ^a	n.v. ^a	n.v. ^a
Morbidität					
PFS	n.v. ^a	n.v. ^a	n.v. ^a	n.v. ^a	n.v. ^a
TTNT	n.v. ^a	n.v. ^a	n.v. ^a	n.v. ^a	n.v. ^a
a: Es liegen keine Ergebnisse zum Interaktionsterm der Subgruppenanalysen der CLL17-Studie vor. Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CKT: Komplexer Karyotyp, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, del(17p): Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17, IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, HCKT: Hochkomplexer Karyotyp, n.v.: Nicht verfügbar, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, SGB: Soziales Gesetzbuch, TP53: Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 kodiert, TTNT: Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung					

Gemäß Studienprotokoll waren Subgruppenanalysen der Stratifizierungsfaktoren (del(17p)/TP53-Mutation, IGHV-Mutationsstatus und Fitness) präspezifiziert. Für die Subgruppe CKT bzw. HCKT konnten aus dem Studienprotokoll der Studie CLL17 keine Informationen hinsichtlich der Präspezifizierung identifiziert werden. Für das OS wurden keine Subgruppenanalysen publiziert. Im Folgenden werden die in der Vollpublikation der Studie zur

Verfügung stehenden Ergebnisse zu den Analysen der Subgruppen für die Endpunkte PFS und TTNT dargestellt [1, 3]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für keine der Subgruppenanalysen Interaktionsterme publiziert wurden und diese somit nicht dargestellt werden können [2].

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.2.1 Morbidität – Subgruppen

4.3.1.3.2.1.1 Progressionsfreies Überleben

Im Rahmen der CLL17-Studie sind Subgruppenmerkmale festgelegt worden, von denen vermutet wird, dass sie in der CLL von Bedeutung sein könnten. Im Folgenden sind die verfügbaren Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS für den nutzenbewertungsrelevanten Vergleich (Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib) dargestellt (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Übersicht der Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Endpunktes PFS für den nutzenbewertungsrelevanten Vergleich (Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib) der CLL17-Studie

Subgruppe	Venetoclax + Ibrutinib N = 305		Ibrutinib N = 301		Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	
	Ereignisrate (%)	N ₁	Ereignisrate (%)	N ₁	HR	95 %-KI
Subgruppenmerkmal del(17p) und/oder TP53-Mutation						
Vorliegen einer del(17p) und/oder einer TP53-Mutation	69,0	25	79,4	21	0,70	[0,22; 2,16]
Abwesenheit einer del(17p) oder einer TP53-Mutation	– _{a,b}	279	– _{a,b}	279	– _{a,b}	– _a
Subgruppenmerkmal IGHV-Mutationsstatus						
uIGHV-Mutationsstatus	78,9	172	79,7	171	0,81	[0,49; 1,32]
mIGHV-Mutationsstatus	80,0	129	83,5	126	0,96	[0,51; 1,79]
Subgruppenmerkmal Fitness (Allgemeinzustand)						
Fitte Patienten	82,7	169	88,7	171	1,09	[0,61; 1,95]
Unfitte Patienten	74,9	136	70,4	130	0,66	[0,40; 1,11]
Subgruppenmerkmal Karyotyp						
Komplexer Karyotyp						
Komplexer Karyotyp	82,3	39	80,1	48	0,90	[0,36; 2,25]
Nicht-komplexer Karyotyp	– _{a,b}	212	– _{a,b}	207	– _{a,b}	– _{a,b}
Hochkomplexer Karyotyp						
Hochkomplexer Karyotyp	– _{a,b}	14	– _{a,b}	10	2,6	[0,27; 25,80]
Nicht-hochkomplexer Karyotyp	– _a	251	– _a	255	– _a	– _a
a: Es liegen keine publizierten Effektschätzer zur jeweiligen Subgruppe vor. Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. b: Im Rahmen der Vollpublikation wurden für diese Subgruppe keine Effektschätzer publiziert. Es liegen jedoch Kaplan-Meier-Plots vor [3]. Überlebens- bzw. Ereignisraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR inkl. 95 %-KI basieren auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell. Ein HR < 1 bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib						

Subgruppe	Venetoclax + Ibrutinib N = 305		Ibrutinib N = 301		Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib	
	Ereignisrate (%)	N ₁	Ereignisrate (%)	N ₁	HR	95 %-KI
CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, del(17p): Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17, HR: Hazard-Ratio, IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, KI: Konfidenzintervall, mIGHV: mutiertes IGHV, N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, N ₁ : Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Subgruppenmerkmal, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch, TP53: Gen, das für das Tumorsuppressorprotein p53 codiert, uIGHV: unmutiertes IGHV						

Im Rahmen der CLL17-Studie wurde keine Interaktionsterme zu den dargestellten Subgruppenmerkmalen publiziert. Vorliegende Effektschätzer der einzelnen Subgruppen sind zumeist gleichgerichtet und weisen keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 4-40). Aus diesem Grund lassen sich anhand der verfügbaren Daten der CLL17-Studie zum aktuellen Zeitpunkt keine Hinweise auf eine etwaige Effektmodifikation der untersuchten Subgruppenmerkmale ableiten.

4.3.1.3.2.1.2 Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

Die Abbildung 4-5 zeigt die Ereigniszeitanalyse des Subgruppenmerkmals del(17p) und/oder TP53-Mutation für den Endpunkt TTNT nach der Kaplan-Meier-Methode. Abbildung 4-6 zeigt die Ereigniszeitanalysen des Subgruppenmerkmals IGHV-Mutationsstatus nach der Kaplan-Meier-Methode.

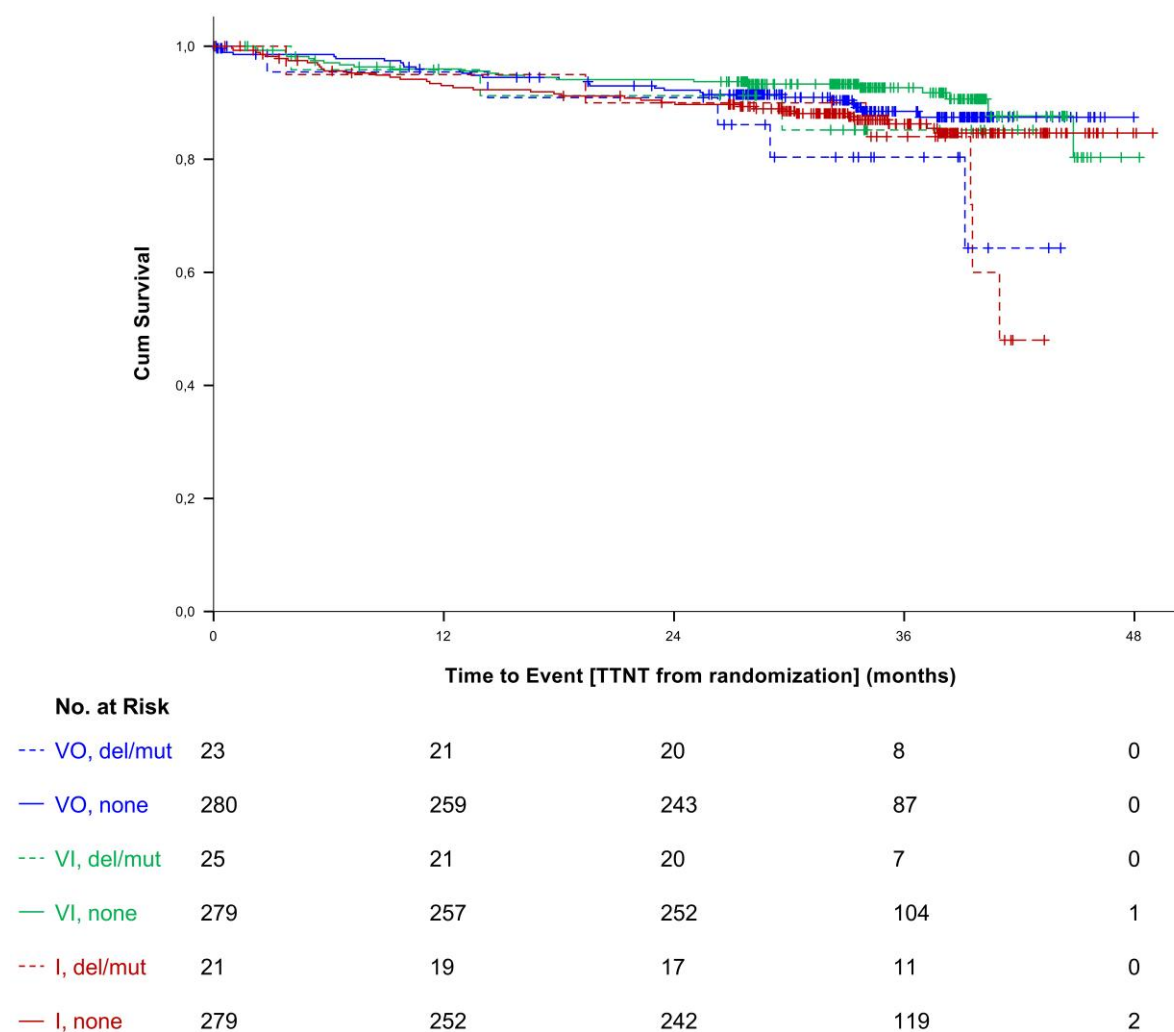


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse del(17p)/TP53-Mutationsstatus des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung
Quelle: [3 S. 22, Abbildung S5C]

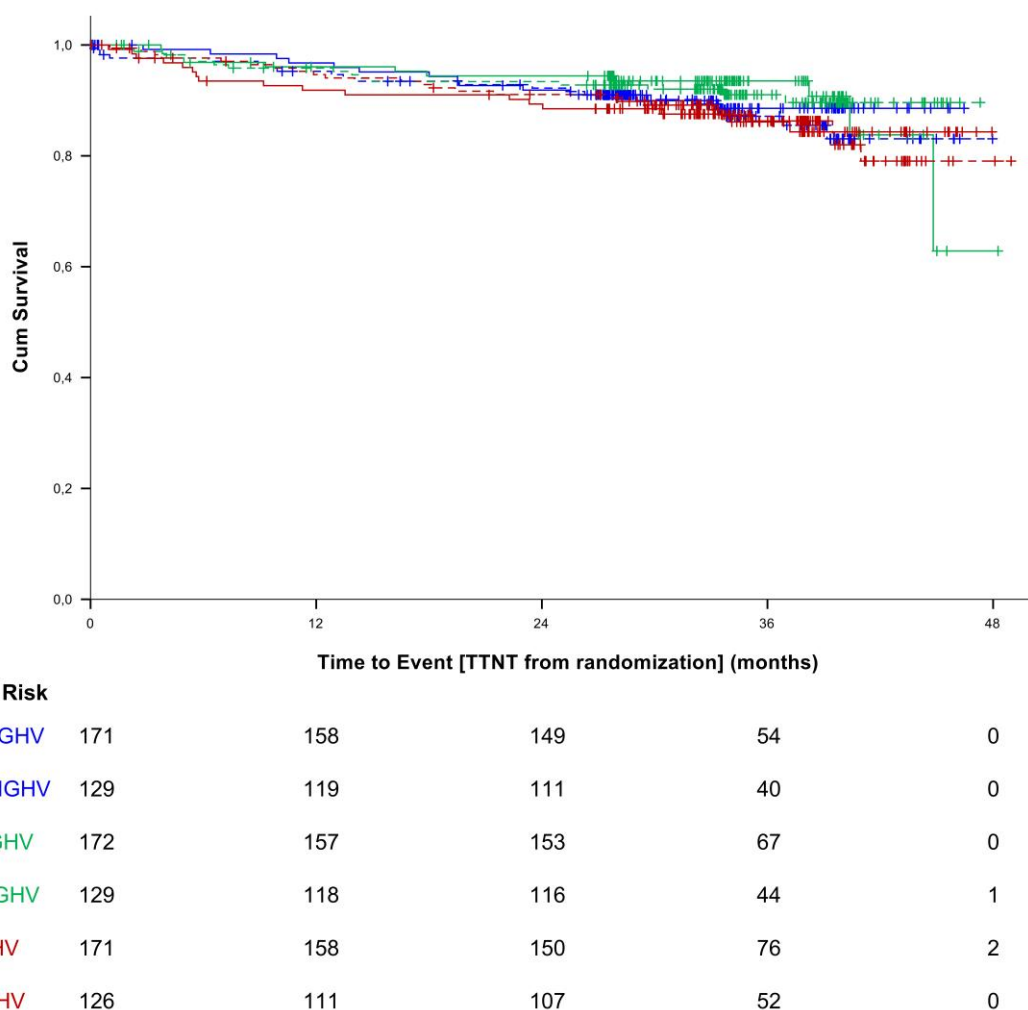


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse IGHV-Mutationsstatus des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

Quelle: [3 S. 22, Abbildung S5B]

Für den Endpunkt TTNT wurden im Rahmen der CLL17-Studie keine Interaktionsterme oder Effektschätzer der Subgruppenanalysen publiziert [1, 3]. Auf Basis der verfügbaren Daten aus der CLL17-Studie können somit etwaige Subgruppeneffekte bzw. Effektmodifikationen für den Endpunkt TTNT nicht abschließend beurteilt werden.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

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 drei 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 4-42: 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>
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 <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
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: 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)
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4.3.1.3.1.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-46: 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		
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.2.1 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Das Ziel der Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax + Ibrutinib sowie von Venetoclax + Acalabrutinib ± Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL ist Venetoclax bereits seit März 2020 in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen [4]. Das vorliegende Dokument bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in Kombination mit Ibrutinib (Kodierung A).

Hierfür wurden in Abschnitt 4.2 Kriterien für den Einschluss von RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens festgelegt.

Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Venetoclax + Ibrutinib im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wurde die CLL17-Studie identifiziert. Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG.

AbbVie hat für die Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V keinen Zugriff auf Unterlagen, Datensätze und Auswertungen zur Studie CLL17, die nicht öffentlich verfügbar sind, insbesondere stehen keine patientenindividuellen Daten zu der Studie zur Verfügung [2]. Im vorliegenden Dossier werden daher ausschließlich die öffentlich verfügbaren Ergebnisse der CLL17-Studie dargestellt [1]. In der Vollpublikation zu der CLL17-Studie (Al Sawaf *et al.* 2025) sind Ergebnisse für den Vergleich der zeitlich begrenzten Therapie von Venetoclax + Ibrutinib (zu bewertende Therapie) gegenüber der Ibrutinib-Monotherapie (zVT) berichtet [1]. Diese werden im vorliegenden Modul 4A nach Maßgabe der Nutzenbewertung dargestellt, soweit es die öffentlich verfügbaren Quellen ermöglichen.

Patientenpopulation

Die in die CLL17-Studie eingeschlossene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und entspricht dem Anwendungsgebiet von Venetoclax + Ibrutinib. Die Studienergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da die Patientencharakteristika mit der zu erwartenden Zielpopulation vergleichbar sind, die Studie unter anderem in Deutschland durchgeführt wird und die Behandlung nach Maßgabe der Fachinformation erfolgt [1, 4, 23, 39]. Für die Nutzenbewertung von Venetoclax + Ibrutinib wird die gesamte Studienpopulation der CLL17-Studie herangezogen, die entweder auf eine Behandlung mit der Kombination von Venetoclax und Ibrutinib oder mit einer Ibrutinib-Monotherapie randomisiert wurde.

Intervention und Vergleichstherapie

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde durch die Zulassungserweiterung (Typ-II-Variation) für Venetoclax + Ibrutinib vom 26.05.2026 ausgelöst. Das Therapieregime Venetoclax + Ibrutinib ist bereits seit der entsprechenden Zulassung von Ibrutinib (2023) vollständig verordnungs- und erstattungsfähig [4, 21]. Die randomisierte Phase der CLL17-Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit einer zeitlich begrenzten Kombinationstherapie von Venetoclax + Ibrutinib oder Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die Studienarme mit der Kombinationstherapie von Venetoclax + Ibrutinib und der Ibrutinib-Arm, welcher der definierten zVT entspricht, vergleichend betrachtet. Zwar bildet der Studienarm Venetoclax + Obinutuzumab ebenfalls eine der zVT-Optionen ab, jedoch ist die Studie nicht für einen Vergleich von Venetoclax + Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab ausgelegt, sodass keine vergleichenden Analysen durchgeführt und berichtet wurden. Folglich können im vorliegenden Dossier Ergebnisse zu Venetoclax + Obinutuzumab nur deskriptiv den Ergebnissen zu Venetoclax + Ibrutinib gegenübergestellt werden. Da die zVT eine „oder“-Verknüpfung mehrerer Therapieregime ist, ist die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber einer dieser Therapieoptionen, hier die Ibrutinib-Monotherapie, sachgerecht.

Evidenzstufe und Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie CLL17 herangezogen. Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der zeitlich begrenzten Kombinationstherapien Venetoclax + Ibrutinib oder Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL untersucht. Die Studie ist auf einen Vergleich der zeitlich begrenzten Kombinationstherapien mit Venetoclax + Ibrutinib oder Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie ausgelegt.

Evidenzstufe

Bei der vorliegenden CLL17-Studie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV um eine Studie des Evidenzgrades Ib [10].

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft, da es sich bei der CLL17-Studie um eine randomisierte Studie mit adäquater Erzeugung einer Randomisierungssequenz und Umsetzung des ITT-Prinzips handelt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Dennoch erfolgt diese Einstufung unter der Einschränkung, dass lediglich die öffentlich verfügbaren Daten zu der Studie vorliegen. Basierend auf den vorliegenden Daten ist die Aussagekraft der Nachweise für einen medizinischen Nutzen der Studie als hoch anzusehen.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen liegen Ergebnisse zu Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit vor. Die Operationalisierung der Nutzendimensionen erfolgte unter Verwendung valider Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Endpunkte wurden anhand validierter, krankheitsspezifischer und objektiver Kriterien erhoben, sodass eine von der Verblindung des Endpunkterhebers unabhängige Feststellung eines Ereignisses gewährleistet war. Das jeweilige Verzerrungspotenzial auf der Ebene der einzelnen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.3.1.3 diskutiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Wirksamkeits-Endpunkte OS, PFS, Tumoransprechen und TTNT wird als niedrig eingestuft. Für die Sicherheits-Endpunkte jegliche UE, UE nach Schweregrad und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE oder interkurrenter Erkrankung wird das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Designs als hoch eingestuft, da weder Patienten noch Prüfarzte gegenüber der Intervention verblindet waren. Das Verzerrungspotential für die SUE wird aufgrund der eindeutigen, objektiven und präspezifizierten Kriterien eines SUE als niedrig eingestuft. Anhand der öffentlich verfügbaren Daten liegen keine Hinweise auf sonstige verzerrende Aspekte auf Endpunktebene vor. Damit liegt für die Endpunkte anhand der verfügbaren Evidenz eine hohe Ergebnissicherheit vor.

Fazit

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie mit hohem Evidenzgrad und hoher qualitativer und valider Ergebnissicherheit der erhobenen Endpunkte. Damit haben die zur Verfügung stehenden Nachweise zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax eine hohe Validität und Aussagekraft. Die bereits bestehende Etablierung der Venetoclax-basierten Kombinationstherapie mit Ibrutinib in der Versorgungspraxis sowie die Verankerung in den Therapieempfehlungen der Leitlinien belegt ebenfalls die Relevanz und den Nutzen der Therapie [22-24]. Im Rahmen der Nutzenbewertung legt AbbVie alle für die Nutzenbewertung relevanten und öffentlich verfügbaren Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Venetoclax + Ibrutinib anhand der CLL17-Studie vor.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Venetoclax + Ibrutinib stützt sich auf die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der CLL17-Studie. Hierbei werden die Ergebnisse der randomisierten Behandlungsphase mit dem nutzenbewertungsrelevanten Vergleich der zeitlich begrenzten Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie herangezogen.

Wirksamkeit

Die Bewertung der Wirksamkeits-Endpunkte erfolgt basierend auf der ITT-Population durch den Prüfarzt. Die Ergebnisse zu Wirksamkeit aus der CLL17-Studie sind im Folgenden und im Überblick in Tabelle 4-52 dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) zeigt sich für den Endpunkt OS in der CLL17-Studie ein Behandlungseffekt mit einem HR von 0,96 (95 %-KI: [0,45; 2,05]) für Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib (vgl. Tabelle 4-52). Die geschätzte Überlebensrate nach 3 Jahren zeigt eine ähnliche Größenordnung zwischen den Armen (96,0 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und bei 95,7 % im Ibrutinib-Arm).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im Kontext der CLL wird das PFS aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft und Grundlage für die Wahl der Behandlungsschemata als besonders patientenrelevant angesehen und primär in Studien untersucht [1, 12-15]. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) zeigt sich für den Endpunkt PFS in der CLL17-Studie eine Nicht-Unterlegenheit von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib (HR = 0,84; 98,0 %-KI: [0,53; 1,32]) (vgl. Tabelle 4-52), da die obere Grenze des Konfidenzintervalls unter der präspezifizierten Nichtunterlegenheits-Grenze von

1,608 liegt [16]. Die Sensitivitätsanalysen in der Vollpublikation bestätigen das Ergebnis [3]. Die Ereignisrate des PFS nach 3 Jahren liegt bei 79,4 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und bei 81,0 % im Ibrutinib-Arm.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird ergänzend dargestellt, da das Erreichen eines guten Tumoransprechens in der CLL ein klinisch relevantes Therapieziel darstellt. Durch das Erreichen eines guten Tumoransprechens und einer guten Krankheitskontrolle werden im Anschluss an die Behandlung therapiefreie Intervalle ermöglicht und die Zeit bis zu einer Folgetherapie hinausgezögert, woraus sich im Falle der zeitlich begrenzten Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib eine therapiefreie Zeit ergibt. Unter der Therapie von Venetoclax + Ibrutinib zeigt sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) gegenüber der Ibrutinib-Monotherapie ein ähnliches ORR. Dabei zeigt sich unter einer Ibrutinib-Therapie vermehrt eine PR, während unter der Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib eine signifikant verbesserte CRR (46,2 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm vs. 8,3 % im Ibrutinib-Arm, $p < 0,0001$), welche sich aus einer CR und einer CRi zusammensetzt, erreicht wird (vgl. Tabelle 4-52).

Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

Die Vorteile des tiefen Tumoransprechens und der guten Krankheitskontrolle spiegeln sich auch in dem Endpunkt TTNT aus der CLL17-Studie wider. Anhand der vorliegenden Daten kann dabei ausschließlich eine rein qualitative Beurteilung der veröffentlichten Kaplan-Meier-Plots erfolgen. Es liegen hierzu keine publizierten Effektschätzer vor, dennoch lässt sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve ableiten, dass unter der Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib zum aktuellen Datenschnitt eine ähnlich lange TTNT vorliegt (vgl. Abbildung 4-4) [3].

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeits-Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität aus der CLL17-Studie – ITT-Population

Nutzendimension/ Endpunkt		Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib
Mortalität				
OS		Überlebensrate (%)		HR [95 %-KI]
		96,0	95,7	0,96 [0,45; 2,05]
Morbidität				
PFS		Ereignisrate (%)		HR [98,0 %-KI] ^a
		79,4	81,0	0,84 [0,53; 1,32]
Tumor- ansprechen (ergänzend dargestellt)		Ereignisse n (%)		p-Wert
	ORR	270 (88,5)	259 (86,0)	n.v.
	PR	129 (42,3)	234 (77,7)	n.v
	CRR: CR/CRi	141 (46,2)	25 (8,3)	p < 0,0001
Zeit bis zur nächsten antileukämischen Therapie		n.v. ^b		

Nutzendimension/ Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 305	Ibrutinib N = 301	Venetoclax + Ibrutinib vs. Ibrutinib
Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Datenschnitt: 11.04.2025 a: Das 99 %-KI wurde basierend auf der tatsächlichen Gesamtzahl, der zum Zeitpunkt der Interimsanalyse beobachteten PFS-Ereignisse adjustiert und ergibt damit gerundet das 98,0 %-KI. b: Es liegt ausschließlich der Kaplan-Meier-Plot vor (vgl. Abbildung 4-4) PFS: Ereignisraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR inkl. Typ-I-Fehler adjustiertes 99 %-KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell. OS: Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR inkl. 95 %-KI basieren auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell. Tumoransprechen: Für die CRR wurde ein p-Wert anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Ein $HR < 1$ bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CR: Komplette Remission, CRi: CR mit unvollständiger Remission des Knochenmarks, CRR: Komplette Remissionsrate, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, n. v.: nicht verfügbar, ORR: Gesamtansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PR: Partielle Remission			

Sicherheit

Die Ergebnisse zur Sicherheit zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11.04.2025) sind im Folgenden basierend auf der Sicherheitspopulation (Safety Population, SP) in Tabelle 4-53 dargestellt. Im Rahmen der Publikation werden lediglich die Ereignisraten zu den UE berichtet. Damit liegen die für die Nutzenbewertung relevanten Effektschätzer wie das Hazard Ratio nicht vor. Die Betrachtung der Gesamtraten der UE jeglichen Grades zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (98,7 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und 98,3 % im Ibrutinib-Arm). Bei der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich ebenfalls keine großen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese liegt bei 62,7 % im Venetoclax + Ibrutinib-Arm und 67,8 % im Ibrutinib-Arm. Auch bei den SUE zeigen sich in Bezug auf die Rate keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Venetoclax + Ibrutinib und Ibrutinib (46,9 % vs. 47,7 %). Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen traten unter einer Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib seltener auf als im Ibrutinib-Arm (16,8 % vs. 24,8 %). Die Sicherheitsprofile von Venetoclax und Ibrutinib sind den Ärzten gut bekannt und die Kombination weist keine neuen Sicherheitssignale auf. Die dokumentierten UE entsprechen, unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen, den Erwartungen. Mögliche Nebenwirkungen sind im Versorgungsalltag gut zu behandeln [4, 17].

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit in der CLL17-Studie – Sicherheitspopulation

Endpunkt	Venetoclax + Ibrutinib N = 303	Ibrutinib N = 298
	Ereignisse n (%)	
Gesamt UE	299 (98,7)	293 (98,3)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	190 (62,7)	202 (67,8)
SUE	142 (46,9)	142 (47,7)
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE oder interkurrenten Erkrankungen	51 (16,8)	74 (24,8)
Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine Studie der DCLLSG. Es stehen AbbVie ausschließlich die im Rahmen der Vollpublikation öffentlich verfügbaren Daten zur Verfügung. Die Studiengruppe hat bestätigt, dass AbbVie keine weiteren nicht öffentlich verfügbaren Daten wie patientenindividuelle Daten oder ein CSR für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Verfügung stehen. Die alleinige Datenhoheit liegt bei der DCLLSG [2]. Die Angabe der Ergebnisse der Sicherheit erfolgt im vorliegenden Dossier deskriptiv anhand der publizierten Ereignisraten. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, CSR: Klinischer Studienbericht, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der CLL17-Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie der Phase III. Die Mehrheit der Patienten wurden in Studienzentren in Europa, darunter auch Zentren in Deutschland behandelt. Die Verantwortung für die Planung und Durchführung der Studie lag bei der deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG). Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika entsprechen der erwarteten Zielpopulation in Deutschland [23, 39]. Die Mehrheit der Studienzentren war an deutschen Standorten lokalisiert [35]. Die Auswahl des Komparators Ibrutinib entspricht der kürzlich im Rahmen der Nutzenbewertung durch den G-BA benannten zVT im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und die Anwendung erfolgte fachinformationskonform [7, 17, 22, 23]. Daher ist von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Ergebnisse der zulassungsbegründenden GLOW-Studie

Zur Darstellung der klinischen Relevanz und des medizinischen Nutzens der Kombination von Venetoclax + Ibrutinib werden im Folgenden ergänzend die Ergebnisse der zulassungsbegründenden GLOW-Studie dargestellt. Die Darstellung der Ergebnisse beruht auf der aktuellen Vollpublikation zu der GLOW-Studie Niemann *et al.* 2023 (Follow-up 4 Jahre) [13, 25]. Die Studie kann formal nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, da die Behandlung des Vergleichsarms der GLOW-Studie nicht der aktuell definierten zVT entspricht [7].

Die Studie GLOW ist eine internationale, multizentrische, open-label Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer zeitlich begrenzten Kombinationstherapie von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber einer Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil + Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Insgesamt wurden 211 Patienten in die randomisierte, kontrollierte Behandlungsphase eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib (n = 106) oder Chlorambucil + Obinutuzumab (n = 105) randomisiert.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem IGHV-Mutationsstatus und dem Vorliegen einer Deletion des langen Armes des Chromosoms 11 (del(11q)). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 2 und einem Alter von ≥ 65 Jahren oder in einem Alter von 18-64 Jahren mit einem CIRS-Status > 6 und/oder einer CrCl < 70 mL/min. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS in der ITT-Population.

Die Wirksamkeitsanalysen wurden unter Verwendung eines Log-Rank-Test, der nach den Stratifizierungsfaktoren, IGHV-Mutationsstatus und Vorliegen einer del(11q), stratifiziert war, in der ITT-Population durchgeführt. Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Ergebnisse der Sicherheit werden entsprechend der Vollpublikation Niemann *et al.* 2023 deskriptiv dargestellt.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten wird ein signifikanter OS-Vorteil von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab mit einem Hazard-Ratio von 0,49 (95 %-KI: [0,26; 0,91]; p-Wert = 0,021) gezeigt. Das Risiko zu versterben ist damit unter einer Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib gegenüber einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab um ca. 50 % reduziert. In dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Behandlungsarm traten mit 30 Todesfällen (entsprechen 29 %) dabei doppelt so viele Todesfälle wie im Venetoclax + Ibrutinib-Behandlungsarm mit 15 Todesfällen (entsprechen 14 %) auf. Die geschätzte Überlebensrate zu Monat 42 lag dabei für Venetoclax + Ibrutinib bei 87,5 % (95 %-KI: [79,4; 92,5]) und für Chlorambucil + Obinutuzumab bei 77,6 % (95 %-KI: [68,2; 84,5]).

Das PFS zeigt bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten im Venetoclax + Ibrutinib-Behandlungsarm mit 29 Ereignissen gegenüber 78 Ereignissen im Chlorambucil + Obinutuzumab-Behandlungsarm einen signifikanten Vorteil (HR = 0,21; 95 %-KI: [0,14; 0,33]; p-Wert $< 0,0001$). Das Risiko, einen Progress zu erleiden oder zu versterben, ist damit unter einer Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib gegenüber einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab um fast 80 % reduziert. Das mediane PFS ist in dem Venetoclax + Ibrutinib-Behandlungsarm zu Monat 46 noch nicht erreicht. In dem Chlorambucil + Obinutuzumab -Behandlungsarm liegt das mediane PFS bei 21,7 Monaten (95 %-KI: [16,7; 26,1]). Die geschätzte progressionsfreie Überlebensrate zu Monat 42 beträgt für Venetoclax + Ibrutinib 74,6 % (95 %-KI: [65,0; 82,0]) und für Chlorambucil + Obinutuzumab 24,8 % (95 %-KI: [16,5; 34,1]).

Endpunkte bezüglich der Sicherheit werden in der Studie GLOW bezogen auf die SP dokumentiert. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der

Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse der Sicherheit sind als Ereignisraten angegeben. Bezogen auf die Sicherheit zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab gegenüber einer Behandlung mit Venetoclax + Ibrutinib. Den Ergebnissen aus der herangezogenen Vollpublikation (Niemann *et al.* 2023) zufolge traten z. B. schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Venetoclax + Ibrutinib-Behandlungsarm bei 80/106 (75,5 %) Patienten und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 73/105 (69,5 %) Patienten auf [25].

Nutzen zeitlich begrenzter Therapieregime in der CLL

Im Unterschied zu dauerhaft verabreichten Therapieschemata ermöglicht das zeitlich begrenzte Behandlungskonzept eine definierte Therapiesituation mit anschließender therapiefreier Phase. Dies kann die langfristige Therapielast für Patienten reduzieren, insbesondere im Hinblick auf eine kontinuierliche Arzneimiteleinnahe, die organisatorische Belastung und potenzielle kumulative Beeinträchtigung der Lebensqualität. Zugleich kann die begrenzte Behandlungsdauer unter versorgungsökonomischen Gesichtspunkten als relevant angesehen werden, da sie eine Reduktion der Behandlungsdauer und damit eine Entlastung der gesetzlichen Krankenkassen nach Abschluss der antileukämischen Therapie ermöglicht.

Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib

Venetoclax ist ein hoch selektiver B-Zell-Lymphom-2-Protein (BCL-2)-Inhibitor, welcher in Kombination mit dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen ist [4]. In derselben Patientenpopulation besteht zudem eine Zulassung für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab (seit 12.03.2020) sowie mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab (seit 26.05.2026) [18, 19].

Für die Kombination aus Venetoclax und Ibrutinib besteht bereits eine spiegelbildliche Zulassung (Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax), sodass die Kombination seit 2023 voll verschreibungs- und erstattungsfähig ist [20, 21]. Darüber hinaus ist sie in den Leitlinien verankert und damit fest in der klinischen Praxis etabliert [22-24]. Diese Faktoren belegen die hohe klinische Relevanz sowie den anerkannten medizinischen Nutzen der Kombinationstherapie.

Die Zulassung von Venetoclax + Ibrutinib beruht, ebenso wie die Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax, maßgeblich auf der Phase-III-Studie GLOW. In dieser Studie wurden gegenüber dem damaligen Therapiestandard, einer Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil + Obinutuzumab, signifikante und klinisch relevante Wirksamkeitsvorteile gezeigt [13, 25]. Die Vergleichstherapie in der Studie GLOW entspricht heute jedoch nicht mehr der aktuellen vom G-BA definierten zVT.

Mit der Studie CLL17 liegt nun eine für die aktuelle Nutzenbewertung unmittelbar relevante randomisierte, kontrollierte, offene multizentrische Phase-III-Studie vor. Die Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit der zeitlich begrenzten Kombinationstherapie aus Venetoclax + Ibrutinib (sowie auch Venetoclax + Obinutuzumab) mit einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie [1]. Da die Ibrutinib-Monotherapie eine der mit „oder“ verknüpften

zVT-Optionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt, liefert die CLL17 direkte und bewertungsrelevante Evidenz gegenüber der aktuellen zVT.

Für die zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax + Ibrutinib zeigte die Studie CLL17 beim primären Endpunkt PFS eine frühe Evidenz auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie [1]. Darüber hinaus wurden unter der Kombination höhere CRR erreicht [1]. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine ähnliche Wirksamkeit von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber der Ibrutinib-Monotherapie bei tieferer Remission und einem bekannten Sicherheitsprofil [1].

Der medizinische Nutzen der Kombinationstherapie aus Venetoclax + Ibrutinib ist insgesamt als hoch einzustufen. Der aktuelle Therapiestandard und damit auch die zVT umfasst BTKi mit oder ohne Obinutuzumab sowie zielgerichtete Venetoclax-basierte Therapieregime. Gegenüber BTKi-Dauertherapien bieten die Venetoclax-basierten Kombinationen den Vorteil einer planbar zeitlich begrenzten Therapiedauer; für Venetoclax + Ibrutinib ist diese auf 15 Zyklen à 28 Tage beschränkt [4]. Dies kann die langfristige Therapielast für Patienten sowie die Behandlungsdauer insgesamt reduzieren, was auch unter versorgungsökonomischen Gesichtspunkten relevant ist.

Mit den Ergebnissen der Studien CLL17 und GLOW liegt eine breite Evidenzbasis vor, die den hohen medizinischen Nutzen und die Relevanz der Therapie von Venetoclax + Ibrutinib gegenüber dem aktuellen sowie dem damaligen Therapiestandard im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL belegt. Ein formaler Zusatznutzen nach Maßgabe der Nutzenbewertung lässt sich aus dem vorliegenden Evidenzkörper allerdings nicht ableiten.

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 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^a	Zusatznutzen nicht belegt
a: Im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten CLL lautet das Anwendungsgebiet von Venetoclax wie folgt: „Venetoclax wird angewendet zu Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) • in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab • in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) • in Kombination mit Ibrutinib“ Die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ist seit 2020 zugelassen und wurde vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und ist somit nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Aufgrund der Gleichrangigkeit der Therapieoptionen bezieht sich die Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf das gesamte Therapiegebiet der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch	

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 STE (Burzykowski 2006²²) 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 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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
- gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, Simon F, Bosch F, Feyzi E, et al. (2025): Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med; 394(11):1084–96.
2. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG) (2026): Schreiben der DCLLSG zur CLL17-Studie.
3. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, Simon F, Bosch F, Feyzi E, et al. (2025): Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia - Supplementary Appendix. N Engl J Med; 394(11):1084–96.
4. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax) [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7590/2025-12-18_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-1208.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab) [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7591/2025-12-18_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-1228.pdf.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2025-B-062 Acalabrutinib [Zugriff: 29.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8906/2025-10-01_Informationen-zVT_Acalabrutinib_D-1208.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 25.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4060/VerfO_2025-09-18_iK_2026-02-20.pdf.
9. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703–19.
10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 13.02.2026]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Allgemeine Methoden Version 8.0. [Zugriff: 09.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
12. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. (2020): Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 395(10232):1278–91.
13. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al. (2023): Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 24(12):1423–33.
14. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. (2025): Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*; 392(8):748–62.
15. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, Tresckow Jv, Zhang C, et al. (2023): First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*; 388(19):1739–54.
16. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG) (2025): CLL17 Statistical Analysis Plan (SAP) Version 2.0 (veröffentlicht im Rahmen der Supplementary Information der Publikation Al Sawaf *et al.* 2025). [Zugriff: 12.03.2026]. URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2515458?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
17. Janssen-Cilag International NV (2014): IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2026 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Europäische Kommission (2020): DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 9.3.2020 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2018)7878(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Venclyxto - Venetoclax“ [Zugriff: 10.04.2026]. URL:

- https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147463/dec_147463_de.pdf.
19. Europäische Kommission (2025): DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 28.7.2025 über die Verlängerung der Zulassung des Humanarzneimittels "Calquence - Acalabrutinib" erteilt durch den Beschluss C(2020)7760 final. [Zugriff: 09.04.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250728166597/dec_166597_de.pdf.
 20. Europäische Kommission (2023): DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 15.9.2023 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2014)7873(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „IMBRUVICA - Ibrutinib“. [Zugriff: 02.04.2026]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160022/dec_160022_de.pdf.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). [Zugriff: 09.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4095/AM-RL-2026-01-22_iK-2026-04-09_AT-08-04-2026-B3.pdf.
 22. Wendtner C-M, Al-Sawaf O, Binder M (2025): Onkopedia Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html>.
 23. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2024): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-032OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-chronisch-lymphatische-Leukaemie-CLL_2025-01.pdf.
 24. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, et al. (2024): ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of Oncology*; 35(9):762–8.
 25. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al. (2023): Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial- Supplemental Appendix. *The Lancet Oncology*; 24(12):1423–33.
 26. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5.
 27. Lefebvre CG, J.; Briscoe, S. et al.; (2024): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>.
 28. National Cancer Institute (NIH) (2025): Cancer Stat Facts Leukemia - Chronic Lymphatic Leukemia (CLL). [Zugriff: 27.03.2026]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.

29. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. (2018): iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*; 131(25):2745–60.
30. Hallek M (2025): Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Am J Hematol*; 100(3):450–80.
31. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, Cramer P, von Tresckow J, Al-Sawaf O, et al. (2024): Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies. *Blood*; 143(25):2588–98.
32. Molica S (2026): Beyond progression-free survival (PFS): time to next treatment (TTNT) as a patient-centered metric of clinical benefit in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Expert Rev Hematol*; 19(2):127–32.
33. Simon F, Ligtoet R, Robrecht S, Cramer P, Kutsch N, Fürstenau M, et al. (2024): End Point Surrogacy in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*; 43(4):381–91.
34. University of Cologne (2025): CLL17 Trial Protocol Version 5.0 (veröffentlicht im Rahmen der Supplementary Information der Publikation Al Sawaf *et al.* 2025). [Zugriff: 12.03.2026]. URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2515458?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
35. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG) (2021): CLL17 - Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) (CLL17) (NCT04608318). Stand des Eintrags: 31.12.2024 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04608318>.
36. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG) (2020): CLL17 - A phase 3 multicentre, randomized, prospective, open-label trial of Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab versus fixed-duration Venetoclax plus Ibrutinib in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (2019-003854-99). Stand des Eintrags: 06.11.2020 [Zugriff: 19.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003854-99.
37. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG) (2021): CLL17 - A phase 3 multicentre, randomized, prospective, open-label trial of Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab versus fixed-duration Venetoclax plus Ibrutinib in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) - CLL17 (2022-500439-35-00). [Zugriff: 19.03.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500439-35-00>.
38. Roche Registration GmbH (2014): Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2026 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Leukämien. [Zugriff: 05.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_no_de.html.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. 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	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.04.2026
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt und daher kein Suchfilter angewendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnisse
1	venetoclax.mp.	962
2	venclyxto.mp.	35
3	(venetoclax* or venclyxto* or venclexta* or ABT-199* or ABT199* or GDC-0199* or GDC0199* or RG-7601* or RG7601*).mp.	976
4	RO-5537382.mp.	0
5	1257044-40-8.mp. or 1257044-40-8.m.	16
6	venclexta.mp.	9
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	976
8	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	814
9	(chronic adj4 lymph* adj4 leuk?em*).mp.	2473
10	(chronic adj4 (B-cell or B-lymphocytic) adj4 leuk?em*).mp.	936
11	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	69
12	(lymphocytic adj4 lymphom*).mp.	613
13	(CLL or SLL).ti,ab.	2175
12	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	3083
14	7 and 14	412

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.04.2026
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> 2006 [26] Filter für RCT nach Cochrane 2023 [27]

#	Suchbegriffe	Ergebnisse
1	venetoclax.mp.	4768
2	venclyxto.mp.	4
3	(venetoclax* or venclyxto* or venclexta* or ABT-199* or ABT199* or GDC-0199* or GDC0199* or RG-7601* or RG7601*).mp.	4950
4	RO-5537382.mp.	0
5	1257044-40-8.mp. or 1257044-40-8.m.	0
6	venclexta.mp.	20
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	4950
8	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	20143
9	(chronic adj4 lymph* adj4 leuk?em*).mp.	33271
10	(chronic adj4 (B-cell or B-lymphocytic) adj4 leuk?em*).mp.	21560
11	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	1313
12	(lymphocytic adj4 lymphom*).mp.	4873
13	(CLL or SLL).ti,ab.	19534
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	38288
15	7 and 14	1259
16	exp randomized controlled trial/	661186
17	controlled clinical trial.pt.	95744
18	randomi*ed.ab.	884870
19	placebo.ab.	268654
20	clinical trials as topic.sh.	207337
21	randomly.ab.	485025
22	trial.ti.	365337
23	16 or 17 or 18 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1827550
24	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1276499
25	exp animals/ not humans.sh.	5447137
26	23 not 25	1689821
27	15 and 26	149
28	15 and 24	95
29	27 or 28	159

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/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	23.04.2026	
Suchstrategie	Condition/disease	"chronic lymphocytic leukemia" OR "chronic lymphocytic leukaemia" OR "chronic B-cell leukemia" OR "chronic B-cell leukaemia" OR "chronic B-lymphocytic leukemia" OR "chronic B-lymphocytic leukaemia" OR "small cell lymphoma" OR "small b-cell lymphoma" OR "lymphocytic lymphoma" OR "CLL" OR "SLL"
	Intervention/treatment	"Venetoclax" OR "Venclyxto" OR "Venclexta" OR "ABT-199" OR "ABT199" OR "GDC-0199" OR "GDC0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "RO-5537382" OR "1257044-40-8"
Treffer	146	

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/	
Datum der Suche	23.04.2026	
Suchstrategie I	Contain any of these terms:	Venetoclax, Venclyxto, Venclexta, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG-7601, RG7601, RO-5537382, 1257044-40-8
Treffer	127	

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu	
Datum der Suche	23.04.2026	
Suchstrategie	Venetoclax OR Venclyxto OR Venclexta OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR RO-5537382 OR 1257044-40-8	
Treffer	125	

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Moreno C, Solman IG, Tam CS, et al. 2023. CAPTIVATE: Immune restoration with ibrutinib plus venetoclax in first-line chronic lymphocytic leukemia: the phase 2 CAPTIVATE study. 7(18), 5294	A5

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/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-55: Ausgeschlossene Studien der Suche nach RCT in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT03123029	AbbVie (2025): Expanded Access to Venetoclax (NCT03123029). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03123029	A5
2	NCT01328626	AbbVie (2011): 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 (NCT01328626). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01328626	A5
3	NCT01682616	AbbVie (2012): 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 (NCT01682616). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01682616	A5
4	NCT01889186	AbbVie (2013): A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion (NCT01889186). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01889186	A5
5	NCT02141282	AbbVie (2014): 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 (NCT02141282). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02141282	A5
6	NCT02265731	AbbVie (2014): Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies (NCT02265731). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02265731	A5
7	NCT02640833	AbbVie (2016): 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 (NCT02640833). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02640833	A5
8	NCT02980731	AbbVie (2016): 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) (NCT02980731). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02980731	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9	NCT02756611	AbbVie (2016): A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax Monotherapy in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT02756611). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02756611	A5
10	NCT02966756	AbbVie (2017): A Study of Venetoclax in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (NCT02966756). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02966756	A5
11	NCT03342144	AbbVie (2017): Study of the Use of Venetoclax in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting (NCT03342144). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03342144	A5
12	NCT03406156	AbbVie (2018): 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 (NCT03406156). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03406156	A2
13	NCT03415035	AbbVie (2018): Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT03415035). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03415035	A5
14	NCT03310190	AbbVie (2018): Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice (NCT03310190). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310190	A5
15	NCT03873857	AbbVie (2019): A Study to Assess Effectiveness of Venclexta (Venetoclax) in Patients With Relapse or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice in Russian Federation (NCT03873857). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03873857	A5
16	NCT03844048	AbbVie (2019): An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial (NCT03844048). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844048	A5
17	NCT03659669	AbbVie (2019): A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice (NCT03659669). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03659669	A5
18	NCT04178317	AbbVie (2020): A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax for Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Used in Routine Clinical Practice	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(NCT04178317). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04178317	
19	NCT04655261	AbbVie (2020): Study of Oral Venetoclax Tablets in Combination With Intravenous Obinutuzumab Injection to Assess Achievement of Best Response in Adult Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT04655261). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655261	A5
20	NCT04159779	AbbVie (2020): A Study of Clinical Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated With Venetoclax in Greece (NCT04159779). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04159779	A5
21	NCT04198415	AbbVie (2020): A Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax in Japanese Participants With Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (Including Small Lymphocytic Leukemia) (NCT04198415). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04198415	A1
22	NCT05105841	AbbVie (2021): Study to Assess Change in Disease Activity and Adverse Events of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous (IV) Obinutuzumab or Oral Ibrutinib in Adult Participants With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (NCT05105841). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05105841	A5
23	NCT04895436	AbbVie (2022): Study to Assess Change in Disease Activity and Adverse Events of Oral Venetoclax With Intravenous (IV) Obinutuzumab in Adult Participants With Recurring Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT04895436). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04895436	A2
24	NCT05555979	AbbVie (2022): A Study to Assess Change in Patient Experience in Adult Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Receiving Oral Venetoclax Tablets + Intravenous Rituximab or Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors Tablets in the United Kingdom (NCT05555979). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05555979	A5
25	NCT06362044	AbbVie (2023): A Study to Assess Frequency of Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in Adult Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Receiving Oral Venetoclax Tablets ± Intravenously (IV) Infused Rituximab in Routine Clinical Practice in Japan (NCT06362044). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06362044	A5
26	NCT06125795	AbbVie (2023): A Study to Assess Change in Functioning and Health Related Quality of Life in Adult Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Receiving Oral Treatments in Routine Clinical Practice in Spain	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(NCT06125795). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125795	
27	NCT06428019	AbbVie (2024): A Study to Evaluate the Risk of Tumor Lysis Syndrome (TLS) in Adult Participants Receiving Oral Venetoclax in Combination With Intravenously Infused Obinutuzumab or Oral Acalabrutinib for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT06428019). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06428019	A2
28	NCT04659044	Academic and Community Cancer Research United (2021): Polatuzumab Vedotin, Venetoclax, and Rituximab and Hyaluronidase Human for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (NCT04659044). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04659044	A5
29	NCT02296918	Acerta Pharma Bv (2014): Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL (NCT02296918). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02296918	A1
30	NCT03836261	Acerta Pharma Bv (2019): Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL (NCT03836261). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836261	A2
31	NCT04419389	Apria Therapeutics (2021): APR-246 in Combination With Acalabrutinib or Venetoclax Based Therapy in Subjects With R/R Non Hodgkin Lymphomas (NHL) (NCT04419389). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04419389	A2
32	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc (2020): A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS (NCT04477291). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04477291	A5
33	NCT05057494	AstraZeneca (2022): A Study of Acalabrutinib Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (NCT05057494). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05057494	A2
34	NCT06651970	AstraZeneca (2025): Acalabrutinib Monotherapy vs Investigator's Choice of Treatment in Patients With CL Leukaemia and Heart Failure (NCT06651970). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651970	A2
35	NCT07024706	AstraZeneca (2026): Phase 2 Study of Disease Risk Mutation-Guided Finite Acalabrutinib+Venetoclax for Relapsed CLL Post-1L Finite cBTKi+BCL2i ± Obinutuzumab (NCT07024706). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07024706	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
36	NCT03336333	BeiGene (2017): A Study Comparing Zanubrutinib With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Previously Untreated CLL or SLL (NCT03336333). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03336333	A2
37	NCT06943872	BeiGene (2025): A Study to Investigate Progression-Free Survival With Sonrotoclax Plus Obinutuzumab Or Sonrotoclax Plus Rituximab Compared With Venetoclax Plus Rituximab Treatment In Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CELESTIAL-RRCLL) (NCT06943872). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06943872	A2
38	NCT06073821	BeOne Medicines (2023): Study of Sonrotoclax (BGB-11417) Plus Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Venetoclax Plus Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT06073821). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06073821	A2
39	NCT06846671	BeOne Medicines (2025): A Study of BGB-16673 Compared to Investigator's Choice in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Previously Exposed to Both Bruton Tyrosine Kinase (BTK) and B-cell Leukemia/Lymphoma 2 Protein (BCL2) Inhibitors (NCT06846671). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06846671	A2
40	NCT07277231	BeOne Medicines (2026): A Study to Investigate Sonrotoclax (BGB-11417) Plus Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Venetoclax Plus Acalabrutinib in Adults With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT07277231). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07277231	A3
41	NCT04939363	Bnai Zion Medical Center (2021): A Study to Evaluate Efficacy & Safety of Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax in Richter's Syndrome (NCT04939363). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04939363	A5
42	NCT03343678	Boehringer Ingelheim (2018): This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax (NCT03343678). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03343678	A5
43	NCT02406742	Celgene (2015): A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (NCT02406742). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02406742	A2
44	NCT07218510	City of Hope Medical Center (2026): Venetoclax and Obinutuzumab Followed by Epcoritamab for the Treatment of Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		and Small Lymphocytic Lymphoma, LonGEVity Trial (NCT07218510). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07218510	
45	NCT03739554	Cyclacel Pharmaceuticals and Inc (2019): CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory CLL (NCT03739554). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: Study Details NCT03739554 CYC065 CDK Inhibitor and Venetoclax Study in Relapsed/Refractory CLL ClinicalTrials.gov	A5
46	NCT03534323	Dana-Farber Cancer Institute (2018): Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS (NCT03534323). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03534323	A1
47	NCT03580928	Dana-Farber Cancer Institute (2018): Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL (NCT03580928). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03580928	A5
48	NCT04843904	Dana-Farber Cancer Institute (2021): Safe Accelerated Venetoclax Escalation in CLL (NCT04843904). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04843904	A5
49	NCT05168930	Dana-Farber Cancer Institute (2022): Zanubrutinib and Venetoclax in CLL (ZANU-VEN) (NCT05168930). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05168930	A2
50	NCT07154264	Dizal Pharmaceutical Co and Ltd (2025): A Study of DZD8586 Combination in CLL/SLL (TAI-SHAN10) (NCT07154264). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07154264	A5
51	NCT04941716	Fred Hutchinson Cancer Center (2023): Acalabrutinib in Combination With Venetoclax for the Treatment of Refractory or Recurrent Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, The AVENUE-2 Trial (NCT04941716). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04941716	A5
52	NCT03766763	French Innovative Leukemia Organisation (2019): Preemptive Therapy for High Risk Chronic Lymphoid Leukemia Stage A (NCT03766763). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03766763	A5
53	NCT04010968	French Innovative Leukemia Organisation (2019): Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT04010968). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04010968	A3
54	NCT01685892	Genentech and Inc (2012): A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT01685892). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01685892	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55	NCT01671904	Genentech and Inc (2014): A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT01671904). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01671904	A5
56	NCT06524375	Genentech and Inc (2024): A Study to Evaluate the Effect of Venetoclax on Participants Receiving a Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (cBTKi) for First-line Chronic Lymphocytic Leukemia (1L CLL) to Achieve Deep Durable Remissions to Allow Off-treatment Period (NCT06524375). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06524375	A5
57	NCT04623541	Genmab (2020): Safety and Efficacy Study of Epcoritamab in Subjects With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome (NCT04623541). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04623541	A2
58	NCT03467867	Georgetown University (2018): A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL (NCT03467867). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03467867	A5
59	NCT02401503	German Cll Study Group (2015): Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG) (NCT02401503). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02401503	A5
60	NCT02950051	German Cll Study Group (2016): 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 (NCT02950051). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02950051	A2
61	NCT03787264	German Cll Study Group (2019): Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients with Relapsed/refractory CLL (NCT03787264). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03787264	A5
62	NCT04515238	German Cll Study Group (2020): Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL (NCT04515238). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04515238	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63	NCT05197192	German CLL Study Group (2022): A Phase-3-trial of Acalabrutinib, Obinutuzumab & Venetoclax Compared to Obinutuzumab and Venetoclax in Previously Untreated Patients With High Risk CLL (NCT05197192). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05197192	A2
64	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas (2018): Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT03755947). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03755947	A5
65	NCT03455517	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (2018): Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT03455517). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03455517	A5
66	NCT04282811	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (2020): Observational Study Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Venetoclax-based Regimens Outside Clinical Trials in Italy (NCT04282811). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04282811	A5
67	NCT05478512	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (2023): Front-line VenObi Combination Followed by Ven or VenZan Combination in Patients With Residual Disease: a MRD Tailored Treatment for Young Patients With High-risk CLL (NCT05478512). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05478512	A5
68	NCT07082452	Gustave Roussy and Cancer Campus and Grand Paris (2025): A Multicenter Trial Evaluating Efficacy and Safety of A Reduced Venetoclax Exposure To Seven Days Versus Standard Continuous Venetoclax Exposure Combined With Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Induction (NCT07082452). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07082452	A2
69	NCT02005471	Hoffmann-La Roche (2014): 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) (NCT02005471). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02005471	A2
70	NCT02242942	Hoffmann-La Roche (2014): Comparison of the Treatments of Obinutuzumab + Venetoclax Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT02242942). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02242942	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
71	NCT04285567	Hoffmann-La Roche (2020): A Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/ Bendamustine And Rituximab (BR) in FIT Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without DEL (17P) or TP53 Mutation (NCT04285567). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04285567	A2
72	NCT05091424	Hoffmann-La Roche (2022): A Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab and a Combined Regimen of Mosunetuzumab and Venetoclax in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT05091424). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091424	A2
73	NCT04553692	Igm Biosciences and Inc (2020): Phase 1a/1b Study of Aplitabart (IGM-8444) Alone or in Combination in Participants with Relapsed, Refractory, or Newly Diagnosed Cancers (NCT04553692). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04553692	A2
74	NCT03462719	Janssen Research & Development and Llc (2018): 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) (NCT03462719). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03462719	A3
75	NCT05963074	Janssen Research & Development and Llc (2024): A Study to Customize Ibrutinib Treatment Regimens for Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT05963074). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05963074	A5
76	NCT06644183	Jennifer R. Brown and Md and PhD (2025): Roginolisib (IOA-244) With Venetoclax and Rituximab for Refractory/Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT06644183). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06644183	A1
77	NCT03331198	Juno Therapeutics and a Subsidiary of Celgene (2017): Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (NCT03331198). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03331198	A2
78	NCT02427451	Kerry Rogers (2015): Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT02427451). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02427451	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79	NCT03943342	Kerry Rogers (2020): Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance (NCT03943342). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03943342	A5
80	NCT06466122	Kerry Rogers (2024): Pirtobrutinib (LOXO-305) and Venetoclax for the Treatment of Patients With CLL or SLL Resistant to Covalent BTKi (NCT06466122). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06466122	A5
81	NCT03740529	Loxo Oncology and Inc (2019): A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL (NCT03740529). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03740529	A2
82	NCT04965493	Loxo Oncology and Inc (2021): A Trial of Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab (PVR) Versus Venetoclax and Rituximab (VR) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (NCT04965493). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04965493	A2
83	NCT02756897	M.D. Anderson Cancer Center (2016): Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia (NCT02756897). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02756897	A5
84	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center (2017): Atezolizumab, Obinutuzumab, and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (NCT02846623). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02846623	A2
85	NCT03128879	M.D. Anderson Cancer Center (2017): Venetoclax With Ibrutinib or Acalabrutinib in Pts. With High-risk CLL (NCT03128879). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03128879	A5
86	NCT03884972	M.D. Anderson Cancer Center (2019): Trabectedin and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Resistant or Intolerant to a BTK Inhibitor (NCT03884972). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03884972	A2
87	NCT04169737	M.D. Anderson Cancer Center (2020): Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (NCT04169737). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04169737	A3
88	NCT05317936	M.D. Anderson Cancer Center (2022): Pirtobrutinib (LOXO-305) Consolidation for MRD Eradication in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Lymphocytic Lymphoma (CLL) Treated With Venetoclax (NCT05317936). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05317936	
89	NCT05536349	M.D. Anderson Cancer Center (2022): Time-limited Triplet Combination of Pirtobrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Patients With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Richter Transformation (RT) (NCT05536349). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05536349	A5
90	NCT06967610	M.D. Anderson Cancer Center (2025): Phase II Study of Combined Pirtobrutinib, Venetoclax and Obinutuzumab (PVO) Time-limited Treatment for Patients With Recurrent Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (NCT06967610). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06967610	A2
91	NCT04560322	Massachusetts General Hospital (2020): Venetoclax - Obinutuzumab +/- Acalabrutinib in R/R CLL (NCT04560322). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04560322	A5
92	NCT05677919	Mayo Clinic (2023): Pirtobrutinib and Venetoclax With MRD Detection for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT05677919). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05677919	A5
93	NCT05388006	Mayo Clinic (2023): Acalabrutinib, Venetoclax and Durvalumab for the Treatment of Richter Transformation From Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (NCT05388006). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388006	A5
94	NCT03547115	Mei Pharma and Inc (2018): A Study of Voruciclib Alone or in Combination With Venetoclax in Subjects With B-Cell Malignancies or AML (NCT03547115). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03547115	A5
95	NCT05209308	Mei Pharma and Inc (2022): Rituximab Plus Venetoclax in Combination With Zandelisib in Subjects With CLL (NCT05209308). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05209308	A2
96	NCT03824483	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2019): Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL) (NCT03824483). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03824483	A5
97	NCT04419519	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2020): Assessing Minimal Residual Disease by Next- Generation Sequencing to Minimize Exposure in People With CLL or SLL Who Have Been Treated With Venetoclax	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(NCT04419519). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04419519	
98	NCT04447768	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2020): The Combination of Venetoclax and Obinutuzumab in People With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT04447768). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04447768	A5
99	NCT05947851	Merck Sharp & Dohme Llc (2023): A Study of Nemtabrutinib Plus Venetoclax vs Venetoclax + Rituximab (VR) in Second-line (2L) + Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (MK-1026-010/BELLWAVE-010) (NCT05947851). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05947851	A2
100	NCT03422393	Michael Choi (2018): Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib (NCT03422393). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03422393	A5
101	NCT03492125	MingSight Pharmaceuticals and Inc (2018): A Study Of The Selective PKC- β Inhibitor MS- 553 (NCT03492125). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03492125	A5
102	NCT02639910	MorphoSys Ag (2016): Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (NCT02639910). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02639910	A2
103	NCT03737981	National Cancer Institute (2019): Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT03737981). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03737981	A2
104	NCT03701282	National Cancer Institute (2019): Assessing the Ability of Combination Treatment With Venetoclax to Permit Time Limited Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT03701282). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701282	A2
105	NCT04269902	National Cancer Institute (2021): Testing Early Treatment for Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL), EVOLVE CLL/SLL Study (NCT04269902). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04269902	A2
106	NCT04599634	National Cancer Institute (2021): Venetoclax With Obinutuzumab and Magrolimab (VENOM) in Relapsed and Refractory Indolent B-cell Malignancies (NCT04599634). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04599634	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
107	NCT03986034	National Heart and Lung and Blood Institute (2019): Early Clonal Dynamics During Venetoclax Treatment for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT03986034). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03986034	A5
108	NCT05724121	National Heart and Lung and Blood Institute (2023): Observational Study of Cardiac Arrhythmias During Treatment With BTK Inhibitors or Venetoclax (NCT05724121). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05724121	A5
109	NCT04616274	National Taiwan University Hospital (2020): Pharmacokinetics of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT04616274). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04616274	A5
110	NCT03609593	Nicole Lamanna (2018): Bendamustine/rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT03609593). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03609593	A5
111	NCT04082897	Niguarda Hospital (2019): Obinutuzumab Atezolizumab and Venetoclax in Richter transformation (NCT04082897). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04082897	A5
112	NCT06247540	Northwestern University (2024): Venetoclax, Rituximab and Nivolumab in Combination for the Treatment of Richter's Transformation Arising From Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (NCT06247540). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06247540	A2
113	NCT03513562	Ohio State University Comprehensive Cancer Center (2019): Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants with Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations (NCT03513562). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03513562	A5
114	NCT05336812	Ohio State University Comprehensive Cancer Center (2022): Acalabrutinib in Combination With Venetoclax or Obinutuzumab for the Treatment of Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT05336812). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05336812	A2
115	NCT03878524	Ohsu Knight Cancer Institute (2020): Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial (NCT03878524). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03878524	A5
116	NCT04754035	Paolo Ghia (2017): Clinical Study With Ibrutinib and Venetoclax for Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT04754035). [Zugriff:	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754035	
117	NCT04758975	Paolo Ghia (2022): Venetoclax, Rituximab and Ibrutinib in TN Patients With CLL Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in Treatment-naïve Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (NCT04758975). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04758975	A5
118	NCT04790045	Paolo Ghia (2023): Lymph Node Microenvironment Modifications in Patients With CLL Treated With Venetoclax-based Regimens (NCT04790045). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04790045	A5
119	NCT02910583	Pharmacyclics Llc (2016): Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (NCT02910583). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02910583	A5
120	NCT05107856	Prelude Therapeutics (2022): PRT1419 as Monotherapy or in Combination With Azacitidine or Venetoclax in R/R Myeloid or B-cell Malignancies (NCT05107856). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05107856	A2
121	NCT05665530	Prelude Therapeutics (2023): A Study of PRT2527 as Monotherapy and in Combination With Zanubrutinib or Venetoclax in Participants With R/R Hematologic Malignancies (NCT05665530). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05665530	A2
122	NCT03868722	Rigshospitalet and Denmark (2019): Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment (NCT03868722). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03868722	A5
123	NCT04588922	Sellas Life Sciences Group (2021): Study of SLS009 (Formerly GFH009) a Potent Highly Selective CDK9 Inhibitor in Patients With Hematologic Malignancies (NCT04588922). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04588922	A2
124	NCT03045328	Steven E. Coutre (2017): Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL (NCT03045328). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03045328	A1
125	NCT03226301	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (2017): A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance ≥ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations (NCT03226301). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03226301	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
126	NCT04523428	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (2020): REtreatment With VEnetoclax and Acalabrutinib After Venetoclax Limited Duration (REVEAL) (NCT04523428). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523428	A1
127	NCT04639362	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (2020): CLL Induction Treatment With Venetoclax and Ibrutinib, Followed by Ibrutinib and Obinutuzumab in Patients With MRD (NCT04639362). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639362	A2
128	NCT05791409	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (2024): Venetoclax Treatment (26 Cycles) With 6 Cycles or 12 Cycles of Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory CLL or SLL (NCT05791409). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05791409	A1
129	NCT03708003	Swiss Cancer Institute (2019): Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL (NCT03708003). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03708003	A5
130	NCT03379051	Tg Therapeutics and Inc (2018): Phase I/II Study of Venetoclax or Lenalidomide in Combination With Ublituximab and Ubralisib in Subjects With Relapsed or Refractory CLL/SLL and NHL (NCT03379051). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03379051	A1
131	NCT03801525	Tg Therapeutics and Inc (2019): Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination With Ubralisib and Venetoclax Compared to Ublituximab in Combination With Ubralisib in Subjects With CLL (ULTRA-V) (NCT03801525). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801525	A2
132	NCT04016805	Tg Therapeutics and Inc (2019): Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Ubralisib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib, Acalabrutinib or Venetoclax (NCT04016805). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04016805	A2
133	NCT06958705	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (2025): Venetoclax as Consolidation in CLL Patients Treated With BTK Inhibitor Monotherapy (NCT06958705). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06958705	A1
134	NCT05246345	University Hospital and Clermont-Ferrand (2022): Venetoclax Resistance Landscape in Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT05246345). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05246345	A5
135	NCT05069051	University Hospital Tuebingen (2022): Belimumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(NCT05069051). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05069051	
136	NCT04512105	University of California and Irvine (2020): Pitavastatin in Combination With Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia (NCT04512105). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04512105	A2
137	NCT04501939	University of California and San Diego (2020): Cirmutuzumab Consolidation for Treatment of Patients With Detectable CLL on Venetoclax (NCT04501939). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04501939	A5
138	NCT04981912	University of California and San Diego (2021): Rituximab + High-Dose Methylprednisolone Debulking Prior to Venetoclax for CLL & SLL Patients (NCT04981912). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04981912	A5
139	NCT02758665	University of Ulm (2016): Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL (NCT02758665). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02758665	A5
140	NCT05183854	University of Utah (2022): Pneumococcal Pneumonia Vaccine Series (PCV20 and PPSV23) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Associated Immunodeficiency, PROTECT CLL Trial (NCT05183854). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05183854	A2
141	NCT06520098	Va Office of Research and Development (2025): A Randomized Phase II Study Of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor With Or Without Venetoclax In Veterans With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (NCT06520098). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06520098	A2
142	NCT03639324	Virginia Commonwealth University (2020): Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL/SLL (NCT03639324). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03639324	A1
143	NCT05650723	Weill Medical College of Cornell University (2023): Zanubrutinib and Venetoclax as Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With Response-based Obinutuzumab (NCT05650723). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05650723	A2
144	NCT07014917	Zulfa Omer (2025): Intermittent Versus Continuous Venetoclax With Acalabrutinib for CLL/SLL (NCT07014917). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07014917	A3
145	NCT07520006	Nurix Therapeutics, Inc. (2026): Study of NX-5948 in Combination With Other Agents in Adults With B-cell	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Malignancies(NCT07520006). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07520006	
CTIS			
146	2024-518873-32-00	Aarhus University Hospital (2022): Administration of the BCL-2 antagonist, venetoclax, to promote apoptosis of HIV-infected cells and reduce the size of the HIV reservoir: An investigator-initiated phase I/IIb clinical trial in people living with HIV on antiretroviral therapy (The AMBER Study) (2024-518873-32-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518873-32-00	A1
147	2024-516641-39-00	Ab Science (2025): A Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Daily Intravenous of AB8939 in patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (2024-516641-39-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516641-39-00	A1
148	2024-513631-25-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2017): 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, Incorporating Extension Period - Continued Access for Venetoclax... (2024-513631-25-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513631-25-00	A1
149	2024-513630-37-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2017): A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy (2024-513630-37-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513630-37-00	A1
150	2023-507154-32-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2017): A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Azacitidine in Participants With Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) (2023-507154-32-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507154-32-00	A1
151	2023-506110-43-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2018): A Phase 1/2, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Combination Therapy with Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2023-506110-43-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506110-43-00	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
152	2023-506112-40-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2018): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with t(11;14)-Positive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2023-506112-40-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506112-40-00	A1
153	2023-507153-16-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Patients Newly Diagnosed with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (Higher-Risk MDS) (2023-507153-16-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507153-16-00	A1
154	2024-514197-50-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): A Phase 1b/2 Study of IMGN632 as Monotherapy or Combination with Venetoclax and/or Azacitidine for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia (2024-514197-50-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514197-50-00	A1
155	2023-507221-42-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): Multicenter, Phase 3 Study of Venetoclax and Azacitidine as Maintenance Therapy for Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy (VIALE-M) (2023-507221-42-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507221-42-00	A1
156	2023-507222-17-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): A Randomized, Open Label Phase 3 Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in combination with Azacitidine after allogeneic Stem Cell Transplantation in Subjects with Acute Myeloid Leukemia (AML) (VIALE-T) (2023-507222-17-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507222-17-00	A1
157	2022-501522-38-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial (2022-501522-38-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501522-38-00	A5
158	2023-505659-27-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study of Venetoclax in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2023-505659-27-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505659-27-00	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
159	2023-504599-10-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2022): A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VenetoclaxObinutuzumab Retreatment in Patients with Recurring Chronic Lymphocytic Leukemia (2023-504599-10-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504599-10-00	A1
160	2023-505347-38-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2022): Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma (2023-505347-38-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505347-38-00	A1
161	2024-512147-23-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2024): A Prospective, Open-Label, Phase IIb/III Study to Evaluate the Risk of TLS and Optimization of the Initiation of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab or Acalabrutinib With Different Ramp-Up Periods in Previously Untreated Subjects with CLL (2024-512147-23-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512147-23-00	A2
162	2023-509353-31-00	Acerta Pharma B.V (2016): A Phase 1b, Multicenter, Open-label Study of Acalabrutinib in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) or Venetoclax and Rituximab (VR) in Subjects with Mantle Cell Lymphoma (2023-509353-31-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509353-31-00	A1
163	2023-509349-11-00	Acerta Pharma B.V (2019): A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of Chemoimmunotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemi... (2023-509349-11-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509349-11-00	A3
164	2023-509092-16-00	Akershus University Hospital (2024): Precision therapy versus standard therapy in Acute Myeloid Leukaemia and Myelodysplastic syndrome in elderly (PALM) – a phase II randomized clinical trial (2023-509092-16-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509092-16-00	A1
165	2024-510717-15-00	Antwerp University Hospital (2024): ABT-199 (Venetoclax) and Purine analogues as Novel Oral Drug Combination for Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (ApoAML) (2024-510717-15-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510717-15-00	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
166	2024-516675-32-00	Asst Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (2019): A Multi-Center, Open Label, Uncontrolled, Phase II Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Atezolizumab and Obinutuzumab in Richter Transformation of CLL (2024-516675-32-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516675-32-00	A5
167	2023-505866-27-00	Astrazeneca Ab (2022): A Phase III Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of Acalabrutinib plus Venetoclax versus Venetoclax plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (2023-505866-27-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505866-27-00	A2
168	2023-505205-16-00	AstraZeneca Ab (2024): A Multicentre, Phase II, Open-label Study to Evaluate the Efficacy of Acalabrutinib in Combination with Venetoclax and Rituximab in Participants with Treatment Naïve Mantle Cell Lymphoma (TrAVeRse) (2023-505205-16-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505205-16-00	A1
169	2023-509976-40-00	BeOne Medicines Ag (2018): An International, Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (2023-509976-40-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509976-40-00	A3
170	2023-506948-17-00	BeOne Medicines Ag (2024): A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Sonrotoclax (BGB-11417) Plus Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (2023-506948-17-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506948-17-00	A2
171	2024-517131-52-00	BeOne Medicines Ag (2025): A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Sonrotoclax Plus Anti-CD20 Antibody Therapies Versus Venetoclax Plus Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (2024-517131-52-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517131-52-00	A1
172	2024-518893-15-00	BeOne Medicines Ag (2025): A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-16673 Compared to Investigator's Choice (Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab or Venetoclax Plus Rituximab Retreatment) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Previously Exposed to Both BTK and... (2024-518893-15-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518893-15-00	
173	2024-519537-29-00	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2025): A Phase I Study of BMS-986497 alone or in combination with Azacitidine (Aza) and Azacitidine plus Venetoclax (AZA+VEN) in relapsed or refractory (R/R) AML or MDS (2024-519537-29-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519537-29-00	A1
174	2024-519498-20-00	Cellcentric Limited (2025): An open-label Phase I/IIa study to evaluate the safety and efficacy of CCS1477 as monotherapy and in combination in patients with advanced haematological malignancies (2024-519498-20-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519498-20-00	A1
175	2024-516873-57-00	Centre Hospitalier Universitaire D'Angers (2026): Phase 3 trial aimed at improving the overall survival of AML in adults aged 18 to 60 by comparing high-dose idarubicin with daunorubicin at induction, high-dose and intermediate-dose cytarabine at consolidation and mycophenolic acid as standard prophylaxis in the prevention of graft versus host d... (2024-516873-57-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516873-57-00	A1
176	2024-516750-21-00	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes (2015): A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed Refractory Mantle Cell Lymphoma patients (OAsIs) (2024-516750-21-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516750-21-00	A1
177	2023-503408-10-00	Centre Leon Berard (2024): AML-NET : Acute Myeloid Leukemia treated with with NETrin Abs in combination with AZACITIDINE + VENETOCLAX (2023-503408-10-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503408-10-00	A1
178	2023-505828-58-00	Curis Inc (2023): CA-4948-104: A Ph1 Study of Emavusertib in AML CR MRD+ Patients Currently Receiving Azacitidine and Venetoclax (2023-505828-58-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505828-58-00	A1
179	2024-514588-24-00	Ellipses Pharma Limited (2021): A Modular, Multipart, Multi-arm, Open-label, Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Tolerability of EP0042 Alone and in Combination with Anti-cancer Treatments in Patients with Advanced Malignancies (2024-514588-24-00). [Zugriff:	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514588-24-00	
180	2023-504034-22-00	F. Hoffmann-La Roche Ag (2014): 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 (2023-504034-22-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504034-22-00	A2
181	2023-506184-34-00	F. Hoffmann-La Roche Ag (2019): An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) (2023-506184-34-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506184-34-00	A2
182	2023-504036-17-00	F. Hoffmann-La Roche Ag (2020): A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/ Bendamustine and Rituximab (BR) in FIT Patients with previously untreated Chronic Ly... (2023-504036-17-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504036-17-00	A2
183	2022-501876-24-00	F. Hoffmann-La Roche Ag (2022): Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab and a Combined Regimen of Mosunetuzumab and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (2022-501876-24-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501876-24-00	A1
184	2023-507497-40-00	F. Hoffmann-La Roche Ag and F. Hoffmann-La Roche Ag (2021): A Study Evaluating the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Venetoclax in Combination With Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab (R) and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone (CHP) in Participants With Untreated BCL-2 Immunohistochemistry (IHC)-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (2023-507497-40-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507497-40-00	A1
185	2023-510517-26-00	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (2018): A Safety Run-in and Phase 2, Open-Label, Multicentre, Study Investigating Safety, Tolerability and Effectiveness of Venetoclax Add in Combination at Fludarabine, Cytarabine and Idarubicine in Induction Therapy of New Onset Non-M3 Acute Myeloid Leukemia. V-First - Am11718 (2023-510517-26-00). [Zugriff: 23.04.2026].	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510517-26-00	
186	2023-510241-16-00	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (2021): A Phase 2, prospective, multi-center intervention trial in patients with acute myeloid leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms unfit for intensive chemotherapy investigating a treatment combination including decitabine and venetoclax. ENABLE (vENetoclax plus decitAbine treatment in Bla... (2023-510241-16-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510241-16-00	A1
187	2023-510432-36-00	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (2022): A Multicentric Phase 2 Study of Venetoclax and Azacitidine for the Management of Molecular Relapse/Progression in Adult Npm1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. Aml2521 (2023-510432-36-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510432-36-00	A1
188	2023-510431-11-00	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (2023): FRONT-LINE VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB COMBINATION FOLLOWED BY VENETOCLAX OR VENETOCLAX AND ZANUBRUTINIB COMBINATION IN PATIENTS WITH RESIDUAL DISEASE: A MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) TAILORED TREATMENT FOR YOUNG PATIENTS WITH HIGH-RISK CLL. A phase 2 multicenter study (VIS trial) CLL2222 (2023-510431-11-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510431-11-00	A2
189	2024-511533-35-00	Fondazione Italiana Linfomi Ets (2018): Rituximab, bendamustine and cytarabine followed by venetoclax (V-RBAC) in high-risk elderly patients with mantle cell lymphoma (MCL) (2024-511533-35-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511533-35-00	A1
190	2024-513718-37-00	French Innovative Leukemia Organization (2025): PREVENE : Preemptive therapy with Venetoclax for high risk CLL stage A patients, a phase II trial of the FILO (2024-513718-37-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513718-37-00	A5
191	2022-502392-37-00	French Innovative Leukemia Organization (2022): LAMSA2020: "A phase II randomized study to assess the efficacy on outcome of Venetoclax combined with Cytarabine versus Idarubicin combined with Cytarabine administered as post-remission therapy to elderly patients with acute myeloid leukemia in first remission" (2022-502392-37-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502392-37-00	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
192	2024-511003-42-00	French Innovative Leukemia Organization (2025): TAGVEN "Open label phase II study evaluating the efficacy and safety of the combination of tagraxofusp and venetoclax in treatment-naïve blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients" (2024-511003-42-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511003-42-00	A1
193	2024-516214-38-00	Friedrich-Schiller-Universitaet Jena (2025): Venetoclax after TKI to target persisting stem cells in CML (2024-516214-38-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516214-38-00	A1
194	2025-522979-29-00	Fundacion Pethema (2025): A randomized phase III, global, multicentre, open label clinical trial comparing Venetoclax Azacitidine and Quizartinib vs Venetoclax and Azacitidine in newly diagnosed acute myeloid leukemia patient's ineligible for standard induction chemotherapy (2025-522979-29-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522979-29-00	A1
195	2024-519275-26-00	Fundacion Pethema and Fundacion Pethema (2024): A phase I-II, multicentre, open label clinical trial to assess the safety and tolerability of the combination of low-dose cytarabine or azacitidine, plus Venetoclax and Quizartinib in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients aged equal or more than 60 years old ineligible for standard indu... (2024-519275-26-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519275-26-00	A1
196	2024-511102-22-00	Gcp-Service International West GmbH (2025): Phase II study of standard of care therapy azacitidine (AZA) combined with venetoclax (VEN) and Tagraxofusp (TAG) in patients with higher-Risk chronic myelomonocytic Leukemia (CMML): the PATROL Study (2024-511102-22-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511102-22-00	A1
197	2023-504828-25-00	Genmab A/S (2020): A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome (2023-504828-25-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504828-25-00	A1
198	2024-517959-12-00	Goethe University Frankfurt (2024): An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) (2024-517959-12-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517959-12-00	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
199	2024-514877-23-00	Groupe Francophone Des Myelodysplasies (2022): VENTOGRAFT study: A phase I-II study to assess venetoclax + azacitidine and donor lymphocyte infusion in patients with MDS or AML in relapse after allo hematopoietic stem cell transplantation (2024-514877-23-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514877-23-00	A1
200	2024-514876-41-00	Groupe Francophone Des Myelodysplasies (2023): GFM-ONUVEN-MDS : A phase I/II, open-label, single arm, multicenter dose-finding study to assess the safety and preliminary efficacy of Oral Azacitidine CC-486 (ONUREG®) in combination with Venetoclax (VENCLYXTO®) in previously untreated higher-risk myelodysplastic syndromes ineligible for allogeneic... (2024-514876-41-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514876-41-00	A5
201	2024-514878-53-00	Groupe Francophone Des Myelodysplasies (2023): AVENHIR trial: Phase II study with safety run-in of Azacitidine (AZA) combined with Venetoclax (VEN) in patients with higher-risk Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) (2024-514878-53-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514878-53-00	A1
202	2024-510648-29-00	Grupo Cooperativo De Estudio Y Tratamiento De Las Leucemias Agudas Y Mielodisplasias (2024): Preemptive treatment with venetoclax plus azacitidine in patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) with persistence or reappearance of measurable residual disease (MRD) after frontline chemotherapy and high-level MRD prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) (2024-510648-29-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510648-29-00	A1
203	2024-518792-54-00	Gruppo Italiano Per Il Trapianto Di Midollo Osseo Cellule Staminali Emopoietiche E Terapia Cellulare (2021): Phase II study on Venetoclax (VEN) plus Decitabine (DEC) (VEN-DEC) for elderly (≥60 <75years) patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) eligible for allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT) (2024-518792-54-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518792-54-00	A1
204	2023-505449-18-00	Haemato Oncology Foundation For Adults Netherlands (2020): HOVON 159 CLL: REtreatment with VEnetoclax and Acala Brutinib after venetoclax Limited duration (REVEAL) (2023-505449-18-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505449-18-00	A1
205	2023-505379-61-00	Haemato Oncology Foundation For Adults Netherlands (2024): HOVON 171 AML: A single arm phase II trial to assess cobicistat boosted venetoclax in combination with	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are not considered candidates for intensive treatment regimens (2023-505379-61-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505379-61-00	
206	2024-514688-24-00	Heinrich-Heine-Universitaet Duesseldorf (2023): Phase-I/II trial to assess the safety and efficacy of Venetoclax in addition to sequential conditioning with Fludarabine Amsacrine Ara-C (FLAMSA) + Treosulfan for allogeneic blood stem cell transplantation in patients with MDS, CMML or sAML (2024-514688-24-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514688-24-00	A1
207	2022-502808-72-00	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Stichting (2024): HOVON 158 CLL: First line treatment with VeNEtoclax and ibrutinib induction followed by obinutuzumab intensification Exclusively in CLL/SLL Patients not in complete remission and/or with detectable bone marrow minimal residual disease (NEXT STEP trial) (2022-502808-72-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502808-72-00	A3
208	2024-511048-22-00	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Stichting (2016): HOVON 139 CLL: A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Gazyvaro (obinutuzumab) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance i... (2024-511048-22-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511048-22-00	A2
209	2023-510557-42-00	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Stichting (2017): HOVON 141 CLL: A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ≥ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations (2023-510557-42-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510557-42-00	A1
210	2024-512733-32-00	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Stichting (2025): HOVON 177: Randomized study to assess revumenib in combination with azacitidine + venetoclax in adult patients with newly diagnosed NPM1 mutated or KMT2A rearranged AML ineligible for intensive chemotherapy (2024-512733-32-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512733-32-00	A1
211	2024-512753-24-00	Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Stichting (2025): HOVON 173 AML: Ivosidenib and Azacitidine With or Without Venetoclax in Adult Patients With Newly	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Diagnosed IDH1-Mutated AML or MDS/AML Considered Ineligible for Intensive Chemotherapy (2024-512753-24-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512753-24-00	
212	2024-515560-30-00	Imcheck Therapeutics (2020): A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability, and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTION Study) (2024-515560-30-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515560-30-00	A2
213	2024-514356-33-00	Institut De Recherches Internationales Servier Iris (2025): Phase 1/2 Clinical Trial of S227928, an Anti-CD74 Antibody-Drug Conjugate Targeting MCL-1, as a Single Agent and in Combination with Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML), Myelodysplastic Syndrome (MDS)/AML, or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) (2024-514356-33-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514356-33-00	A1
214	2024-514112-28-00	Institut Paoli Calmettes (2024): Stop Ven-Ipc 2024-001 De-Escalation Study Evaluating Venetoclax and Azacitidine Discontinuation in Aml Responding Patients (2024-514112-28-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514112-28-00	A1
215	2023-505846-24-00	Institut Paoli-Calmettes (2024): VEN-R DASA-IPC 2022-067 Evaluation of DASATINIB monotherapy in acute myeloid leukemia patients refractory to VENETOCLAX-AZACITIDINE (2023-505846-24-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505846-24-00	A1
216	2024-514517-35-00	Istituto Romagnolo Per Lo Studio Dei Tumori Dino Amadori Irt S.r.l (2025): Impact-Aml: A Randomized Pragmatic Clinical Trial for Relapse or Refractory Acute Myeloid Leukemia (2024-514517-35-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514517-35-00	A1
217	2023-503469-49-00	Janssen - Cilag International (2018): 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 Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (2023-503469-49-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503469-49-00	A3
218	2023-506582-58-00	Janssen - Cilag International (2022): A Phase 1b Study of Bleximenib in Combination with AML Directed Therapies for Participants with Acute Myeloid Leukemia Harboring	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		KMT2A or NPM1 Alterations (2023-506582-58-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506582-58-00	
219	2023-504044-34-00	Janssen - Cilag International (2024): Multicohort Study to Customize Ibrutinib Treatment Regimens for Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (2023-504044-34-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504044-34-00	A5
220	2024-520154-38-00	Janssen Cilag International (2025): A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study of Bleximenib, Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Participants with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring KMT2ARearrangements or NPM1 Mutations who are Ineligible for Intensive Chemotherapy (2024-520154-38-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520154-38-00	A1
221	2024-514948-89-00	Klinikum der Universitaet Muenchen AöR (2021): An Open-Label Phase I/II Study of Relatlimab (BMS-986016) with Nivolumab (BMS-936558) in Combination with 5-Azacitidine for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and in Combination with 5-Azacitidine and Venetoclax for Newly Diagnosed, Previously Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemi... (2024-514948-89-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514948-89-00	A1
222	2024-512731-74-00	Lillebaelt Hospital (2020): Venetoclax and Dexamethasone in translocation (11;14) positive relapsed and refractory multiple myeloma (VICTORIA) (2024-512731-74-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512731-74-00	A1
223	2023-509270-37-00	Loxo Oncology Inc (2019): A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (2023-509270-37-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509270-37-00	A2
224	2023-507698-16-00	Loxo Oncology Inc (2021): A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322) (2023-507698-16-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507698-16-00	A2
225	2023-506706-40-00	Lymphoma Academic Research Organisation (2025): GLOASIS - A Phase II multicenter, open-label Study	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Evaluating Glofitamab in Combination With Venetoclax Plus Zanubrutinib Or Venetoclax alone in Subjects With Untreated Or Refractory high risk Mantle-Cell Lymphoma (2023-506706-40-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506706-40-00	
226	2024-512634-15-00	Lysarc (2022): OASIS II - A randomized phase II trial evaluating Ibrutinib plus CD20 Ab and Ibrutinib-Venetoclax plus CD20 Ab in patients with untreated mantle cell lymphoma (2024-512634-15-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512634-15-00	A1
227	2024-514954-63-00	Lysarc (2025): Platform - a Platform Trial, Evaluating New Drugs or Combination in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphomas (2024-514954-63-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514954-63-00	A1
228	2023-507461-26-00	Medical Center - University Of Freiburg (2022): Prospective randomized multicenter phase III trial of decitabine and venetoclax administered in combination with all-trans retinoic acid or placebo in patients with acute myeloid leukemia who are ineligible for induction chemotherapy - DECIDER-2 trial (2023-507461-26-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507461-26-00	A1
229	2023-503394-37-00	Medical University Of Lodz (2024): MAGIC AML - Multiarm, Multicenter, RAndomized, Molecularly-GuIded Controlled Trial of Personalized Treatment Strategy - of Acute Myeloid Leukemia (2023-503394-37-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503394-37-00	A1
230	2025-520545-74-00	Medical University Of Vienna (2025): Venetoclax as treatment of acute graft-versus-host disease in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a Phase-II dose escalation pilot study (2025-520545-74-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-520545-74-00	A1
231	2024-512503-39-00	Medizinische Hochschule Hannover (2025): MRD registry and multicenter, randomized controlled pragmatic trial of standard intensity versus reduced intensity consolidation treatment in MRD-negative patients with AML or CLL (RESOLVE trial) (2024-512503-39-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512503-39-00	A5
232	2023-505259-39-00	Molecular Partners Ag (2023): A phase 1/2a, first-in-human, open-label, multicenter, dose escalation study of MP0533 in patients with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) (2023-505259-39-	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505259-39-00	
233	2024-515281-14-00	Novartis Pharma Ag (2023): An open-label, multicenter, roll-over study for patients who have completed a prior Novartis-sponsored sabatolimab (MBG453) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with sabatolimab (2024-515281-14-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515281-14-00	A1
234	2024-510991-19-00	Oncoventry Inc (2024): A multicenter, open-label, randomized, phase 2 study of venetoclax and azacitidine plus cusatuzumab versus venetoclax and azacitidine alone in newly diagnosed AML patients who are not candidates for intensive therapy (2024-510991-19-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510991-19-00	A1
235	2023-510092-62-00	Oslo University Hospital Hf (2022): An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived organoids in patients with metastatic colorectal cancer (2023-510092-62-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510092-62-00	A5
236	2024-514686-19-00	Ospedale San Raffaele S.r.l (2017): A Multi-Center, Open Label, Uncontrolled, Phase 2a Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the Addition of Ibrutinib to Venetoclax through a MRD-guided Approach in Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) IMPROVE (Ibrutinib treatment based on MRD-guided ap... (2024-514686-19-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514686-19-00	A1
237	2024-514687-33-00	Ospedale San Raffaele S.r.l (2021): Venetoclax and delayed rituximab with ibrutinib consolidation aiming at undetectable minimal residual disease (uMRD) in treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) (2024-514687-33-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514687-33-00	A5
238	2024-515938-32-00	Ospedale San Raffaele S.r.l (2022): Lymph Node Microenvironment Modifications in Patients with CLL Treated with Venetoclax-based regimens (2024-515938-32-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515938-32-00	A5
239	2024-518494-34-00	Polish Adult Leukemia Group (2022): A prospective, multicenter, phase II trial to assess the efficacy and safety of MRD-driven treatment with VENetoclax and RItuximab combination in previously unTreated pAtients with chronic	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		lymphocytic leukemia (VERITA PALG-CLL5 study) (2024-518494-34-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518494-34-00	
240	2022-502672-23-00	Prelude Therapeutics Inc (2023): A Phase 1 Study of PRT2527 as Monotherapy and in Combination with Zanubrutinib or Venetoclax in Participants with Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies (2022-502672-23-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502672-23-00	A1
241	2022-501866-22-00	Princess Maxima Center For Pediatric Oncology (2025): International proof of concept therapeutic Stratification trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory HEMatological malignancies in children – sub protocol B (2022-501866-22-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501866-22-00	A1
242	2025-521841-26-00	Region Midtjylland (2026): Inhibiting the anti-apoptotic factor, BCL-2, at the time of ART initiation to promote apoptosis of HIV-infected cells and restrict the seeding of the HIV reservoir: An investigator-initiated randomised, controlled, open-label clinical trial (The INITIATE Study) (2025-521841-26-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521841-26-00	A1
243	2024-511072-33-00	Rigshospitalet (2025): Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for treatment. A randomized study with extensive immune phenotyping (2024-511072-33-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511072-33-00	A5
244	2023-510415-19-00	Rigshospitalet (2025): Phase Ii Study of Azacitidine in Combination (2023-510415-19-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510415-19-00	A5
245	2023-505911-19-00	Ryvu Therapeutics S.A (2024): A Multicenter, Open-Label, Dose-Finding Clinical Trial to Assess the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Efficacy of RVU120 in Combination with Venetoclax in Participants with Acute Myeloid Leukemia Who Failed Prior Therapy with Venetoclax and a Hypomethylating Agent (RIVER-81) (2023-505911-19-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505911-19-00	A1
246	2024-516405-23-00	Sellas Life Sciences Group Inc (2021): A Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Galinpepimut-S (GPS) Maintenance Monotherapy Compared to Investigator's Choice of Best Available Therapy in Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Have Achieved Complete Remission After Second-Line Salvage Therapy (2024-516405-23-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516405-23-00	
247	2023-508423-13-00	Specjalistyczny Szpital Im. Dra Alfreda Sokolowskiego (2024): AVO-CLL: a phase III multicenter, randomized, open-label, clinical trial comparing efficacy and safety of acalabrutinib in combination with obinutuzumab versus venetoclax in combination with obinutuzumab in the first-line treatment of newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia (2023-508423-13-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508423-13-00	A2
248	2022-500305-40-00	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (2024): HOVON 165 CLL: A prospective randomized phase I/II trial of venetoclax treatment (26 cycles) with 6 cycles or 12 cycles of epcoritamab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (2022-500305-40-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500305-40-00	A1
249	2024-510939-21-00	Syros Pharmaceuticals Inc (2022): Tamibarotene in Combination with Venetoclax and Azacitidine in Previously Untreated Adult Patients Selected for RARA-positive AML Who are Ineligible for Standard Induction Therapy (2024-510939-21-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510939-21-00	A1
250	2024-515424-36-00	Takeda Development Center Americas Inc (2020): A Randomized, Open-label, Controlled, Phase 2 Study of Pevonedistat, Venetoclax, and Azacitidine Versus Venetoclax Plus Azacitidine in Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy Triple Combination of Pevonedistat and Venetoclax Plus Azacitidine in ... (2024-515424-36-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515424-36-00	A1
251	2024-514018-12-00	Technische Universitaet Dresden (2020): Phase-I/II trial for relapsed or refractory AML patients combining cytarabine and mitoxantrone with venetoclax (TUD-RELAX1-070) (2024-514018-12-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514018-12-00	A1
252	2024-515267-59-00	Technische Universitaet Dresden (2024): Venetoclax plus azacitidine versus standard intensive chemotherapy for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) and NPM1 mutations eligible for intensive treatment (VINCENT) (2024-515267-59-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515267-59-00	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
253	2023-507878-41-00	Technische Universität Dresden (2025): Sequential Gilteritinib in Combination with Venetoclax and Azacitidine for Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutations Ineligible for Intensive Treatment (SEQUENCE) (2023-507878-41-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507878-41-00	A1
254	2024-516116-19-00	The University Of Birmingham (2025): VICTOR: Venetoclax or Intensive Chemotherapy for Treatment Of Favourable Risk Acute Myeloid Leukaemia: a molecularly guided phase 2 study (2024-516116-19-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516116-19-00	A1
255	2022-502665-15-00	Universitätsklinikum Tuebingen (2023): Phase II study of (early) combination salvage therapy with Venetoclax and intensified Decitabine in Relapsed/Refractory AML (2022-502665-15-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502665-15-00	A1
256	2025-521372-62-00	Universitätsklinikum Tuebingen AöR (2025): Safety and Feasibility of a Venetoclax- Augmented Treosulfan-Based Reduced Intensity Conditioning before Allogeneic Stem Cell Transplantation in AML, MDS/AML and higher risk MDS (Vestal) (2025-521372-62-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521372-62-00	A1
257	2024-511474-68-00	Universitätsklinikum Tuebingen AöR (2022): A phase II trial of belimumab in combination with rituximab/venetoclax in patients with refractory or relapsed chronic lymphocytic leukemia (2024-511474-68-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511474-68-00	A1
258	2023-507518-28-00	Universitätsklinikum Ulm AöR (2022): A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study of Induction and Consolidation Chemotherapy With Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome With Excess Blasts-2 (2023-507518-28-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507518-28-00	A1
259	2022-501808-96-00	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz KöR (2023): Venetoclax in combination with the BTK inhibitor Ibrutinib and Rituximab or conventional chemotherapy (Bendamustine) and Ibrutinib and Rituximab in patients with treatment naive Mantle Cell Lymphoma not eligible for high dose therapy (2022-501808-96-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501808-96-00	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
260	2022-500574-34-00	University Hospital Of Ulm AöR (2025): Efficacy of Venetoclax in combination with Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia (2022-500574-34-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500574-34-00	A1
261	2024-511794-30-00	University Medical Center Hamburg-Eppendorf (2023): Combination treatment of Belantamab Mafodotin and Venetoclax in treatment of relapsed and refractory t(11;14) Multiple Myeloma (Phase I/IIa) _ The BELI(E)VE-Trial (2024-511794-30-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511794-30-00	A1
262	2022-502201-16-00	University Of Cologne (2020): A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in patients with relapsed/refractory CLL - (CLL2-BZAG) (2022-502201-16-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502201-16-00	A1
263	2023-506414-46-00	University Of Cologne (2022): A Prospective, Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase 3 Trial of Acalabrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax (GAVe) Compared to Obinutuzumab and Venetoclax (GVe) in Previously Untreated Patients with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): The CLL16-TRIAL OF THE GCLLSG (2023-506414-46-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506414-46-00	A2
264	2023-510294-34-00	University Of Cologne (2025): A phase 3 multicenter, randomised, prospective, open-label trial of fixed-duration (12 cycles) venetoclax/ obinutuzumab vs. fixed-duration (15 cycles) venetoclax/ pirtobrutinib vs. MRD-guided venetoclax/ pirtobrutinib in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)/ smal... (2023-510294-34-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510294-34-00	A3
265	2022-501537-23-00	University of Leipzig (2023): An open-label, single-arm, pilot study of Venetoclax in combination with 5 days Azacitidine in treatment-naïve subjects with acute myelogenous leukemia who are ≥18 years of age and not eligible for standard induction therapy (VENAZA-5S PILOT TRIAL) (2022-501537-23-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501537-23-00	A5
266	2024-516294-78-00	Taiho Oncology Inc. (2022): A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia (2024-516294-78-00). [Zugriff:	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516294-78-00	
267	2025-521634-29-00	Institut Gustave Roussy (2026): A Randomized, Open-labelled, Multicenter Trial Evaluating Efficacy and Safety of A Reduced Venetoclax Exposure To Seven Days Versus Standard Continuous Venetoclax Exposure Combined With Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Induction (SEVENAZA)(2025-521634-29-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521634-29-00	A1
268	2025-524366-21-00	BeOne Medicines I GmbH (2025): A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Sonrotoclax (BGB-11417) plus Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Venetoclax plus Acalabrutinib in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia(2025-524366-21-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-524366-21-00	A2
269	2025-521314-25-00	Kura Oncology Inc. (2026): Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Studies Assessing Ziftomenib in Combination with Either Standard of Care Nonintensive (Venetoclax+Azacitidine) or Intensive (7+3) Therapy in Patients with Untreated NPM1 Mutated or KMT2A Rearranged Acute Myeloid Leukemia(2025-521314-25-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521314-25-00	A1
270	2025-521673-14-00	Ryvu Therapeutics S.A. (2025): An Open-label Multicenter Rollover Study to Provide Continued Treatment to Participants Previously Enrolled in a RVU120 Clinical Study(2025-521673-14-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521673-14-00	A1
271	2025-524725-41-00	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes (2025): Single-centre Phase I/II study with dose escalation of tocilizumab in combination with venetoclax and azacitidine chemotherapy in patients with Acute Myeloid Leukaemia (AML): TOCIVENA(2025-524725-41-00). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-524725-41-00	A1
EU-CTR			
272	2022-001677-31	Aarhus University Hospital (2022): Administration of the BCL-2 antagonist, venetoclax, to promote apoptosis of HIV-infected cells and reduce the size of the HIV reservoir: An investigator-initiated phase I/IIb clinical trial in people living with HIV on antiretroviral therapy (2022-001677-31). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001677-31	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
273	2012-004027-20	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2013): 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 (2012-004027-20). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20	A5
274	2013-002110-12	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2014): 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 (2013-002110-12). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12	A1
275	2014-000576-26	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2014): 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 (R) in Patients with Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (2014-000576-26). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000576-26	A2
276	2014-002610-23	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2015): A Phase 1/2 Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are $\geq$ 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy (2014-002610-23). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002610-23	A1
277	2016-001097-15	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2016): 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) (2016-001097-15). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15	A1
278	2016-001657-41	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2016): A Phase 1b Dose Escalation Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Subjects with Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) (2016-001657-41). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001657-41	A1
279	2015-003667-11	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2016): Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Leukemia (CLL) (VENICE I) (2015-003667-11). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11	
280	2015-004411-20	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2016): 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 (2015-004411-20). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004411-20	A1
281	2016-003900-30	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2017): A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy (2016-003900-30). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003900-30	A1
282	2016-001466-28	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2017): 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 (2016-001466-28). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001466-28	A1
283	2017-000439-14	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2018): A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies (2017-000439-14). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000439-14	A1
284	2017-004232-11	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2018): A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Venetoclax in combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2017-004232-11). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004232-11	A1
285	2017-003838-88	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2018): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with t(11;14)-Positive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2017-003838-88). [Zugriff: 23.04.2026]. URL:	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003838-88	
286	2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2018): A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2012-000589-38). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38	A1
287	2018-003287-31	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2019): A Phase 2, Multicenter, Single Arm, Open Label Study of Venetoclax Plus Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Newly Diagnosed t(11;14)-Positive Multiple Myeloma in Subjects Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (2018-003287-31). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003287-31	A1
288	2018-002179-17	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): A Prospective, Open-Label, Single Arm, Phase 2, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects with T-cell Prolymphocytic Leukemia (2018-002179-17). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002179-17	A5
289	2020-000744-55	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Patients Newly Diagnosed with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (Higher-Risk MDS) (2020-000744-55). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000744-55	A1
290	2019-004340-30	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study of Venetoclax in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2019-004340-30). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004340-30	A1
291	2019-002217-19	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): Multicenter, Phase 3 Study of Venetoclax and Oral Azacitidine Versus Oral Azacitidine as Maintenance Therapy for Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy (VIALE-M) (2019-002217-19). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002217-19	A1
292	2019-002621-30	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): A Randomized, Open Label Phase 3 Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in combination with Azacitidine after allogeneic Stem Cell Transplantation in Subjects with Acute Myeloid Leukemia (AML) (VIALE-	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		T) (2019-002621-30). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002621-30	
293	2020-000557-27	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2020): A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Evaluating Efficacy and Safety of Navitoclax in Combination with Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Myelofibrosis (TRANSFORM-2) (2020-000557-27). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000557-27	A1
294	2018-004356-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2021): An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial (2018-004356-38). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38	A5
295	2021-001037-39	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2021): A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Venetoclax-Obinutuzumab Retreatment in Patients with Recurring Chronic Lymphocytic Leukemia (2021-001037-39). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001037-39	A1
296	2021-005725-24	AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg (2022): Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma (2021-005725-24). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005725-24	A1
297	2017-001541-26	AbbVie Inc (2021): A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma (2017-001541-26). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001541-26	A1
298	2018-002443-28	Acerta Pharma B.V (2019): A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of Chemoimmunotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia... (2018-002443-28). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28	A3
299	2016-001760-10	Agmt gGmbH (2016): Phase II single-arm “window-of-opportunity” study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (2016-	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		001760-10). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10	
300	2020-005023-36	Akershus University Hospital (2021): Precision therapy versus standard therapy in Acute Myeloid Leukaemia and Myelodysplastic syndrome in elderly (PALM) (2020-005023-36). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005023-36	A1
301	2012-001494-91	Antwerp University Hospital (2012): Wilms' tumor (WT1) antigen-targeted dendritic cell vaccination to prevent relapse in adult patients with acute myeloid leukemia: a multicenter randomized phase II trial (2012-001494-91). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001494-91	A1
302	2020-002736-73	Ascentage Pharma Group Inc (2021): A Phase Ib/II Study of APG-2575 as a Single Agent or in Combination with Other Therapeutic Agents in Patients with Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (SACRED) (2020-002736-73). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002736-73	A1
303	2020-004772-18	Astex Pharmaceuticals and Inc (2022): A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia (2020-004772-18). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004772-18	A5
304	2018-003857-73	AstraZeneca Ab (2019): A Phase I/II, Open-Label, Multicentre 2-Part Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AZD2811 as Monotherapy or in Combination in Treatment-Naïve or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukaemia Patients Not Eligible for Intensive Induction Therapy (2018-003857-73). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003857-73	A1
305	2021-003936-10	AstraZeneca Ab (2022): MAJIC: A Phase III Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of Acalabrutinib plus Venetoclax versus Venetoclax plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (2021-003936-10). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003936-10	A2
306	2018-005028-40	Azienda Ospedaliera Ao Ospedale Niguarda Ca' Granda (2019): A Multi-Center, Open Label, Uncontrolled, Phase II Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Atezolizumab and	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Obinutuzumab in Richter Transformation of CLL (2018-005028-40). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-005028-40	
307	2017-001551-31	BeiGene and Ltd (2017): An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (2017-001551-31). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31	A2
308	2014-003056-31	Celgene Corporation (2015): Phase 1/2 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 (2014-003056-31). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	A2
309	2014-003740-13	Chu de Nantes (2015): A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed Refractory Mantle Cell Lymphoma patients -OAsIs (2014-003740-13). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003740-13	A1
310	2019-004839-23	Curis and Inc (2023): A Phase 1/2a, Open-Label Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Orally Administered CA-4948(IRAK4i) as a Monotherapy in patients with Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome and in Combination with Azacitidine or Venetoclax (2019-004839-23). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004839-23	A1
311	2020-001102-29	Department of Internal Medicine Vejle Hospital (2020): Venetoclax and Dexamethasone in translocation (11;14) positive relapsed and refractory multiple myeloma (VICTORIA) (2020-001102-29). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001102-29	A1
312	2020-000168-53	Ellipses Pharma Limited (2020): A Modular, Multipart, Multi-arm, Open-label, Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Tolerability of EP0042 Alone and in Combination with Anti-cancer Treatments in Patients with Advanced Malignancies (2020-000168-53). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000168-53	A2
313	2017-000830-68	F. Hoffman-La Roche Ltd (2018): A Phase Ib/Ii Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination with Venetoclax, with or without	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Atezolizumab, in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (2017-000830-68). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000830-68	
314	2015-001998-40	F. Hoffmann - La Roche Ltd (2016): A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND RITUXIMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DI... (2015-001998-40). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001998-40	A1
315	2019-004200-35	F. Hoffmann - La Roche Ltd (2020): A PHASE Ib/II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF VENETOCLAX IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER (2019-004200-35). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004200-35	A1
316	2013-003749-40	F. Hoffmann- La Roche Ltd (2014): A Phase Ib/II, open label study evaluating the safety and pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in combination with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) in patients with B Cell non-hodgkin's lymphoma (NHL) and DLBCL (2013-003749-40). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003749-40	A1
317	2014-001810-24	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): 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 (2014-001810-24). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24	A2
318	2015-003386-28	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): A phase Ib/II multi-arm study with venetoclax in combination with cobimetinib, and venetoclax in combination with idasanutlin in patients ≥ 60 years with relapsed or refractory acute myeloid leukemia who are not eligible for cytotoxic therapy (2015-003386-28). [Zugriff:	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003386-28	
319	2016-002480-34	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2017): 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... (2016-002480-34). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34	A1
320	2017-005118-74	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): A Phase Ii, Multicenter, Randomized Study to Compare the Efficacy of Venetoclax Plus Fulvestrant Versus 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 Inhibit... (2017-005118-74). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005118-74	A1
321	2018-003352-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2019): An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) (2018-003352-20). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	A2
322	2019-003327-37	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2020): A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase Iii Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (Fcr)/ Bendamustine and Rituximab (Br) in Fit Patients with Previously Untreated Chronic Ly... (2019-003327-37). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003327-37	A2
323	2018-004579-11	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2020): A Phase I/Ii, Multicenter, Open-Label, Multi-Arm Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination with Either Chemotherapy or Venetoclax in the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemi... (2018-004579-11). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004579-11	A1
324	2021-002104-12	Faron Pharmaceuticals Ltd (2021): A Phase I/II Open-Label Study to Assess the Safety, Tolerability and	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Preliminary Efficacy of the Clever-1 Antibody Bexmarilimab in Combination with Standard of Care Therapy in Patients with Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia (2021-002104-12). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002104-12	
325	2018-001475-20	Filo (2018): Preemptive therapy with Venetoclax for high risk CLL stage A patients, a phase II trial of the FILO PREVENT (PREemptive Venetoclax) trial (2018-001475-20). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001475-20	A5
326	2020-005866-32	Filo (2021): A phase II randomized study to assess the efficacy on outcome of Venetoclax combined with Cytarabine versus Idarubicin combined with Cytarabine administered as post-remission therapy to elderly patients with acute myeloid leukemia in first remission (2020-005866-32). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005866-32	A1
327	2018-000877-61	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (2018): Activity and safety of front-line venetoclax and rituximab association (VeRiTAs) in young and fit patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and unmutated IGHV and/or disrupted TP53. A phase 2 multicenter study (2018-000877-61). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000877-61	A5
328	2018-000392-33	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (2018): A Safety Run-in and phase II, open-label, multicentre, study investigating safety, tolerability and effectiveness of Venetoclax add in combination at Fludarabine, Cytarabine and Idarubicine in induction therapy of new onset non-m3 acute myeloid leukemia (2018-000392-33). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000392-33	A1
329	2020-006114-20	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (2021): A Phase 2, prospective, multi-center intervention trial in patients with acute myeloid leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms unfit for intensive chemotherapy investigating a treatment combination including decitabine and venetoclax (2020-006114-20). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006114-20	A1
330	2021-002361-17	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (2021): A multicentric phase 2 study of venetoclax and azacitidine for the management of the molecular relapse/progression in adult NPM1- mutated acute myeloid leukemia (2021-002361-17). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002361-17	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002361-17	
331	2022-002579-12	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (2023): Front-Line Venetoclax and Obinutuzumab combination followed by Venetoclax or Venetoclax and Zanubrutinib combination in patients with residual disease: a minimal residual disease (MRD) tailored treatment for young patients with high risk CLL. A phase II multicenter study (VIS trial) (2022-002579-12). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002579-12	A5
332	2017-004630-29	Fondazione Italiana Linfomi Onlus (2018): A phase II, open label, multicenter trial of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) as single agent in patients with relapsed/refractory BCL-2 positive peripheral T cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS), angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and other nodal T-cell lymphomas of T-follicular ... (2017-004630-29). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004630-29	A5
333	2017-004628-31	Fondazione Italiana Linfomi Onlus (2018): Rituximab, bendamustine and cytarabine followed by venetoclax (V-RBAC) in high-risk elderly patients with mantle cell lymphoma (MCL) (2017-004628-31). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004628-31	A1
334	2021-000715-23	Fondazione Italiana Linfomi Onlus (2021): Consolidation with ADCT-402 (loncastuximab tesirine) after a short course of immunochemotherapy: a phase II study in BTKi-treated (or BTKi intolerant) Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (2021-000715-23). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000715-23	A1
335	2022-003069-39	Friedrich-Schiller-Universität Jena (2023): Venetoclax after TKI to target persisting stem cells in CML (2022-003069-39). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003069-39	A1
336	2020-000406-28	Fundación Pethema (2020): A phase I-II, multicentre, open label clinical trial to assess the safety and tolerability of the combination of low-dose cytarabine or azacitidine, plus Venetoclax and Quizartinib in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients aged equal or more than 60 years old ineligible for standard indu... (2020-000406-28). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000406-28	A1
337	2020-000848-57	Genmab A/S (2020): A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013;	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		DuoBody®-CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome (2020-000848-57). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000848-57	
338	2020-004360-26	German CLL Study Group (2021): A Prospective, Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase 3 Trial of Acalabrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax (Gave) Compared to Obinutuzumab and Venetoclax (Gve) in Previously Untreated Patients with High Risk (17p-Deletion, Tp53- Mutation or Complex Karyotype) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (2020-004360-26). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004360-26	A2
339	2020-003949-11	Gilead Sciences and Inc (2021): A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Magrolimab in Combination with Azacitidine versus Physician's Choice of Venetoclax in Combination with Azacitidine or Intensive Chemotherapy in Previously Untreated Patients with TP53 Mutant Acute Myeloid Leukemia (2020-003949-11). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003949-11	A1
340	2021-003434-36	Gilead Sciences Inc (2022): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Magrolimab versus Placebo in Combination with Venetoclax and Azacitidine in Newly Diagnosed, Previously Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy (2021-003434-36). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003434-36	A1
342	2020-002297-26	Gitmo Gruppo Italiano Per Il Trapianto Di Midollo Osseo and Cellule Staminali Emopoietiche E Terapia (2020): Phase II study on Venetoclax (VEN) plus Decitabine (DEC) (VEN-DEC) for elderly (=60 <75years) patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) eligible for allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT) (2020-002297-26). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002297-26	A1
342	2019-003686-17	Glycostem Therapeutics Bv (2020): A prospective Phase I/IIa, open-label, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of oNKord®, an off-the-shelf, ex vivo-cultured allogeneic NK cell preparation, in subjects with acute myeloid leukemia who are in morphologic complete remission with measurable residual disease and who ar... (2019-003686-17). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003686-17	A1
343	2021-001384-25	Goethe-Universität and vertreten durch den Präsidenten and dieser vertreten durch die Lkp (2021): An open label,	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) (2021-001384-25). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001384-25	
344	2020-003400-13	Groupe Francophone des Myélodysplasies (2021): A Phase 2, Open-Label, Single Arm, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of BST-236 as a Single Agent in Adults Unfit for Intensive Chemotherapy with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (2020-003400-13). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003400-13	A5
345	2021-002007-35	Groupe Francophone des Myélodysplasies (2023): Phase II study with safety run-in of Azacitidine (AZA) combined with Venetoclax (VEN) in patients with higher-risk Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) (2021-002007-35). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002007-35	A5
346	2022-002435-66	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf represented by the Coordinating Investigator (2023): Phase-I/II trial to assess the safety and efficacy of Venetoclax in addition to sequential conditioning with Fludarabine Amsacrine Ara-C (FLAMSA) + Treosulfan for allogeneic blood stem cell transplantation in patients with MDS, CMML or sAML (FLAMSAClax) (2022-002435-66). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002435-66	A5
347	2015-004985-27	Hovon Foundation (2016): 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 pa... (2015-004985-27). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27	A2
348	2016-002599-29	Hovon Foundation (2017): A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ≥ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations (2016-002599-29). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29	A1
349	2019-004337-17	Hovon Foundation (2020): REtreatment with VEnetoclax and Acalabrutinib after venetoclax Limited duration (REVEAL) (2019-004337-17). [Zugriff: 23.04.2026].	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004337-17	
350	2019-002528-34	Hovon Foundation (2020): First line treatment with Venetoclax and ibrutinib induction followed by obinutuzumab intensification Exclusively in CLL/SLL Patients not in complete remission and/or with detectable bone marrow minimal residual disease (NEXT STEP trial) (2019-002528-34). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002528-34	A3
351	2019-003836-22	Hus Helsinki University Hospital (2019): Two-Stage, Two-Arm, Open-Label Phase II Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Acute Myeloid Leukemia Patients Selected Using Ex Vivo Drug Sensitivity Screening (2019-003836-22). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003836-22	A1
352	2019-003847-31	ImCheck Therapeutics (2020): A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTION Study) (2019-003847-31). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31	A2
353	2019-002477-56	ImmunoGen and Inc (2020): A Phase 1b/2 Study of IMGN632 as Monotherapy or Combination with Venetoclax and/or Azacitidine for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia (2019-002477-56). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002477-56	A1
354	2017-004699-77	Janssen-Cilag International Nv (2018): 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 Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (2017-004699-77). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77	A3
355	2020-004583-26	Lava Therapeutics N.V (2022): A Phase 1 and 2a open-label study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity and antitumor activity of LAVA-051 in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma or acute myeloid leukemia (2020-004583-26). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004583-26	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
356	2021-000043-49	Loxo Oncology Inc (2021): A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small (2021-000043-49). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000043-49	A1
357	2016-005061-31	Lysarc (2017): A Phase II Trial Evaluating Combination of Atezolizumab, with Venetoclax and Obinutuzumab for Relapsed/Refractory Lymphomas (). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31	A1
358	2020-004910-37	Lysarc (2021): A randomized phase II trial evaluating Ibrutinib plus CD20 Ab and Ibrutinib-Venetoclax plus CD20 Ab in patients with untreated mantle cell lymphoma (2020-004910-37). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004910-37	A1
359	2020-005515-51	Medical University Medical Center Groningen (2021): An explorative and feasibility study of Venetoclax combined with Tamoxifen in patients with relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (2020-005515-51). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005515-51	A1
360	2019-003117-33	Millennium Pharmaceuticals and Inc (2019): A Randomized, Open-label, Controlled, Phase 2 Study of Pevonedistat, Venetoclax, and Azacitidine Versus Venetoclax Plus Azacitidine in Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy (2019-003117-33). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003117-33	A1
361	2022-002432-31	Molecular Partners Ag (2023): A phase 1/2a, first-in-human, open-label, multicenter, dose escalation study of MP0533 in patients with relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) (2022-002432-31). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-002432-31/NL	A1
362	2015-002915-14	MorphoSys Ag (2015): 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 (2015-002915-14). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
363	2017-001060-38	Nordic Lymphoma Group (2018): Venetoclax, lenalidomide and rituximab in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (2017-001060-38). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001060-38	A1
364	2020-000820-20	NovalGen Ltd (2020): An Open-Label, Phase 1/2, First in Human Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Nvg-111 in Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia and Mantle Cell Lymphoma (2020-000820-20). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000820-20/GB	A1
365	2021-004422-30	Novartis Farmacéutica and S.A (2022): An open-label, multicenter, roll-over study for patients who have completed a prior Novartis-sponsored sabatolimab (MBG453) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with sabatolimab (2021-004422-30). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004422-30	A2
366	2020-003669-21	Novartis Pharma Ag (2021): A single-arm, open-label, Phase II study of sabatolimab in combination with azacitidine and venetoclax in adult participants with high or very high risk myelodysplastic syndrome (MDS) as per IPSS-R criteria (2020-003669-21). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003669-21	A1
367	2019-000439-14	Novartis Pharma Ag (2021): A phase II multi-center, single arm, safety and efficacy study of MBG453 in combination with azacitidine and venetoclax for the treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) in adult patients unfit for chemotherapy (2019-000439-14). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000439-14	A5
368	2021-001165-21	Novartis Pharma Ag (2022): A phase Ib/II open label dose confirmation, proof of concept study of siremadlin in combination with venetoclax plus azacitidine in unfit adult AML participants who responded sub-optimally to first-line venetoclax plus azacitidine treatment and in participants with newly diagnosed unfit AML prese... (2021-001165-21). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001165-21	A1
369	2020-003395-41	Oslo University Hospital (2021): An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived organoids in patients with metastatic colorectal cancer (2020-003395-41). [Zugriff: 23.04.2026]. URL:	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003395-41	
370	2016-004707-32	Ospedale San Raffaele (2017): A Multi-Center, Open Label, Uncontrolled, Phase 2a Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the Addition of Ibrutinib to Venetoclax through a MRD-guided Approach in Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (2016-004707-32). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004707-32	A1
371	2020-004409-30	Ospedale San Raffaele (2021): Venetoclax and delayed rituximab with ibrutinib consolidation aiming at undetectable minimal residual disease (uMRD) in treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) (2020-004409-30). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004409-30	A5
372	2021-000722-96	Ospedale San Raffaele (2022): Lymph Node Microenvironment Modifications in Patients with CLL Treated with Venetoclax-based regimens (2021-000722-96). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000722-96	A5
373	2016-002293-12	Pharmacyclics Llc (2017): Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia small lymphocytic lymphoma (2016-002293-12). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	A3
374	2017-000129-12	Pharmacyclics Llc (2017): Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in Subjects with Mantle Cell Lymphoma (2017-000129-12). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000129-12	A1
375	2019-004613-14	Polish Adult Leukemia Group (2021): A prospective, multicenter, phase II trial to assess the efficacy and safety of MRD-driven treatment with Venetoclax and Rituximab combination in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (VERITA PALG-CLL5 study) (2019-004613-14). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004613-14	A2
376	2021-003212-11	Princess Máxima Center (2022): A randomized phase 3 trial of fludarabine/cytarabine/gemtuzumab ozogamicin with or without venetoclax in children with relapsed AML (2021-003212-11). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003212-11	A1
377	2018-001588-22	Rafael Pharmaceuticals and Inc (2019): Phase III Multicenter Open-Label Randomized Trial to Evaluate Efficacy and Safety of CPI-613 in Combination with High	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Dose Cytarabine and Mitoxantrone (CHAM) Compared to High Dose Cytarabine and Mitoxantrone (HAM) in Older Patients (≥ 60 years) with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) (2018-001588-22). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001588-22	
378	2020-005461-14	Rigshospitalet (2022): The Nordic AML Group – LD-VenEx: PHASE II STUDY OF AZACITIDINE IN COMBINATION WITH LOW DOSE VENETOCLAX IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA (INCLUDING EXPLORATORY EVALUATION OF EX VIVO DRUG SENSITIVITY AND RESISTANCE SCREENING) (2020-005461-14). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005461-14	A1
379	2019-000270-29	Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital (2019): Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for treatment. A randomized study with extensive immune phenotyping (2019-000270-29). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29	A3
380	2021-004287-98	Sanofi-Aventis Recherche & Developpement (2022): An open-label, first-in-human, dose-escalation/expansion study of SAR443579 administered as single agent by intravenous infusion in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (R/R AML), B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) or high risk-myelodysplasia (HR-MDS) (2021-004287-98). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004287-98	A5
381	2019-004134-42	Sellas Life Sciences (2020): A Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Galinpepimut-S (GPS) Maintenance Monotherapy Compared to Investigator's Choice of Best Available Therapy in Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Have Achieved Complete Remission After Second-Line Salvage Therapy (2019-004134-42). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004134-42	A1
382	2020-004104-34	Syndax Pharmaceuticals and Inc (2022): A Phase 1/2, Open-label, Dose-Escalation and Dose-Expansion Cohort Study of SNDX-5613 in Patients with Relapsed/Refractory Leukemias, Including Those Harboring an MLL/KMT2A Gene Rearrangement or Nucleophosmin 1 (NPM1) Mutation (2020-004104-34). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004104-34	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
383	2021-003910-38	Syros Pharmaceuticals and Inc (2021): Tamibarotene in Combination with Venetoclax and Azacitidine in Previously Untreated Adult Patients Selected for RARA-positive AML Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy (2021-003910-38). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003910-38	A1
384	2018-003025-28	Technische Universität Dresden (26012026): Phase-I/II trial for relapsed or refractory AML patients combining cytarabine and mitoxantrone with venetoclax (2018-003025-28). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003025-28	A1
385	2021-003248-26	Technische Universität Dresden (2023): Venetoclax plus Azacitidine versus Standard intensive Chemotherapy for Patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) and NPM1 Mutations eligible for intensive Treatment (VINCENT) (2021-003248-26). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003248-26	A1
386	2017-003133-28	Universität zu Köln (2018): A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-199 (venetoclax) in patients with relapsed/refractory CLL (CLL2-BAAG protocol) (2017-003133-28). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28	A1
387	2018-003270-27	Universität zu Köln B (2020): A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and venetoclax (ABT-199) in patients with relapsed/refractory CLL (CLL2-BZAG protocol) (2018-003270-27). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27	A1
388	2020-002622-87	University Hospital Tuebingen (2021): A phase II trial of belimumab in combination with rituximab/venetoclax in patients with refractory or relapsed chronic lymphocytic leukemia (2020-002622-87). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002622-87	A1
389	2015-004606-41	University Hospital Ulm (2016): 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 De... (2015-004606-41). [Zugriff: 23.04.2026]. URL:	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41	
390	2020-004453-71	University Hospital Ulm (2022): A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study of Induction and Consolidation Chemotherapy With Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome With Excess Blasts-2 (2020-004453-71). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004453-71	A1
391	2021-001413-37	University Medical Center Hamburg-Eppendorf (2023): Combination treatment of Belantamab Mafodotin and Venetoclax in treatment of relapsed and refractory t(11;14) Multiple Myeloma (Phase I/IIa) The BELI(E)VE-Trial (2021-001413-37). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001413-37	A1
392	2020-002935-30	University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz (2023): Venetoclax in combination with the BTK inhibitor Ibrutinib and Rituximab or conventional chemotherapy (Bendamustine) and Ibrutinib and Rituximab in patients with treatment naïve Mantle Cell Lymphoma not eligible for high dose therapy (2020-002935-30). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002935-30	A1
393	2020-000273-24	University of Birmingham (2020): Venetoclax or Intensive Chemotherapy for Treatment Of Favourable Risk Acute Myeloid Leukaemia: A Molecularly Guided Phase 2 Study (2020-000273-24). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000273-24	A1
394	2014-000580-40	University of Cologne (2015): 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) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients (2014-000580-40). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40	A5
395	2015-004936-36	University of Cologne (2016): 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 c... (2015-004936-36). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	A2

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-56 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 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL17

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Evaluierung der Wirksamkeit einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie (Ibrutinib, Imbruvica [®]) mit einer zeitlich begrenzten Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto [®]) plus Obinutuzumab (Gazyvaro [®]) (Venetoclax + Obinutuzumab) und einer zeitlich begrenzten Behandlung mit Venetoclax plus Ibrutinib (Venetoclax + Ibrutinib) zu vergleichen bei Patienten mit zuvor unbehandelter CLL.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit drei Studienarmen. Verglichen wird eine kontinuierliche Ibrutinib-Monotherapie im Vergleich zu einer begrenzten Behandlung mit Venetoclax + Obinutuzumab und Venetoclax + Ibrutinib. Für die drei Studienarme Ibrutinib, Venetoclax + Obinutuzumab und Venetoclax + Ibrutinib gilt das Zuteilungsverhältnis 1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	4 Amendments: Amendment 1 (Version 2.0, 2. Juli 2021): • Abschnitt II: Dauer des Ansprechens wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt • Abschnitt II, IX, 3.4, 13.9: SARS-CoV-2 Immunassay wurde dem Protokoll hinzugefügt • Abschnitt II, 6.1: Einschlusskriterien: SLL wurde hinzugefügt, Gesamt-Hämoglobinwert wurde aktualisiert, Klarstellung der Hepatitis B-Testung • Abschnitt II, IV, 7.2, 9: Zeitplan und Bezeichnung für den Screening und Randomisierungsprozess wurden angepasst • Abschnitt II: Klarstellung der Studienannahmen • Abschnitt II, 7.1.5: Aktualisierung der Studiendauer • Abschnitt V-VIII: jährliche ECG-Bewertung wurde hinzugefügt • Abschnitt 2.5.1.5: Zeitraume für Kontrazeption während der Behandlung mit der Studienmedikation wurde korrigiert. • Abschnitt 2.5.1: Kardiales Versagen wurde hinzugefügt • Abschnitt 3.3: Erläuterungen zu sekundären Zielen hinzugefügt • Abschnitt 5.1: Abschnitt zu lokalen Laborbewertungen wurde von Kapitel 9 nach Kapitel 5 verschoben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Abschnitt IX, 5.2.4, 9.5.2: Erläuterung zu MRD-Untersuchungen nach Beendigung der Therapie hinzugefügt • Abschnitt 5.2.5: Zur Klarstellung sei hinzugefügt, dass in seltenen Fällen eine Stratifizierung der Patienten auf der Grundlage lokaler Laborergebnisse erfolgen kann • Abschnitt 5.2.6: Klarstellung zur Lymphknoten- oder Gewebe-Biopsie hinzugefügt • Abschnitt 8.3: Klarstellung zur Färbung der Venetoclax-tabletten hinzugefügt • Abschnitt 8.3.3: Prophylaxe und Behandlung von TLS bei Patienten, die mit Venetoclax behandelt werden gemäß SmPC aktualisiert, Dosismodifikationen Leitlinien für TLS gemäß SmPC aktualisiert • Abschnitt X, 8.3.3.2: Überwachung der Laborwerte gemäß SmPC aktualisiert • Abschnitt 8.4.1.1: Spezifizierungen für Antihistaminika als Prämedikation aktualisiert • Abschnitt 8.4.1.3: Spezifizierungen für Antihistaminika während des IRR Managements aktualisiert • Abschnitt 8.6.3: Leitlinie zum Umgang mit Neutropenie unter Obinutuzumab während des ersten Behandlungszyklus hinzugefügt • Abschnitt 9.4: Klarstellungen/Korrekturen zu Bewertung des Ansprechens hinzugefügt • Abschnitt 9.4.2: Fußnote für komplettes Ansprechen hinzugefügt • Abschnitt 13.2: Kapitel Studienannahmen hinzugefügt • Abschnitt 13.3: Erklärungen zu nicht-Unterlegenheits-Grenze entfernt • Abschnitt II, 13.4: Klarstellung zu PP Population hinzugefügt • Abschnitt II, 13.6.1: Klarstellung zu primärer Wirksamkeitsanalyse hinzugefügt Amendment 2 (Version 3.0, 8. September 2022): • Abschnitt: Synopse, 1. Einführung, 2.1 Bewertung potenzieller Risiken und Vorteile. 2.2 Potenzielle Vorteile: Ibrutinib, 2.3 Potenzielle Vorteile: Venetoclax: Genehmigung des Regimen Ibrutinib plus Venetoclax durch die EMA • Abschnitt: Synopse, 6.2 Ausschlusskriterien: 20 mg Prednisolon vor dem Start der Studienmedikation ist die erlaubte tägliche Dosis • Abschnitt: Synopse, 6.2 Ausschlusskriterien, 8.5.3 Verbotene Medikation während der gesamten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie: Antikoagulierende Therapie mit Vitamin K-Antagonisten ist ein Ausschlusskriterium • Abschnitt IV. Baseline-Marker: Analyse von IgE ist optional • Abschnitt IX Zentrale Laborbewertungen, 5.2.4 Minimale Resterkrankung (MRD): Das Volumen für die Knochenmarkprobe für das Labor in Kiel wurde auf 2x 5 ml erhöht. Nach Fortschreiten der Erkrankung oder Beginn der nächsten Behandlungslinie ist keine Probenentnahme für das begleitende wissenschaftliche Programm in Köln durchzuführen. Patienten, die nur Ibrutinib-Mono erhalten oder Venetoclax abgesetzt haben und mit Ibrutinib im Venetoclax-Ibrutinib-Arm fortfahren, werden erst dann auf MRD untersucht, wenn sich die Lymphozytenzahl normalisiert hat. Die Blutentnahme bei Patienten aus Israel für das begleitende wissenschaftliche Programm in Köln wird zu weniger Zeitpunkten durchgeführt. • Abschnitt: X Venetoclax-Dosiserhöhung, 8.3.3. Prophylaxe und Behandlung des Tumorlysesyndroms bei Patienten, die mit Venetoclax behandelt werden, 8.3.3.2. Laborüberwachung: Relevante Elektrolyststörungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Venetoclax gemäß den lokalen klinischen Standards korrigiert werden. Vor der ersten Einnahme von Venetoclax in jeder Dosierungsstufe (d. h. 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg) ist ein großes Blutbild erforderlich. • Abschnitt 2.5.1.2.1 Covid 19: Mögliche Risiken und Hinweise zu einer Covid-19-Infektion während der Studie. • Abschnitt 2.5.2 Mögliche Risiken bei Ibrutinib, 2.5.3. Mögliche Risiken bei Venetoclax, 2.5.4. Mögliche Risiken bei Obinutuzumab: Die möglichen Risiken der Studienmedikamente wurden gemäß den aktuellen SmPC aktualisiert. • Abschnitt 7.1.4 Follow-up, 9.4 Bewertung des Ansprechens: Patienten, bei denen eine Progression aufgetreten ist oder die eine Next-Line-Behandlung begonnen haben, müssen sich einer jährlichen Überlebensuntersuchung unterziehen. Für Patienten, bei denen vor der endgültigen Neustufung eine Progression aufgetreten ist bzw. die eine Next-Line-Behandlung begonnen haben, ist ebenfalls keine RE-Untersuchung erforderlich. • Abschnitt 8.3 Venetoclax (Venclyxto): Venetoclax Tabletten sind in Blisterkarten oder Plastikflaschen verpackt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		8.6.1.1 Dosismodifikation bei Herzinsuffizienz: Die Dosisanpassungen für eine febrile Neutropenie Grad 3 gelten auch für Grad 4 derselben Erkrankung. - Abschnitt 8.6.3 Dosis- und Zeitplanänderungen für Obinutuzumab: DIC wurde zur Liste der dauerhaften Absetzungen von Obinutuzumab hinzugefügt. Im Falle einer Toxizität werden alle nachfolgenden Arztbesuche und die Wiederaufnahme der Obinutuzumab-Behandlung in Zyklus 2 entsprechend der Verzögerung in Zyklus 1 verschoben. - Abschnitt 9.5.2 Frühzeitige Unterbrechung der Behandlung: Bei Patienten, die weniger als die Hälfte des geplanten Behandlungsplans erhalten haben, sollten die Zentren sich an das Studienbüro wenden, um zu klären, ob regelmäßige MRD-Folgeuntersuchungen erforderlich sind. Bei Patienten, die eine CLL-Behandlung der nächsten Stufe erhalten haben oder bei denen ein Fortschreiten der Erkrankung bestätigt wurde, werden keine MRD-Messungen durchgeführt. - Abschnitt 12.6 Protokollverletzungen: Verstöße gegen das Kapitelprotokoll wurden in schwerwiegende Verstöße umbenannt, um sie an die EU-Verordnung 536/2014 anzupassen. Darüber hinaus wurden die Definition und die Bearbeitung schwerwiegender Verstöße hinzugefügt. Amendment 3 (Version 4.1, 15. April 2024): - Abschnitt 4.3 Überwachung: Name und Adresse der überwachenden CRO in Deutschland und Österreich wurden aktualisiert. - Abschnitt 4.7 Finaler Studienbericht: Es wurde hinzugefügt, dass der abschließende Studienbericht gemäß EU 536/2014 an die EU-Datenbank übermittelt wird - Abschnitt 4.9 Protokolländerungen: Es wurde hinzugefügt, dass in Ländern außerhalb der EU/des EEA alle Studienverfahren in Übereinstimmung mit ethischen Grundsätzen durchgeführt werden, die denen des EEA entsprechen, einschließlich der Einhaltung der internationalen guten klinischen Praxis und der Erklärung von Helsinki. Änderungen müssen von den Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden gemäß den lokalen regulatorischen Anforderungen genehmigt werden. - Abschnitt 5.2.5 Genetische Tests: Es wurde hinzugefügt, dass keine Probenentnahme nach dem Beginn der nächsten Therapielinie durchgeführt wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Abschnitt 7.2 Follow up & (früher) EOT: Das Kapitel über Nachuntersuchungen nach (frühzeitiger) EOT wurde zum besseren Verständnis neu strukturiert. • Abschnitt 8.1 Arzneimittelversorgung: Es wurde hinzugefügt, dass Lieferungen von Almac an Patienten in Ausnahmefällen nach Rücksprache mit dem Sponsor und nach Umsetzung aller erforderlichen regulatorischen Anforderungen möglich sein können. • Abschnitt 8.1 Arzneimittelversorgung: Weitere Einzelheiten zur Medikamentenversorgung finden sich im studienspezifischen Drug Management & IXRS Manual. • Abschnitt 8.5.3 Verbotene Medikation während der gesamten Studie: Es wurde hinzugefügt, dass eine Strahlentherapie bei lokalen Läsionen nach Rücksprache mit der DCLLSG in Betracht gezogen werden kann. • Abschnitt 8.6.1: Dosis- und Zeitplanänderungen für Ibrutinib: Tabelle 5 zu den Richtlinien zur Dosisreduktion und -modifikation von Ibrutinib bei nicht kardialen Ereignissen wurde aktualisiert. • Abschnitt 8.7 Definition und Behandlung von Überdosierungen: Ein neues Kapitel über die Definition und Behandlung einer Überdosierung wurde hinzugefügt. • Abschnitt 9.5.2 Frühzeitiger Behandlungsabbruch: Das Kapitel über den vorzeitigen Abbruch der Behandlung wurde zur besseren Verständlichkeit umstrukturiert. • Abschnitt 10.1 Berichtsperioden: Es wurde hinzugefügt, dass die Nachverfolgung von SAEs bis zur Auflösung, Stabilisierung oder bis zum Ende der Studie erforderlich ist. Die Nachverfolgung von AEs ist bis zur Auflösung, Stabilisierung oder bis zum Ende der Studie erforderlich. Die Stabilisierung wird mit dem Ergebnis „anhaltend“ dokumentiert und umfasst Folgendes: Es ist keine weitere Verbesserung zu erwarten oder das Ereignis hat sich mindestens auf die Ausgangswerte verbessert oder eine neue antileukämische Behandlung wurde eingeleitet. Darüber hinaus wurden die Meldezeiträume in Tabelle 9 für unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und nicht damit zusammenhängende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vom Ende der Studie auf 3 Jahre nach Ende der Behandlung oder Beginn einer neuen Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verkürzt. Verwandte SUEs müssen bis zum Ende der Studie gemeldet werden. Wenn der Prüfer zu irgendeinem Zeitpunkt nach Abschluss der Studienbehandlung eines Teilnehmers von einem SUE, einschließlich eines Todesfalls, erfährt und das Ereignis als vernünftigerweise im Zusammenhang mit der Studienintervention stehend angesehen wird, muss der Prüfer das SUE unverzüglich dem Sponsor melden. • Abschnitt 10.2.1: Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Medikations-Reaktion: Es wurde hinzugefügt, dass elektive Behandlungen oder Operationen oder vorab geplante Behandlungen oder Operationen (die vor der Aufnahme des Patienten in die Studie geplant waren) für eine dokumentierte Vorerkrankung, die sich gegenüber dem Ausgangswert nicht verschlechtert hat, nicht als unerwünschte Ereignisse gelten. • Abschnitt 10.2.2 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Eine Definition für schwere Blutungen wurde hinzugefügt. • Abschnitt 10.2.4 SUEs und schwerwiegende unerwünschte Medikations-Reaktionen: Es wurde hinzugefügt, dass Krankenhausaufenthalte, die für weitere Therapien geplant sind, nicht als unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst werden sollten. • Abschnitt 10.2.6.1 Laboranomalien: Es wurde hinzugefügt, dass eine Laboranomalie, die als Grad 4 eingestuft wird, an sich möglicherweise keinen SUE darstellt, es sei denn, der klinische Zustand des Patienten deutet auf eine lebensbedrohliches UE hin. • Abschnitt 10.2.6.3 Schwangerschaft: Es wurde hinzugefügt, dass Erstmeldungen unverzüglich, spätestens jedoch 24 Stunden, nachdem Kenntnis von dem Ereignis erlangt wurde. • Abschnitt 10.2.6.6 Kausaler Zusammenhang zwischen UE und Studienmedikation: Es wurde hinzugefügt, dass gemäß der EU-Verordnung 536/2014 geprüft werden muss, ob eine begründete Möglichkeit besteht, einen Kausalzusammenhang zwischen dem Ereignis und dem Prüfpräparat auf der Grundlage einer Analyse der verfügbaren Beweise herzustellen. • Abschnitt 10.2.6.7: Formular für Sonderberichte: Es wurde hinzugefügt, dass bei einer erheblichen Abweichung einer Überdosierung von Ibrutinib, Venetoclax oder Obinutuzumab im Verlauf der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie der Prüfer oder anderes Personal der Prüfstelle die Überdosierung dem Sponsor unverzüglich, spätestens jedoch 24 Stunden nach Bekanntwerden, unter Verwendung des speziellen Formulars für Situationsberichte melden sollte. Der Sponsor muss dann beurteilen, ob diese Abweichung als schwerwiegender Verstoß angesehen werden kann. Klinische Empfehlungen finden Sie in Abschnitt 8.7 Definition und Behandlung von Überdosierungen. • Abschnitt 10.3 Berichterstattungspflichten des untersuchenden Arztes: Der neue Berichtszeitraum von 3 Jahren nach Behandlungsende oder Beginn einer neuen Behandlung wegen eines nicht im Zusammenhangstehenden SUE wurde zu den Meldepflichten des Prüfers hinzugefügt. • Abschnitt 10.4.1.3 Berichtserstattung gegenüber dem Ethik-Komitee und Aufsichtsbehörden: Es wurde hinzugefügt, dass jede SUSAR, die im Rahmen der Studie bekannt wird, gemäß den gesetzlichen Anforderungen vom Sponsor oder seinem nationalen Vertreter an die zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten über EUDRA-Vigilance (https://eudravigilance-human.ema.europa.eu/#/) und gegebenenfalls an die Ethikkommission und die Prüfer gemeldet werden müssen. • Abschnitt 10.4.1.5: Benachrichtigung der Prüfer: Die Meldeverfahren für Prüfer wurden gemäß der EU-Verordnung 536/2014 geändert. Eine Beschreibung des Verfahrens und eine Tabelle mit dem Meldeverfahren pro Land wurden hinzugefügt. • Abschnitt 10.4.1.7 Sicherheitsupdate Bericht: Es wurde hinzugefügt, dass die Studie unter der Schirmherrschaft einer akademischen Einrichtung und nicht von den Zulassungsinhabern durchgeführt wird. Daher wird der jährliche Sicherheitsbericht Sicherheitsdaten für die Ibrutinib-Monotherapie und die Kombinationen von Ibrutinib-Venetoclax und Venetoclax-Obinutuzumab enthalten • Abschnitt 11.2 Dokumentation: Es wurde hinzugefügt, dass das Patientenidentifikationsprotokoll aufgrund der Datenschutzbestimmungen unter der alleinigen Kontrolle des Prüfers bleibt. • Abschnitt 11.2 Dokumentation: Alle in das eCRF eingegebenen Daten müssen in einem Quelldokument dokumentiert werden. Das CRF ist kein Quelldokument. CT-Scans müssen in zusammengefasster Form im CRF angegeben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		werden. Die Originalberichte, Aufzeichnungen und Filme müssen vom Prüfer zur späteren Bezugnahme aufbewahrt werden. • Abschnitt 11.4 Archivierung: Es wurde hinzugefügt, dass klinische Daten und der Trial Master File gemäß den nationalen Gesetzen zur EU-Verordnung 536/2014 für 25 Jahre archiviert werden. Dies schließt auch die Quelldaten (Patientendaten) als Teil der Trial Master Files ein. • Abschnitt 12.2 Gute klinische Praxis und regulatorische Anforderungen: Es wurde hinzugefügt, dass die Studie im ersten Quartal 2020 in Übereinstimmung mit den EU-Richtlinien über klinische Prüfungen 2001/20/EG und 2005/28/EG begonnen wurde. Im September 2023 wurde die Studie auf die EU-Verordnung Nr. 536/2014 umgestellt, die ab diesem Zeitpunkt gilt. • Abschnitt 12.5 Datenschutz: Es wurde hinzugefügt, dass alle an dieser klinischen Studie teilnehmenden Parteien die Anforderungen der EU-Datenschutz-Grundverordnung (General Data Protection Regulation, GDPR) einhalten müssen, um den Schutz der für die Zwecke dieser Studie verarbeiteten personenbezogenen Daten zu gewährleisten. Alle auf den Host-Server hochgeladenen Daten werden ausschließlich in Deutschland verarbeitet und gespeichert und unterliegen der GDPR. Eine Sicherheitsverletzung, die personenbezogene Daten betrifft, wird innerhalb von 72 Stunden nach Bekanntwerden der Verletzung an die zuständige Datenschutzbehörde gemeldet. • Abschnitt 13.7.3.4 Dauer des Ansprechens: Es wurde hinzugefügt, dass die DOR für randomisierte Patienten mit CR, CRi oder PR bei der abschließenden Neubewertung (Zyklus 18 nach Behandlungsbeginn) berechnet wird. Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein dokumentiertes Ereignis für die DOR vorliegt, werden am Tag der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Im Falle der Einleitung einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung ohne dokumentierte Krankheitsprogression werden die Patienten bei der letzten Tumorbeurteilung vor Beginn der nachfolgenden Therapie zensiert (gemäß der Definition von PFS). Amendment 4 (Version 5.0, 11. Juli 2025): • Abschnitt Zusammenfassung, Abschnitt Behandlungsdauer, Abschnitt Studiendauer, 7.3 Studiendauer und 7.10 Ende der Studie: Der Zeitpunkt des globalen Endes der Studie wurde von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		80 Monaten nach Aufnahme des ersten Patienten auf 5 Jahre nach der Rekrutierung geändert, was Ende 2027 sein wird. Es wurde hinzugefügt, dass Patientendokumentationen und Anfragen bis zur Deaktivierung der Studienstätte oder bis zur Einreichung der Zusammenfassung der Ergebnisse spätestens ein Jahr nach der Benachrichtigung über das Ende der Studie bearbeitet werden können. Der Zeitpunkt für die Einreichung der endgültigen Studienergebnisse wurde hinzugefügt. • Abschnitt Zusammenfassung, Abschnitt statistische Methoden und Studienannahmen: Der Schichtungsfaktor „Fitness“ wurde zweimal aufgeführt, dies wurde korrigiert. • Zusammenfassung, Abschnitt Statistische Methoden und Studienannahmen, 13.4 Studienpopulationen: Die Definition der PP-Population wurde umformuliert und umfasst nun auch Angaben zu Protokollverstößen. • Zusammenfassung, Abschnitt Stichprobengrößenberechnung, 13.3. Stichprobengröße: Der Abschnitt wurde grammatikalisch angepasst, da die Stichprobenberechnung in der Vergangenheit abgeschlossen wurde. • Abschnitt 3.1 Rationale für die klinische Studie: Abkürzungen wurden korrigiert • Abschnitt 3.2 Sekundäre Ziele: Die Auflistung der anderen sekundären Endpunkte wurde angepasst, indem der Zusatz zur vollständigen Ansprechrate [endgültige Restaging] „im Hinblick auf das beste erzielte Ansprechen“ entfernt wurde. • Abschnitt 4.7 Finaler Studienbericht: Es wurde hinzugefügt, dass zusätzlich zur Einreichung bei der EU-Datenbank der abschließende Studienbericht in Israel und der Schweiz gemäß den nationalen Vorschriften vorgelegt wird. • Abschnitt 10.1 Sicherheitsberichterstattung, 10.2.3. Unerwünschte Ereignisse von ausgewähltem Interesse (Adverse Events of Particular Interest = UEPIs): Die Einleitung einer neuen antileukämischen Behandlung wurde aus der Beschreibung zur Stabilisierung von UE entfernt. UEPI „Hypertonie“ wird nun als „Auftreten einer neuen Hypertonie“ spezifiziert. Der Meldezeitraum für UEPIs wurde geändert, um zwischen solchen zu unterscheiden, die bis zum Beginn der nächsten Behandlung gemeldet werden müssen, und solchen, die bis zum Ende der Studie gemeldet werden müssen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Abschnitt 13.7 Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Die Analyse der sekundären Endpunkte wurde durch Hinzufügen einer hierarchischen Testsequenz geändert. • Abschnitt 13.7.3.6. Zeit bis zur nächsten CLL Behandlung (TTNT): Die Definition des sekundären Endpunkts „Zeit bis zur nächsten CLL-Behandlung (TTNT)“ wurde geändert. • Abschnitt 13.8.2. Unerwünschte Ereignisse: Es wurde hinzugefügt, dass die SUE-Relevanz auf der Beurteilung durch den Prüfer basiert. • Abschnitt 13.9. Explorative Analysen: Es wurde hinzugefügt, dass explorative Analysen ebenfalls Teil der Zwischenanalyse sein werden. • Abschnitt 13.10. Analyse-Zeitpunkte: Es wurde geändert, dass Analysen ausgewählter sekundärer Endpunkte ebenfalls Teil der Zwischenanalyse sein werden. • Abschnitt 14.1 Vorangegangene Protokolländerungen: Die Zusammenfassung der Änderungen der Protokolländerung 3 (Version 4.1, 15. April 2024) wurde in Kapitel 14.1 verschoben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Dokumentierte CLL/ SLL, die gemäß den iwCLL-Kriterien behandelt werden muss. 2. Mindestalter 18 Jahre. 3. Lebenserwartung ≥ 6 Monate. 4. Fähigkeit und Bereitschaft, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben und sich an den Zeitplan für die Studienbesuche und andere Protokollanforderungen zu halten. 5. Ausreichende Knochenmarkfunktion unabhängig von Wachstumsfaktoren oder Transfusionen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn des Screenings wie folgt, es sei denn, die Zytopenie ist auf CLL zurückzuführen: a. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/L$ b. Thrombozytenzahl $\geq 30 \times 10^9/L$; in Fällen von Thrombozytopenie, die eindeutig auf CLL zurückzuführen ist (nach Ermessen des Prüfers), sollte die Thrombozytenzahl $\geq 10 \times 10^9/L$ betragen. c. Gesamt-Hämoglobin ≥ 8 g/dl (ohne Transfusionsunterstützung, es sei denn, die Anämie ist auf CLL zurückzuführen). 6. GFR > 30 ml/min, direkt gemessen mit 24-Stunden-Sammelurin oder berechnet nach der modifizierten Formel von Cockcroft und Gault (für Männer: $GFR \approx ((140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht})/$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(72 x Kreatinin), für Frauen x 0,85) oder einer gleichwertigen Methode. a. Bei Patienten mit Kreatininwerten im Normbereich ist die Berechnung der Clearance nicht erforderlich. Dehydrierte Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min können geeignet sein, wenn eine wiederholte Schätzung nach ausreichender Hydratation > 30 ml/min. 7. Ausreichende Leberfunktion, angezeigt durch ein Gesamtbilirubin $\leq 2 \times$, AST/ ALT $\leq 2,5 \times$ des institutionellen ULN-Wertes, sofern nicht direkt auf die CLL des Patienten oder das Gilbert-Syndrom zurückzuführen. 8. Negativer serologischer Test auf Hepatitis B (HBsAg-negativ und Anti-HBc-negativ; Patienten, die positiv auf Anti-HBc getestet wurden, können einbezogen werden, wenn die PCR für HBV-DNA negativ ist und die HBV-DNA-PCR monatlich/alle drei Monate durchgeführt wird, wenn sie bis 12 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus anhaltend negativ ist) und für Hepatitis C (Anti-HCV-ab negativ; bei positivem HCV-Antikörpertest ist ein negativer HCV-PCR-Test erforderlich). 9. ECOG Performance Status 0 – 2. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorherige CLL-spezifische Therapien (mit Ausnahme einer Kortikosteroidbehandlung, die aufgrund einer notwendigen Sofortintervention verabreicht wurde; innerhalb der letzten 10 Tage vor Beginn der Studienbehandlung sind nur Dosenäquivalente von bis zu 20 mg Prednisolon pro Tag zulässig). 2. Transformation der CLL (Richter-Transformation). Bei Verdacht auf eine Richter-Transformation sollte eine PET-CT und/oder Biopsie durchgeführt werden, um eine Transformation auszuschließen. 3. Patienten mit PML in der Anamnese. 4. Ein individueller Organ-/Systembeeinträchtigungswert von 4 gemäß der CIRS-Definition, der die Fähigkeit zur Teilnahme an der Studienbehandlung einschränkt, oder jede andere lebensbedrohliche Erkrankung, einer Erkrankung oder einer Funktionsstörung eines Organsystems (z. B. fortgeschrittene Herzerkrankung (NYHA-Klasse 3 oder 4)), die nach Meinung des Prüfers die Sicherheit der Patienten gefährden oder die Resorption oder den Stoffwechsel der Studienmedikamente beeinträchtigen könnte (z. B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unfähigkeit, Tabletten zu schlucken, oder gestörte Resorption im Magen-Darm-Trakt). 5. Andere Malignome als CLL, die derzeit eine systemische Therapie erfordern (mit Ausnahme von Hormonbehandlungen), die zuvor nicht mit kurativer Absicht behandelt wurden (es sei denn, die maligne Erkrankung befindet sich nach Ermessen des behandelnden Arztes in einer stabilen Remission) oder die nach einer kurativen Behandlung Anzeichen einer Progression zeigen. 6. Unkontrollierte oder aktive Infektion. 7. Patienten mit bekannter Infektion mit HIV. 8. Notwendigkeit einer Therapie mit starken CYP3A4- und CYP3A5-Hemmern/Induktoren (einschließlich bis zu 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung). 9. Antikoagulantientherapie mit Warfarin, Phenprocoumon oder anderen Vitamin-K-Antagonisten (alternative Antikoagulation ist zulässig (z. B. DOAK), aber die Patienten müssen angemessen über das potenzielle Blutungsrisiko unter der Behandlung mit Ibrutinib informiert werden). 10. Schlaganfall oder intrakranielle Blutung in der Anamnese innerhalb von 6 Monaten vor der Registrierung für das Studienscreening. 11. Bekannte Blutungsstörungen. 12. Leberzirrhose der Klasse B/C 13. Verwendung von Prüfpräparaten, die das Studienmedikament innerhalb von 28 Tagen vor der Registrierung für das Studienscreening beeinträchtigen könnten. 14. Impfung mit Lebendimpfstoffen 28 Tage vor der Registrierung für das Studienscreening. 15. Größere Operation weniger als 30 Tage vor Beginn der Studienbehandlung. 16. Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper in der Anamnese, bekannte Empfindlichkeit oder Allergie gegen murine Produkte. 17. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der Hilfsstoffe eines der in der Studie verwendeten Medikamente. 18. Schwangere Frauen und stillende Mütter (ein negativer Schwangerschaftstest ist für alle Frauen im gebärfähigen Alter innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung erforderlich; weitere Schwangerschaftstests werden monatlich durchgeführt).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		19. Fertile Männer oder Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn: - chirurgisch sterilisiert oder ≥ 2 Jahre nach Beginn der Menopause - bereit, zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden, darunter eine hochwirksame Verhütungsmethode (Pearl-Index < 1) und eine zusätzliche wirksame (Barriere-)Methode während der Studienbehandlung und für 18 Monate nach Ende der Studienbehandlung. 20. Geschäftsunfähigkeit. 21. Gefangene oder Probanden, die aufgrund einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung in einer Einrichtung untergebracht sind. 22. Personen, die vom Sponsor oder einem Prüfer abhängig sind.																		
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 174 Zentren in 13 Ländern (Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweden, Schweiz)																		
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ibrutinib Ibrutinib wird als tägliche orale Dosis von 420 mg (3 x 140 mg) ab Tag 1 des Zyklus 1 bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Fortschreiten der CLL oder bis zum Ende der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt, verabreicht. <table border="1"> <tr> <td>Zyklus 1 – ...:</td><td>Tage 1–28:</td><td>420 mg</td></tr> </table> Venetoclax + Obinutuzumab Die VO-Behandlung besteht aus 12 Zyklen mit einer Dauer von jeweils 28 Tagen. Während des ersten Zyklus wird G an den Tagen 1 (und 2), 8 und 15 sowie am Tag 1 der Zyklen 2 – 6 intravenös verabreicht. Obinutuzumab i.v. Infusion: <table border="1"> <tr> <td>Zyklus 1:</td><td>Tag 1:</td><td>100 mg</td></tr> <tr> <td></td><td>Tag 1 (oder 2):</td><td>900 mg</td></tr> <tr> <td></td><td>Tag 8:</td><td>1000 mg</td></tr> <tr> <td></td><td>Tag 15:</td><td>1000 mg</td></tr> <tr> <td>Zyklen 2 – 6:</td><td>Tag 1:</td><td>1000 mg</td></tr> </table> Die erste Infusion von Obinutuzumab kann in voller Dosis (1000 mg) am Tag 1 des ersten Zyklus verabreicht werden, wenn die Infusion einer Testdosis von 100 mg vom Patienten gut vertragen wird. Alternativ, wenn die erste 100-mg-Infusion am Tag 1 nicht gut vertragen wird oder gemäß der Standardpraxis der teilnehmenden Einrichtung, sollten die restlichen 900 mg der ersten Dosis am Tag 2 verabreicht werden. Die kontinuierliche tägliche Verabreichung mit einer langsamen	Zyklus 1 – ...:	Tage 1–28:	420 mg	Zyklus 1:	Tag 1:	100 mg		Tag 1 (oder 2):	900 mg		Tag 8:	1000 mg		Tag 15:	1000 mg	Zyklen 2 – 6:	Tag 1:	1000 mg
Zyklus 1 – ...:	Tage 1–28:	420 mg																		
Zyklus 1:	Tag 1:	100 mg																		
	Tag 1 (oder 2):	900 mg																		
	Tag 8:	1000 mg																		
	Tag 15:	1000 mg																		
Zyklen 2 – 6:	Tag 1:	1000 mg																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																														
		Dosiserhöhung von Venetoclax beginnt am Tag 22 in Zyklus 1. Venetoclax p.o.: <table border="1"> <tr> <td>Zyklus 1:</td><td>Tage 22–28:</td><td>20 mg (2 Tabletten à 10 mg)</td></tr> <tr> <td rowspan="4">Zyklus 2:</td><td>Tage 1–7:</td><td>50 mg (1 Tablette à 50 mg)</td></tr> <tr> <td>Tage 8–14:</td><td>100 mg (1 Tablette à 100 mg)</td></tr> <tr> <td>Tage 15–21:</td><td>200 mg (2 Tabletten à 100 mg)</td></tr> <tr> <td>Tage 22–28:</td><td>400 mg (4 Tabletten à 100 mg)</td></tr> <tr> <td>Zyklus 3–12:</td><td>Tage 1–28:</td><td>400 mg (4 Tabletten à 100 mg)</td></tr> </table> Aufgrund des Risikos unerwünschter Ereignisse, insbesondere TLS, wird die Dosis von V jede Woche langsam erhöht, bis die endgültige Dosis von 400 mg erreicht ist. Um ein TLS frühzeitig zu diagnostizieren, müssen bestimmte Sicherheitsmaßnahmen befolgt werden. An Tagen, an denen sowohl V als auch G verabreicht werden, folgt auf die orale Einnahme von V die intravenöse Verabreichung von G. Die Patienten werden darüber aufgeklärt, wie sie V zu Hause verabreichen müssen (auch an Tagen mit intravenöser Verabreichung von G). <u>Venetoclax + Ibrutinib</u> Die Venetoclax + Ibrutinib-Behandlung besteht aus 15 Zyklen mit einer Dauer von jeweils 28 Tagen. Die orale Einnahme der täglichen Ibrutinib-Monotherapie beginnt in den ersten drei Zyklen, und die Dosiserhöhung von V wird am Tag 1 des Zyklus 4 für 12 Zyklen eingeleitet. Ibrutinib p.o.: <table border="1"> <tr> <td>Zyklus 1 –...:</td><td>Tage 1 – 28:</td><td>420 mg</td></tr> </table> Die kontinuierliche tägliche Verabreichung mit langsamer Dosiserhöhung von V beginnt am Tag 1 des Zyklus 4. Venetoclax p.o.: <table border="1"> <tr> <td>Zyklus 4:</td><td>Tage 1–7:</td><td>20 mg (2 Tabletten à 10 mg)</td></tr> <tr> <td></td><td>Tage 8–14:</td><td>50 mg (1 Tablette à 50 mg)</td></tr> <tr> <td></td><td>Tage 15–21:</td><td>100 mg (1 Tablette à 100 mg)</td></tr> <tr> <td></td><td>Tage 22–28:</td><td>200 mg (2 Tabletten à 100 mg)</td></tr> </table>	Zyklus 1:	Tage 22–28:	20 mg (2 Tabletten à 10 mg)	Zyklus 2:	Tage 1–7:	50 mg (1 Tablette à 50 mg)	Tage 8–14:	100 mg (1 Tablette à 100 mg)	Tage 15–21:	200 mg (2 Tabletten à 100 mg)	Tage 22–28:	400 mg (4 Tabletten à 100 mg)	Zyklus 3–12:	Tage 1–28:	400 mg (4 Tabletten à 100 mg)	Zyklus 1 –...:	Tage 1 – 28:	420 mg	Zyklus 4:	Tage 1–7:	20 mg (2 Tabletten à 10 mg)		Tage 8–14:	50 mg (1 Tablette à 50 mg)		Tage 15–21:	100 mg (1 Tablette à 100 mg)		Tage 22–28:	200 mg (2 Tabletten à 100 mg)
Zyklus 1:	Tage 22–28:	20 mg (2 Tabletten à 10 mg)																														
Zyklus 2:	Tage 1–7:	50 mg (1 Tablette à 50 mg)																														
	Tage 8–14:	100 mg (1 Tablette à 100 mg)																														
	Tage 15–21:	200 mg (2 Tabletten à 100 mg)																														
	Tage 22–28:	400 mg (4 Tabletten à 100 mg)																														
Zyklus 3–12:	Tage 1–28:	400 mg (4 Tabletten à 100 mg)																														
Zyklus 1 –...:	Tage 1 – 28:	420 mg																														
Zyklus 4:	Tage 1–7:	20 mg (2 Tabletten à 10 mg)																														
	Tage 8–14:	50 mg (1 Tablette à 50 mg)																														
	Tage 15–21:	100 mg (1 Tablette à 100 mg)																														
	Tage 22–28:	200 mg (2 Tabletten à 100 mg)																														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Zyklus 5–15:	Tage 1–28	400 mg (4 Tabletten à 100 mg)
		Aufgrund des Risikos von unerwünschten Ereignissen, insbesondere TLS, wird die Dosis von V jede Woche langsam erhöht, bis die endgültige Dosis von 400 mg erreicht ist. Um ein TLS frühzeitig zu diagnostizieren, müssen bestimmte Sicherheitsmaßnahmen befolgt werden. An Tagen, an denen mehr als ein Studienmedikament verabreicht wird, erfolgt nach der oralen Einnahme von Ibrutinib (vor dem Frühstück) die orale Einnahme von Venetoclax (während des Frühstücks).		
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Raten der nicht nachweisbaren MRD (uMRD, d. h. $< 10^{-4}$) im PB und BM beim RE, die im Zyklus 18 nach Behandlungsbeginn erfolgt, sowie zusätzliche BM-Bewertung ca. 12 Monate nach RE • MRD-Werte im peripheren Blut zu verschiedenen Zeitpunkten (Zyklus 1 vor Beginn der Therapie, Beginn von Zyklus 7, Beginn von Zyklus 13 [Ende der Venetoclax + Obinutuzumab-Behandlung], Beginn von Zyklus 16 [Ende der Venetoclax + Ibrutinib-Behandlung], abschließende Neubewertung [Zyklus 18], danach alle 6 Monate bis zum Ende der Studie) • Dauer der uMRD • Gesamtansprechrate (ORR; definiert als Rate des Ansprechens von CR, CRi oder PR) zum finalen Restaging gemäß den iwCLL-Kriterien • Dauer des Ansprechens • Komplette Remissionsrate (Complete remission rate, CRR; definiert als Anteil der Patienten, die CR oder CRi als Ansprechen zum finalen Restaging gemäß den iwCLL-Kriterien erreicht haben) • Gesamtüberleben (OS) • Ereignisfreies Überleben (EFS) (Ibrutinib vs. Venetoclax + Obinutuzumab und Ibrutinib vs. Venetoclax + Ibrutinib) • Zeit bis zur nächsten CLL Behandlung (TTNT) • PFS2 (d. h. PFS nach der Zweitlinienbehandlung) Sicherheit: • Art, Häufigkeit und Schweregrad von ○ unerwünschten Ereignissen (UE = Adverse Events, AE) und ○ unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI = Adverse Events of Special Interest, AESI)		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ unerwünschten Ereignissen von ausgewähltem Interesse (UEPI= Adverse Events of Particular Interest, AEPI) und deren Zusammenhang mit der Studienbehandlung. • Risiko für das TLS nach G- oder Ibrutinib-Lead-in (vor V-Ramp-up) <u>Explorative Endpunkte:</u> • Bewertung der Beziehung zwischen verschiedenen Basis-Markern und klinischen Ergebnisparametern (z. B. PFS, OS, ORR in Bezug auf del17p/TP53, IGHV, Fitness usw.) • MRD durch andere Methoden als Durchflusszytometrie • Korrelation zwischen MRD im BM und im PB. • Korrelation zwischen MRD im BM und PFS/EFS/OS • Korrelation zwischen MRD im PB und PFS/EFS/OS • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ30- und QLQ-CLL17-Fragebögen • Medizinische Ressourcennutzung • SARS-CoV-2-Antikörperspiegel vor und 30 Tage, 6 Monate und 12 Monate nach der Impfung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt PFS wurde zur Bestimmung der Stichprobengröße der Studie herangezogen. Für jeden Hypothesentest zur Nichtunterlegenheit (Venetoclax + Obinutuzumab im Vergleich zu Ibrutinib bzw. Venetoclax + Ibrutinib im Vergleich zu Ibrutinib) wurden folgende Anforderungen gestellt: • Einseitiges Signifikanzniveau von 2,5 %, 80 % Power. • Exponentielle Verteilung des PFS. • 3-Jahres-PFS-Rate für Ibrutinib = 85 % und 3-Jahres-PFS-Rate für Behandlungen mit fester Dauer (Venetoclax + Obinutuzumab bzw. Venetoclax + Ibrutinib) nicht weniger als 77 %, was einer Nichtunterlegenheitsmarge des $H = 1,608$ entspricht. Dies lässt sich in folgende Null- und Alternativhypothesen übersetzen: $H_0: HR > 1,608$ vs $H_1: HR \leq 1,608$. • Eine Zwischenanalyse zur Nichtunterlegenheit nach 65 % der PFS-Ereignisse und einer Mindestnachbeobachtungszeit von 24 Monaten seit Aufnahme des letzten Patienten (Signifikanzniveau bestimmt über die Lan-DeMets-Alpha-Ausgabefunktion mit einer O'Brien-Fleming-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Grenze, sodass die einseitige Gesamt-Typ-I-Fehlerquote auf dem Niveau von 2,5 % gehalten wird). Basierend auf diesen Annahmen waren 142 PFS-Ereignisse (71 pro Behandlungsgruppe) und 598 Patienten (299 pro Behandlungsgruppe) für jede abschließende Nichtunterlegenheitsprüfung der Behandlung mit fester Dauer (Venetoclax + Obinutuzumab bzw. Venetoclax + Ibrutinib) im Vergleich zu Ibrutinib erforderlich, um eine Aussagekraft von 80 % zu erreichen. Insgesamt (d. h. unter Berücksichtigung aller drei Behandlungsgruppen) waren insgesamt 213 PFS-Ereignisse (71 pro Behandlungsgruppe, 142 pro Vergleich) und insgesamt 897 geeignete Patienten (299 pro Behandlungsgruppe) erforderlich, um beide Nichtunterlegenheitshypothesen (jeweils in Bezug auf ein einseitiges Signifikanzniveau von 2,5 %) zu testen. Unter der Annahme einer nichtlinearen Rekrutierung von 897 Patienten über einen Zeitraum von etwa 36 Monaten wurde geplant, dass die 213 PFS-Ereignisse (142 PFS-Ereignisse pro Vergleich) etwa 80 Monate nach der ersten Randomisierung eines Patienten erreicht werden würden. Es wurde eine Ausfallrate von etwa 15 % beim Screening angenommen. Daher wurde geschätzt, dass 1055 Patienten für die Studie gescreent werden müssten. Die Berechnung der Stichprobengröße erfolgte mit der Software EAST 6. Die Rekrutierung wurde nach der Aufnahme von 909 geeigneten Patienten (bei 976 gescreenten Patienten) abgeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formelle Zwischenanalyse zur Nichtunterlegenheit wird durchgeführt, nachdem 65 % der insgesamt 213 PFS-Ereignisse beobachtet wurden (d. h. 138 PFS-Ereignisse) und eine Mindestnachbeobachtungszeit von 24 Monaten seit der letzten Patientenaufnahme verstrichen ist, um die Reife der PFS-Daten sicherzustellen. Der Cut-off basiert auf den vom Prüfer bewerteten PFS-Ereignissen. Bei einer angenommenen Rekrutierungsdauer von 36 Monaten und einer Studiendauer von 80 Monaten wurde dieser Zeitpunkt auf den 60. Monat prognostiziert. Das HR wird auf dem Signifikanzniveau getestet, das unter Verwendung der Lan-DeMets-Alpha-Ausgabenfunktion mit einer O'Brien-Fleming-Grenze bestimmt wurde. Das Signifikanzniveau der endgültigen HR-Analyse wird angepasst, um das bei der Zwischenanalyse verbrauchte α zu berücksichtigen, sodass die einseitige Typ-I-Fehlerquote insgesamt auf dem Niveau von 0,025 gehalten wird (Venetoclax + Obinutuzumab bzw. Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib). Dieser Ansatz führt zu einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,5 % und 2,3 % für die Zwischenanalyse und die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		endgültige HR-Analyse. Das bedeutet, dass die Nichtunterlegenheitsmarge mit der Obergrenze des angepassten 99 %-KI und des angepassten 95,4 %-KI des HR bei der Zwischenanalyse bzw. bei der endgültigen Analyse verglichen wird.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit IXRS. Eine ausgewogene Randomisierung wurde durch eine Blockgröße von neun gewährleistet, die aus einem Unterblock der Größe drei und einem Unterblock der Größe sechs in zufälliger Reihenfolge bestand.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten werden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Stratifizierungsfaktoren waren: • del17p/TP53 (TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion, weder TP53-Mutation noch 17p-Deletion), • IGHV (mutiertes IGHV, unmutiertes IGHV) • Fitness (mit einem CIRS > 6 Punkte und/oder GFR < 70 ml/min, mit einem CIRS ≤ 6 Punkte und GFR ≥ 70 ml/min) Somit gibt es insgesamt 8 Stratifizierungsebenen.
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	Zentrales Randomisierungssystem mit IXRS. Es handelt sich um eine offene Studie und es liegen keine weiteren öffentlichen Informationen vor.
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?	Zentrales Randomisierungssystem mit 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?	Die Studie war nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse des primären Endpunkts (Venetoclax + Obinutuzumab vs Ibrutinib und Venetoclax + Ibrutinib vs Ibrutinib): • Primäres Studienziel: $HR_0: HR > 1,608$ gegenüber $HR_1: HR \leq 1,608$, wobei 1,608 die vordefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze ist. • Für die Analyse des primären Endpunkts wird das HR einschließlich eines angepassten 95 %-KI (bei einseitigem Signifikanzniveau von 2,5 % und zusätzlich angepasst für die Zwischenanalyse) gemäß der Cox-Regressionsanalyse unter der Annahme proportionaler Risiken unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet. • Die Nichtunterlegenheits-Hypothese der Behandlung mit fester Dauer (Venetoclax + Obinutuzumab bzw. Venetoclax + Ibrutinib) im Vergleich zu Ibrutinib wird dann durch den Vergleich des angepassten 95 %-KI des HR mit dem vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenzwert getestet. • Die Nullhypothese kann verworfen werden, wenn die Obergrenze des adjustierten 95 %-KI $\leq 1,608$ ist. Dann wird der Schluss gezogen, dass die Behandlung mit fester Dauer (Venetoclax + Obinutuzumab bzw. Venetoclax + Ibrutinib) im Vergleich zu Ibrutinib nicht unterlegen ist. Die Anpassung der KI basiert auf dem Informationsanteil, der für jeden Vergleich separat verwendet wird (d. h. Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber Ibrutinib und Venetoclax + Ibrutinib gegenüber Ibrutinib). • Zur Unterstützung der Primäranalyse werden Time-to-event-Analysen nach Kaplan-Meier durchgeführt, einschließlich der Berechnung des medianen PFS und der PFS-Raten für 1, 2 und 3 Jahre usw. nach der Randomisierung. • Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird an der ITT-Population durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse wird die primäre Wirksamkeitsanalyse an der PP-Population wiederholt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Die Analysen basieren auf der ITT-Population gemäß einer hierarchischen Testsequenz, um die Kontrolle des Typ-I-Fehlers zu gewährleisten, die im SAP beschrieben wird. • Ratenbasierte Endpunkte werden anhand von Häufigkeiten und entsprechenden Prozentsätzen einschließlich 95 %-Clopper-Pearson-KI bewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Analysen der Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte werden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methoden durchgeführt. - Kaplan-Meier-Schätzungen der medianen Zeit und der Raten für 6, 12 und 24 Monate nach der Randomisierung werden berichtet. Ein Schema zur Bestimmung des Zensierungsdatums ist im SAP bereitgestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Risikogruppenanalysen anhand der Stratifizierungsfaktoren: - dell 7p/TP53 (TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion, weder TP53-Mutation noch 17p-Deletion), - IGHV (mutiertes IGHV, unmutiertes IGHV) - Fitness (mit einem CIRS > 6 Punkte und/oder GFR < 70 ml/min, mit einem CIRS ≤ 6 Punkte und GFR ≥ 70 ml/min) Zusätzlich: - Komplexer Karyotyp
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	Studienbericht Abschnitt 10.1 (Disposition of Subjects) 909 (303 patients Venetoclax + Obinutuzumab, 305 patients Venetoclax + Ibrutinib, 301 patients Ibrutinib) 896 haben die Studienmedikation erhalten 909
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-7)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 28. Februar 2021 und dem 17. November 2022 wurden insgesamt 976 Patienten gescreent. 49 dieser Patienten trafen nicht die Einschlusskriterien, 3 Patienten zogen ihre Einverständniserklärung zurück und 15 Patienten schieden aus anderen Gründen aus. Patienten sollen nach Ende der Behandlung bis 1 Jahr nach dem finalen Restaging alle 3 Monate und im Anschluss alle 6 Monate bis zum Ende der Studie, das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ungefähr 5 Jahre nach Abschluss der Rekrutierung liegt, nachbeobachtet werden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft planmäßig bis voraussichtlich Q3 2027.
a: nach CONSORT 2010.		
b: Die Angaben basieren auf den öffentlich verfügbaren Unterlagen zu der Studie CLL17 [1]. AbbVie stehen keine weiteren Unterlagen zur Verfügung [2].		
ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, BM: Knochenmark, CI: Konfidenzintervall, CLL: Chronische lymphatische Leukämie, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, CIRS: Kumulative Krankheitsskala, CYP3A4: Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A4; CYP3A5: Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A5, CR: komplette Remission, CRF: Fallberichtsformular, CRi: komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration, CRO: Klinische Forschungsorganisation, CRR: komplette Remissionsrate, CT: Computertomographie, del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17, d. h.: das heißt, DIC: Disseminierte intravaskuläre Koagulation, DNA: Desoxyribonukleinsäure, dl: Deziliter, DOAK: Direktes orales Antikoagulans, DOR: Dauer des Ansprechens, ECG: Elektrokardiogramm, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, eCRF: elektronisches Fallberichtsformular, EEA: Europäischer Wirtschaftsraum, EMA: European Medicines Agency, ESF: Ereignisfreies Überleben, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-CLL17: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire für Chronische lymphatische Leukämie 17, EOT: Ende der Behandlung, EU: Europäische Union, EUDRA: European Union Drug Regulatory Authorities, G: Obinutuzumab, GCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe, GDPR: Generelle Datenschutz Regulation, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, HBs: Hepatitis B Oberfläche, HBsAg: Hepatitis B Oberflächen-Antigen, HBs: Hepatitis Kern-Antigen, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, HR: Hazard Ratio, HR₀: Nullhypothese, HR₁: Alternativhypothese, I: Ibrutinib, IgE: Immunglobulin E, IGHV: Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, IRR: Infusionsbedingte Reaktion, ITT: Intention-To-Treat, i.v.: Intravenös, iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IXRS: Interaktives Sprach- und Web-Response-System, min: Minute(n), KI: Konfidenzintervall, L: Liter, mg: Milligramm, ml: Milliliter, MRD: Minimale Resterkrankung, NYHA: New York Heart Association, OR: Gesamtes Ansprechen, ORR: Gesamte Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PCR: Polymerase-Kettenreaktion, PB: Peripheres Blut, PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, PFS: Progressionsfreies Überleben, PML: Progressive multifokale Leukoencephalopathie, p.o.: Oral, PR: Partielle Remission, PP: Per Protokoll, RE: Endbewertung /Abschließendes Restaging, SAP: Statistischer Analyseplan, SARS-CoV-2: Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2, SLL: Kleinzelliges Lymphatisches Lymphom, SmPC: Summary of Product Characteristics, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SUSAR: Vermutete unerwartete schwerwiegende unerwünschte Reaktion, TLS: Tumor-Lyse-Syndrom, TP53: Gen kodierend für das Tumorsuppressorprotein p53, TTNT: Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung, UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI), UEPI: Unerwünschtes Ereignis von ausgewähltem Interesse (Adverse Events of Particular Interest, AEPI), uMRD: undetektierbare minimale Resterkrankung, ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs, V+O: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, Venetoclax + Ibrutinib: Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib, V: Venetoclax, z. B.: zum Beispiel		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

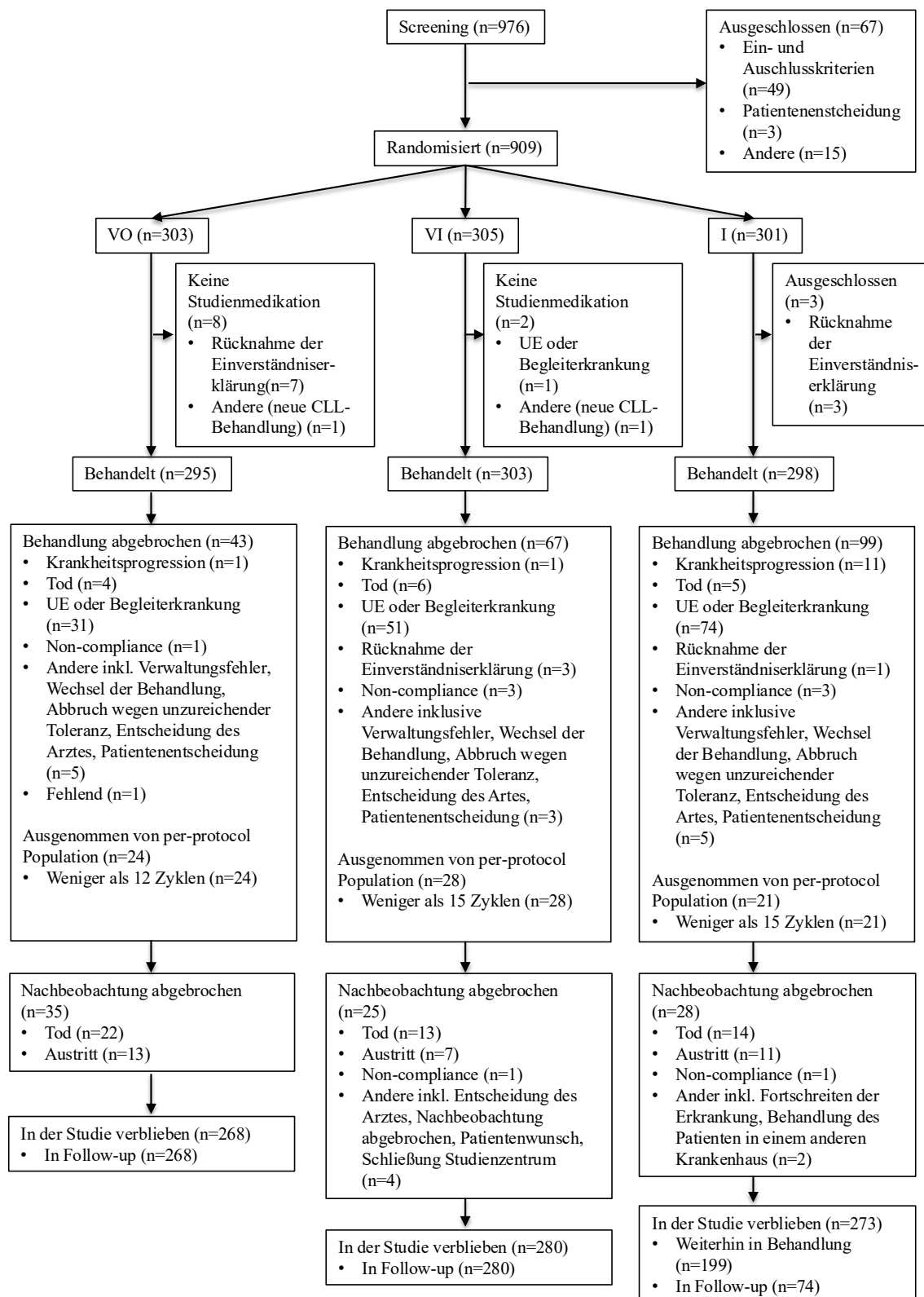


Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie CLL17 (Datenschnitt: 11.04.2025).

Modifiziert nach: [1]

CLL: Chronische Lymphatische Leukämie, n: Anzahl der Patienten, UE: Unerwünschtes Ereignis

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL17

Studie: CLL17

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
SAP	A
CSP	B
Vollpublikation der Studie	C
CSP: Klinisches Studienprotokoll, SAP: Statistischer Analyseplan Quellen: [1, 16, 34]	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Es handelt sich bei der CLL17-Studie um eine offene, randomisierte Phase III-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Anhand der öffentlich verfügbaren Informationen kann hierzu keine abschließende Beurteilung erfolgen.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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, B, C.

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

Unklar. Es liegen lediglich die öffentlich publizierten Daten zu der CLL17-Studie vor, sodass nicht abschließend beurteilt werden kann, ob weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vorliegen [2].

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der CLL17 Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte über IXRS im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Es handelt sich um eine offene Studie, daher waren weder Patienten noch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Der Einfluss des offenen Designs wird auf Endpunktebene diskutiert. Es wurden auf Studienebene keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen können. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder Patienten noch Prüfer waren gegenüber der Intervention verblindet. Der Tod ist jedoch ein objektiv feststellbares Ereignis.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unklar. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, ob sonstige Aspekte das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, da lediglich die öffentlich verfügbaren Daten zu der Studie zur Verfügung stehen [2, 3].

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Tod ist objektiv und eindeutig feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine Erhöhung des Verzerrungspotenzials hindeuten könnten.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder Patienten noch Prüfer waren gegenüber der Intervention verblindet. Ein Progress ist jedoch anhand der iwCLL-Kriterien eindeutig definiertes Ereignis. Die Endpunkterhebung basierend auf den klaren Kriterien ist unabhängig von der Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unklar. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, ob sonstige Aspekte das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, da lediglich die öffentlich verfügbaren Daten zu der Studie zur Verfügung stehen [2, 3].

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Ein Progress ist anhand der iwCLL-Kriterien objektiv und eindeutig feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine Erhöhung des Verzerrungspotenzials hindeuten könnten.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder Patienten noch Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet. Ein Tumoransprechen in der Operationalisierung in der CLL17 Studie ist jedoch ein anhand der iwCLL-Kriterien eindeutig definiertes Ereignis. Die Endpunkterhebung basierend auf den klaren Kriterien ist unabhängig von der Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unklar. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, ob sonstige Aspekte das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, da lediglich die öffentlich verfügbaren Daten zu der Studie zur Verfügung stehen [2, 3].

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Komplette Remissionsrate (CRR)
Gesamtansprechrate (ORR)

☒ **niedrig**
☒ **niedrig**

☐ **hoch**
☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Ein Tumoransprechen ist anhand der iWCLL-Kriterien objektiv und eindeutig feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine Erhöhung des Verzerrungspotenzials hindeuten könnten.

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder Patienten noch Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet. Bei der TTNT handelt es sich jedoch um einen eindeutigen und von der Verblindung unabhängigen Endpunkt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unklar. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, ob sonstige Aspekte das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, da lediglich die öffentlich verfügbaren Daten zu der Studie zur Verfügung stehen [2, 3].

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Beginn einer nachfolgenden antileukämischen Therapie ist ein eindeutiges und von der Verblindung unabhängiges Ereignis. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine Erhöhung des Verzerrungspotenzials hindeuten könnten.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder Patienten noch Prüffärzte waren gegenüber der Intervention verblindet. Bei den SUEs handelt es sich um eindeutige präspezifizierte Ereignisse, deren Definition und Erhebung unabhängig von der Verblindung ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die Auswertung wurde die Safety-Population herangezogen. Diese besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse basiert auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Das ITT-Prinzip wird als hinreichend umgesetzt angesehen, da fast alle Patienten, die ihnen zugeordnete Studienbehandlung erhalten haben. Patienten, die nicht die ihnen zugeordnete Behandlung erhalten haben, haben die Studie vor Beginn der Behandlung verlassen. Gründe hierfür waren in Einzelfällen die Rücknahme der Einverständniserklärung, Begleiterkrankungen oder der Beginn einer anderen antileukämischen Behandlung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unklar. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, ob sonstige Aspekte das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, da lediglich die öffentlich verfügbaren Daten zu der Studie zur Verfügung stehen [2, 3].

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Jegliche UE

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

SUEs

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

UEs nach Schweregrad

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

Abbrüche der Studienmedikation

(aufgrund von UE oder interkurrenter Erkrankung)

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder Patienten noch Prüfarzte waren gegenüber der Intervention verblindet. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte, die der Nutzendimension Sicherheit zuzuordnen sind mit Ausnahme der SUE als hoch eingestuft. Die SUEs wurden als solche anhand eindeutig definierter Kriterien eingestuft. Daher wird das Verzerrungspotenzial der SUEs 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise 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 (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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.
 - 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (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

Zum Beispiel

- 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 in der Regel 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:
