

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	44
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	85
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	91
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	93
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	94
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	95
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	95

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	95
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	95
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	95
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	96
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	98
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	99
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	101
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	101
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	102
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	103
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	103
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	103
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	107
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	111
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	114
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	114
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	128
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	130
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	130
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	263
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	280
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	304
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	304
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	307
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	332
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	333
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	333
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	333
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	335
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	336
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	337
4.7	Referenzliste.....	338
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		346
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		355
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		358

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 361
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 371
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 395

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	39
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika und dargestellte statistische Maße	52
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und deren Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax.....	55
Tabelle 4-5: Modifizierte Response-Kriterien gemäß der NCI-WG-Richtlinien.....	60
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	92
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	95
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	96
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	97
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	97

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	100
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	101
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	101
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen	131
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen	132
Tabelle 4-37: Ergebnisse zu „Gesamtüberleben“ (overall survival, OS) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Gesamtansprechrates“ – weitere Untersuchungen	137
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Gesamtansprechrates“ – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-40: Ergebnisse „Gesamtansprechrates“ (overall response rate, ORR) nach Prüfarzt und IRC (als Sensitivitätsanalyse) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen	140
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ – weitere Untersuchungen	142

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-43: Ergebnisse zu „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (time to first response, TTR) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen.....	143
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Ansprechdauer“ – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Ansprechdauer“ – weitere Untersuchungen	146
Tabelle 4-46: Ergebnisse zu „Ansprechdauer“ (duration of response, DOR) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen	147
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „komplette Remissionsrate“ – weitere Untersuchungen	150
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „komplette Remissionsrate“ – weitere Untersuchungen	150
Tabelle 4-49: Ergebnisse zu „komplette Remissionsrate“ (complete remission rate, CRR) gemäß Prüfarzt und IRC (als Sensitivitätsanalyse) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen	152
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „partielle Remissionsrate“ (PRR) – weitere Untersuchungen	154
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „partielle Remissionsrate“ – weitere Untersuchungen	154
Tabelle 4-52: Ergebnisse zu „partielle Remissionsrate“ (partial remission rate, PRR) gemäß Prüfarzt und IRC (als Sensitivitätsanalyse) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „minimale Resterkrankungsrate“ – weitere Untersuchungen	158
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „minimale Resterkrankungsrate“ – weitere Untersuchungen.....	158
Tabelle 4-55: Ergebnisse „minimale Resterkrankungsrate“ (minimal residual disease rate, MRD-Rate) nachgewiesen im Blut und im Knochenmark bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	160
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „ereignisfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen	162
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „ereignisfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen	163
Tabelle 4-58: Ergebnisse zu „ereignisfreies Überleben“ (event-free survival, EFS) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	165

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen	168
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-61: Ergebnisse zu „progressionsfreies Überleben“ (progression-free survival, PFS) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	171
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ – weitere Untersuchungen	174
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ – weitere Untersuchungen	175
Tabelle 4-64: Ergebnisse zu „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ (time to progression, TTP) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	177
Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ – weitere Untersuchungen.....	180
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ – weitere Untersuchungen	181
Tabelle 4-67: Ergebnisse zu „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ (time to 50 % reduction of absolute lymphocyte count, TTRALC) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	182
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-70: Ergebnisse zu „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	186
Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ – weitere Untersuchungen	187
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ – weitere Untersuchungen.....	188
Tabelle 4-73: Ergebnisse zu „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ (time to next anti-CLL treatment, TTNT) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	190
Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ – weitere Untersuchungen.....	193

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ – weitere Untersuchungen	194
Tabelle 4-76: Ergebnisse „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ (M.D. Anderson symptom inventory, MDASI) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-77: Operationalisierung von „visuelle Analogskala des EQ-5D“ – weitere Untersuchungen	200
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „visuelle Analogskala des EQ-5D“ – weitere Untersuchungen.....	201
Tabelle 4-79: Ergebnisse „visuelle Analogskala des EQ-5D“ (EQ-5D-VAS) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	203
Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Skalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16“ – weitere Untersuchungen.....	207
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Skalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16“ – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-82: Ergebnisse „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (quality of life, QoL)) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	211
Tabelle 4-83: Ergebnisse „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Funktionsskalen) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	213
Tabelle 4-84: Ergebnisse „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-85: Ergebnisse „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“ bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	225
Tabelle 4-86: Rücklaufquoten „Skalen des EORTC QLQ-C30“ für die Studie M13-982	233
Tabelle 4-87: Rücklaufquoten „Skalen des EORTC QLQ-C30“ für die Studie M14-032	235
Tabelle 4-88: Rücklaufquoten „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“ für die Studie M13-982	237
Tabelle 4-89: Rücklaufquoten „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“ für die Studie M14-032	238
Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“ – weitere Untersuchungen	248
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“ – weitere Untersuchungen	249

Tabelle 4-92: Ergebnisse „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“ bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	251
Tabelle 4-93: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen	255
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen	256
Tabelle 4-95: Ergebnisse „unerwünschte Ereignisse“ (UE) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	258
Tabelle 4-96: Ergebnisse „unerwünschte Ereignisse“ (UE) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) mit Grad 3 und 4 gemäß der CTCAE, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, nach Preferred Term (gelistet unter der jeweiligen Systemorganklasse (SOC, system organ class)) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	259
Tabelle 4-97: Ergebnisse „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO), die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten, nach Preferred Term (gelistet unter der jeweiligen SOC) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen	260
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen „Gesamtansprechrte“ (overall response rate, ORR) gemäß Prüfarzt in der Studie M13-982	264
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen „Gesamtansprechrte“ (overall response rate, ORR) gemäß Prüfarzt in der Studie M14-032	265
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (time to first response, TTR) in der Studie M13-982	267
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (time to first response, TTR) in der Studie M14-032	268
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen „ereignisfreies Überleben“ (event-free survival, EFS) in der Studie M13-982	270
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen „ereignisfreies Überleben“ (event-free survival, EFS) in der Studie M14-032	272
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen „progressionsfreies Überleben“ (progression-free survival, PFS) in der Studie M13-982	275
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen „progressionsfreies Überleben“ (progression-free survival, PFS) in der Studie M14-032	277
Tabelle 4-106: Ergebniszusammenfassung zu den patientenrelevanten Endpunkt der Studien M13-982 und M14-032	281
Tabelle 4-107: Ausmaß des Zusatznutzens – Mortalität und Morbidität	311
Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Lebensqualität und Verträglichkeit	319

Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	332
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-982	371
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-032	386
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M13-982.....	395
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M14-032.....	416

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben als Ziel einer CLL-Behandlung nach Hallek et al.	62
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	93
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Venetoclax.....	109
Abbildung 7: Schemata zur Dosissteigerung in den Studien M13-982 und M14-032	118
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ erhoben in der Studie M13-982	135
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ erhoben in der Studie M14-032	135
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben in der Studie M13-982	148
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben in der Studie M14-032	148
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für „ereignisfreies Überleben“ erhoben in der Studie M13-982	166
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für „ereignisfreies Überleben“ erhoben in der Studie M14-032	166
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für „progressionsfreies Überleben“ erhoben in der Studie M13-982	172
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für „progressionsfreies Überleben“ erhoben in der Studie M14-032	172
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ erhoben in der Studie M13-982	178
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ erhoben in der Studie M14-032	178
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ erhoben in der Studie M13-982.....	191

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ erhoben in der Studie M14-032.....	191
Abbildung 20: Verlauf der Bewertungen von Symptomschwere und Beeinträchtigungsschwere der MDASI in der Studie M13-982.....	197
Abbildung 21: Verlauf der EQ-5D-VAS in der Studie M13-982	204
Abbildung 22: Verlauf der EQ-5D-VAS in der Studie M14-032	205
Abbildung 23: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M13-982	230
Abbildung 24: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032	230
Abbildung 25: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M13-982	231
Abbildung 26: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032	231
Abbildung 27: Verlauf der Skalen des EORTC QLQ-CLL16 erhoben in der Studie M13-982	232
Abbildung 28: Verlauf der Skalen des EORTC QLQ-CLL16 erhoben in der Studie M14-032	232
Abbildung 29: Verlauf der EQ-5D-5L Gesundheitsindex-Bewertung erhoben in der Studie M13-982	252
Abbildung 30: Verlauf der EQ-5D-5L Gesundheitsindex-Bewertung erhoben in der Studie M14-032	253
Abbildung 31: Patientenfluss der Studie M13-982.....	385
Abbildung 32: Patientenfluss der Studie M14-032.....	394

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (deletion of the short arm of chromosome 17)
5D	fünf Dimensionen
5L	fünfstufige Skala (five level)
ALC	Gesamtlymphozythenanzahl (absolute lymphocyte count)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bcl-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor)
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CLL	chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
CR	komplette Remission (complete remission)
CRi	komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow regeneration)
CRR	komplette Remissionsrate (complete remission rate)
CTCAE	gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
CT-GOV	Studienregister clinicaltrials.gov
d. h.	das heißt
DCO	Datenschnitt (data cut-off)
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (deletion of the short arm of chromosome 17)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation
DOR	Ansprechdauer (duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ	EuroQol
EQ-5D-5L	fünfstufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EuroQol-5-Dimensions-5-Level)
EQ-5D-VAS	visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol-5-Dimensions-Visual-Analog-Scale)
ERIC	European Initiative on CLL
EU	Europäische Union
EU-CTR	Studienregister clinicaltrialsregister.eu (EU-Clinical Trials Register)
FDA	US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (good clinical practice)
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin-Konzentration
HR	Hazard-Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgV _H	variable Genregion der schweren Immunglobulinkette (immunoglobulin heavy-chain variable-region gene)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium (independent reviewing comitee)
ITT	Intention-to-treat
IWCLL	internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie (international workshop on chronic lymphocytic leukemia)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
MDASI	Symptominventarliste gemäß des M. D Anderson Zentrums (M. D. Anderson Symptom Inventory)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	kleinster relevanter Unterschied (minimum important difference)
mind.	mindestens
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MTC	mixed treatment comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n. a.	nicht verfügbar (not available)
NCI-WG	Arbeitsgruppe des National Cancer Institute (National Cancer Institute-Working Group)
nPR	noduläre partielle Remission
ORR	Gesamtansprechrte (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Progression/fortschreitende Erkrankung (progressive disease)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PNB	Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Abkürzung	Bedeutung
PR	partielle Remission
PRO	patient-reported Outcome
PRR	partielle Remissionsrate
QLQ	Lebensqualitätsfragebogen (quality of life questionnaire)
QoL	Lebensqualität (quality of life)
R/R-CLL	rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikoreduktion (risk decrease)
RKI	Robert Koch-Institut
SAP	statistischer Analyseplan
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse system organ class
sog.	sogenannt
STD	Standardabweichung (standard deviation)
STROBE	strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T.	Tag(e)
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Tumorsuppressorprotein 53
TREND	transparent reporting of evaluations with non-randomized design
TTNT	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment)
TTP	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (time to progression)
TTR	Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response)

Abkürzung	Bedeutung
TTRALC	Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl (time to 50 % reduction of ALC)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche(n)
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), 5. Kapitel, § 3 Nutzen und Zusatznutzen ist der Nutzen eines Arzneimittels als der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich folgender Aspekte definiert:

- der Verlängerung des Überlebens,
- der Verbesserung des Gesundheitszustands,
- der Verkürzung der Krankheitsdauer,
- der Verringerung von Nebenwirkungen oder
- einer Verbesserung der Lebensqualität.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gelten die Vorschriften des 5. Kapitels der VerfO des G-BA, § 12 Anforderungen an das Dossier für Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drugs). Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Ein Vergleich von Venetoclax gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) demnach nicht erforderlich.

In dem vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax (Venclyxto®) bewertet werden. Venetoclax (Venclyxto®) wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor, BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. Venetoclax (Venclyxto®) wird auch als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat. Zytogenetische Aberrationen, wie eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder eine Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53 (TP53) sowie die Eignung für eine Behandlung mit einem BCRi bzw. ein Therapieversagen unter BCRi-Behandlung durch Unverträglichkeit oder Progress beeinflussen die Prognose und den Verlauf von Anti-CLL-Behandlungen.

Entsprechend den Vorgaben zur Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, erfolgt die Bewertung auf der Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Ausgehend von der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 wird, bezugnehmend auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, entsprechend der Anlage II zum 5. Kapitel der VerfO, in Abschnitt 4.4.2 beschrieben. Im Rahmen der im Folgenden beschriebenen Informationsbeschaffung wurden diese Studien als beste verfügbare Evidenz identifiziert.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematischen Literaturrecherchen (durchgeführt in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank) und die Suchen in Studienregistern (clinicaltrials.gov (CT-GOV), EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation,WHO)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PNB)) dienen zur Identifikation aller relevanten Studien. Die Suchen waren zum Nachweis der besten verfügbaren Evidenz gemäß § 5 Absatz. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) konzipiert. Interne Informationssysteme und Datenbanken von AbbVie Inc wurden als zusätzliche Informationsquelle genutzt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden sowohl eine systematische Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trial, RCT), als auch nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Nach der Identifikation potenzieller Studien wurden relevante RCT (Abschnitt 4.3.1.1) oder relevante weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3.1) gemäß Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Diese Kriterien wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps definiert (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschluss	Ausschluss	Begründung	
Suche nach RCT / weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a				
1	Studienpopulation	Erwachsene CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. erwachsene CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
2	Intervention(en)	Therapie mit Venetoclax gemäß Fachinformation (Synonyme: ABT-199, GDC-0199, RG7601, Venclyxto, Venclexta)	andere Interventionen	zu bewertendes Arzneimittel
3	Vergleichstherapie	-	-	Für Venetoclax ist die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) nicht erforderlich.
4	Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo
5	Studientyp	konditional ^a	Phase-I-Studien, Review-Artikel, Case-Reports, konditional ^a	gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfo, sowie § 5 Absatz 3 AM-NutzenV zum Nachweis der besten verfügbaren Evidenz

Kriterium		Einschluss	Ausschluss	Begründung
6	Studiendauer	keine Einschränkung	keine Einschränkung	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^b	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Im Rahmen von zwei Suchstrategien fand entweder eine konditionale Selektion auf RCT gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der VerFO (Abschnitt 4.3.1.1) oder eine konditionale Selektion auf weitere Untersuchungen gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV (Abschnitt 4.3.2.3.1) statt.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p>				

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Da mit der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 zwei nicht vergleichende, nicht randomisierte einarmige Studien die Grundlage der Bewertung bilden, wurden einzelne Aspekte mit potenziellem Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse bewertet, sofern eine sinnvolle Adressierung möglich war. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise aus den eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene (Abschnitt 4.2.4):

Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. In die Beurteilung sind Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler, aber auch Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte eingeflossen. Da nicht vergleichende, nicht randomisierte Studien die Grundlage der Nutzenbewertung bilden, wird nicht auf die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung oder die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler eingegangen. Gemäß § 5 Absatz 6 VerfO des G-BA handelt es sich um Studien der Evidenzstufe IV. In diesen Fällen kann aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden und eine zusammenfassende Bewertung der einzelnen Aspekte auf Studienebene findet nicht statt.

Die eingeschlossenen Studien wurden außerdem anhand des consolidated standards of reporting trials (CONSORT)-Statements 2010 für jede Studie getrennt (Items 2b bis 14) beschrieben und der Patientenfluss in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-B). In diesem Rahmen erfolgte eine Deskription von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung).

Synthese von Ergebnissen

Die Ergebnisse aus den eingeschlossenen Studien wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Die einbezogenen Endpunkte wurden dazu den in der VerfO vorgegebenen Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Grundlage der Nutzenbewertung bilden die aktuellsten Ergebnisse der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 in Form von Analysen mit einem Datenschnitt (data cut-off, DCO) vom 10.06.2016. Diese Daten wurden im Rahmen der Zulassung (Tag 180 Response) bei der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) eingereicht. Aufgrund der nicht vergleichenden Eigenschaft beider Studien ist durch die post hoc Analysen zum Datenschnitt kein Einfluss auf die Auswertung der Endpunkte durch multiples Testen zu erwarten.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einarmiger klinischer Studien erfolgte, deren Studienpopulationen nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung geeignet sind.

Da es sich bei den vorliegenden Studien um nicht vergleichende Studien handelt und somit kein Vergleich zu einem aktiven Komparator vorhanden ist, wurden keine Interaktions- und Homogenitätstest durchgeführt. Die Darstellung der in diesem Dossier gezeigten Subgruppen erfolgt rein deskriptiv. Auf Basis der Subgruppenergebnisse können aufgrund des fehlenden Vergleichsarms keine Aussagen hinsichtlich der Frage nach der Modifikation eines Behandlungseffektes durch potenziell prognostische Faktoren gemacht werden. Deshalb haben diese Ergebnisse auch keinen Einfluss auf den Zusatznutzen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, bilden die aktuellsten Ergebnisse der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 in Form von Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. In der pivotalen Studie M13-982 eingeschlossene erwachsene CLL-Patienten weisen eine 17p-Deletion auf. Die Studienteilnehmer der supportiven Studie M14-032 waren rezidiert oder refraktär für eine Anti-CLL-Behandlung mit BCRi.

Beste verfügbare Evidenz mit hoher Qualität sowie mit validen Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten

Weder durch eine systematische bibliografische Suche noch durch eine Suche in Studienregistern konnten vergleichende Studien mit Venetoclax identifiziert werden, die den Selektionskriterien bspw. bezüglich des zugelassenen Anwendungsgebietes entsprachen. Mit den zulassungsrelevanten Studien M13-982 und M14-032 werden nicht vergleichende Studien mit hoher Qualität als beste verfügbare Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV für die Nutzenbewertung von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, herangezogen (Abschnitt 4.4.1).

Die Qualitätsprüfung ergab, dass es sich bei den Studien M13-982 und M14-032 um nicht vergleichende Studien mit hohem Qualitätsstandard handelt. Die Methodik der Studien entspricht den internationalen Standards der Guten Klinischen Praxis (good clinical practice, GCP). Mit Blick auf die Patientencharakteristika sind die Studienpopulationen mit einer Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen im deutschen Versorgungskontext vergleichbar, wodurch eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf diesen gewährleistet ist.

Da es sich bei der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 um nicht randomisierte Studien handelt, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, wird das Verzerrungspotenzial aus methodischen Gründen auf Studienebene für beide Studien als potenziell hoch bewertet. Zu allen validierten patientenrelevanten Endpunkten wurden valide Aussagen getroffen.

Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt. Die vorhandene Evidenz ist geeignet das Ausmaß des Zusatznutzen von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, abzuleiten.

Venetoclax bietet als schnell wirksame und effektive Substanz – insbesondere bei der Behandlung von CLL-Höchstisikopatienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind, und auch bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL (R/R-CLL), die unter einem BCRi ein Therapieversagen durch Unverträglichkeit oder Progress zeigten – eine neue Behandlungsoption für die betroffenen Patienten in Deutschland. Die Studiendaten zeigen, dass die durch Venetoclax induzierte Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit der CLL-Zellen eine schnelle Remission bei gleichzeitig tiefem Ansprechen bewirkt. Durch den zielgerichteten Wirkmechanismus wird eine hohe Effektivität und gute Verträglichkeit erzielt.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit. Diese wurden anhand patientenrelevanter Endpunkte erhoben (Abschnitt 4.2.5, 4.3.2).

Ergebniszusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzen

Venetoclax wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leiden zugelassen und der Zusatznutzen gilt dadurch als belegt. Anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität lässt sich insgesamt **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-107 und Tabelle 4-108 in Abschnitt 4.4.2). Ausgehend von den Ergebnissen zur Verträglichkeit ist auf **keinen zusätzlichen Schaden** zu schließen (Tabelle 4-108 in Abschnitt 4.4.2).

Mortalität

Für die Bewertung der Nutzendimension Mortalität wird der in beiden Studien erhobene patientenrelevante Endpunkt „Gesamtüberleben“ herangezogen.

Die hier zur Nutzenbewertung dargelegten Analysen (DCO: 10.06.2016) zeigten für die Studie M13-982 Überlebensraten nach zwölf Monaten bzw. 24 Monaten von 86,5 % (95 % Konfidenzintervall (KI): 80,1 – 91,0) bzw. 71,6 % (95 % KI: 62,8 – 78,7). In der Studie M14-032 lag die Überlebensrate nach zwölf Monaten bei 90,2 % (95 % KI: 79,3 – 95,5).

Aufgrund der derzeit noch kurzen Beobachtungszeiten und der hohen Zahl der bis zum Datenschnitt überlebenden Patienten sind keine Aussagen zu medianen Überlebenszeiten unter Behandlung mit Venetoclax möglich. In der Studie M13-982 wurden ausschließlich Hochstrisikopatienten, die eine 17p-Deletion aufweisen, eingeschlossen. Die meisten Patienten waren zudem vorbehandelt (mediane Anzahl an Vortherapien = 2,0). Für ein derartiges Patientenkollektiv wurden unter Anti-CLL-Behandlung mit dem BCRi Ibrutinib Überlebensraten nach 26 Monaten von 70 % bzw. nach 24 Monaten von 75 % berichtet. Die Überlebensrate nach 24 Monaten in der Studie M13-982 deutet für diese Patientenpopulation mindestens auf ein vergleichbares Gesamtüberleben unter einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin. Patienten, die Ibrutinib aufgrund von Progress oder Unverträglichkeit absetzen müssen, haben normalerweise eine sehr kurze mediane Überlebenszeit von nur 3,1 Monaten. In der Studie M14-032 resultierte eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für Patienten, die auf eine Behandlung mit einem BCRi nicht angesprochen haben, mit 90,2 % ebenfalls in einer sehr guten geschätzten Überlebensrate nach zwölf Monaten. Eine Überlebensrate nach 24 Monaten liegt für die Studie M14-032 noch nicht vor, da kein Patient bis zum aktuellen DCO 24 Monate lang beobachtet wurde.

Für die Nutzendimension Mortalität lässt sich insgesamt **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Für die Bewertung der Nutzendimension Morbidität wurden im Dossier zusammenfassend patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die ein Ansprechen auf die Therapie, Progression der Erkrankung sowie die Symptomausprägung des Patienten betrachten.

Tiefes und schnelles Ansprechen unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

Insgesamt zeigten 122 Patienten in der Studie M13-982 nach der Bewertung durch den Prüfarzt ein Ansprechen („Gesamtansprechrte“ (overall response rate, ORR): 77,2 % (95 % KI: 69,9 – 83,5)). Davon wiesen 29 Patienten eine komplette Remission („komplette Remissionsrate“ (complete remission rate, CRR): 18,4 % (95 % KI: 12,7 – 25,3)) und 93 Patienten eine partielle Remission („partielle Remissionsrate“ (PRR): 58,9 % (95 % KI: 50,8 – 66,6)) auf. Die mediane „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (time to first response, TTR) in dieser Studie betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,5 – 4,4). Eine „50 %ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ (absolute lymphocyte count, ALC; TTRALC) erreichten die Patienten im Median nach 1,1 Monaten (Spanne: 0,3 – 4,1). Einen negativen Befund bezüglich einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) zeigten insgesamt 42 Patienten („negative MRD-Rate“: 26,6 % (95 % KI: 19,9 – 34,2)).

In der Studie M14-032 wurde für insgesamt 41 Patienten ein Ansprechen verzeichnet (ORR: 64,1 % (95 % KI: 51,1 – 75,7)). Für insgesamt 6 Patienten konnte eine komplette Remission (CRR: 9,4 % (95 % KI: 3,5 – 19,3)) und für 35 Patienten eine partielle Remission (PRR: 54,7 % (95 % KI: 41,7 – 67,2)) gezeigt werden. Im Median wurde ein erstes Ansprechen nach 1,6 Monaten (Spanne: 1,6 – 11,0) erzielt. Eine MRD-Negativität zeigten insgesamt 16 Patienten (negative MRD-Rate: 25 % (95 % KI: 15,0 – 37,4)).

Das ORR, die PRR, die CRR und die negative MRD-Rate bilden das Ansprechen auf eine Therapie ab. Von besonderer Bedeutung bei der Anti-CLL-Behandlung ist ein tiefes Ansprechen, welches bei einer kompletten Remission und MRD-Negativität erzielt wird. Bei Erreichen einer kompletten Remission resultiert dieses tiefe Ansprechen für den Patienten in einer Symptomlinderung. Zu einem spürbar gesteigerten Wohlbefinden tragen generell die verminderte Tumormasse und das damit verbundene Abschwollen von Lymphknoten bei. Weiter beeinflusst ein tiefes Ansprechen den klinischen Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung positiv, indem die Gefahr einer Resistenzbildung verringert und der durch Neutropenien bedingten Infektionsanfälligkeit sowie der durch Anämien bedingten Fatigue entgegengewirkt wird. Ein vergleichbar tiefes Ansprechen konnte bisher nur durch sehr intensive Therapien mit Chemo-Immunkombinationen erreicht werden. Je nach Arzneistoffkombination sind Chemo-Immuntherapien aber nicht für jeden Patienten geeignet. Außerdem zeigten diese bei Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation keinen oder zumindest keinen länger anhaltenden Effekt. Mit den seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit Ibrutinib in der Monotherapie oder der Kombination aus Idelalisib und Rituximab werden in der Regel auch nur partielle Remissionen erreicht – komplette Remissionen sind sehr selten. Bislang besteht die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung der CLL in einer allogenen Stammzelltransplantation. Im Gegensatz zu den palliativen Zielsetzungen derzeitiger konservativer Chemo-Immuntherapien oder zielgerichteter Therapien besteht durch das mit Venetoclax erzielte tiefe Ansprechen erstmals die Perspektive auf eine Therapie mit einer zeitlich definierten Therapiedauer und lang anhaltenden Remissionen. Vor allem Kombinationen von Venetoclax mit CD20-Antikörpern und BCRi stellen vielversprechende Anti-CLL-Behandlungen dar.

Die Ergebnisse zur TTR – sowie ergänzend in der Studie M13-982 außerdem die „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC“ – zeigen, dass unter Behandlung mit Venetoclax ein besonders schnelles Ansprechen erzielt wird. Die schnelle Reduktion der Tumorlast verringert die Gefahr, dass Therapieresistenzen oder aggressivere CLL-Formen entstehen. Die erwähnten weiteren positiven Auswirkungen eines tiefen Ansprechens sind für den Patienten möglicherweise zu einem früheren Zeitpunkt als bei anderen Anti-CLL-Behandlungen in Form einer Symptomlinderung spürbar. Ein vergleichbar schnelles Ansprechen mit einem Median der TTR von einem bzw. etwa anderthalb Monaten konnte bisher weder mit einer der intensiveren klassischen antineoplastischen Chemotherapieeregime noch mit einer der seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit BCRi in Monotherapie oder sogar in Kombination mit CD20-Antikörpern erzielt werden.

Andauerndes Ansprechen mit langer Symptombefreiheit und wenig Therapiewechseln unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

In der Studie M13-982 wurde bis zum DCO eine mediane „Ansprechdauer“ (duration of response, DOR) von 27,5 Monaten (95 % KI: 26,5 – n. a.) erreicht. Nach zwölf Monaten wiesen 90,9 % der Patienten, die zu Therapiebeginn auf eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax ansprachen, weiterhin ein Ansprechen auf. Das mediane „ereignisfreie Überleben“ (event-free survival, EFS) lag zum DCO bei 27,2 Monaten (95 % KI: 21,7 – n. a.). Nach zwölf Monaten lag die ereignisfreie Überlebensrate bei 74,8 % (95 % KI: 67,2 – 80,9). Das mediane „progressionsfreie Überleben“ (progression-free survival, PFS) betrug 27,2 Monate (95 % KI: 21,9 – n. a.), woraus sich nach 12 Monaten eine progressionsfreie Überlebensrate von 76,7 % (95 % KI: 69,1 – 82,6) ergab. Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist, wurde eine hohe Anzahl von Patienten in den Kaplan-Meier-Auswertungen zum DCO am 10.06.2016 zensiert. Als Folge daraus reichen wenige späte Ereignisse aus, um das mediane EFS bzw. das mediane PFS zu erreichen. Mit Fortschreiten der Beobachtungsdauer für die derzeit zensierten Patienten ist daher mit einer Änderung bzgl. des medianen EFS bzw. des medianen PFS zu rechnen. Die „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ (time to progression, TTP) lag im Median bei 27,4 Monaten (95 % KI: 21,9 – n. a.). Es wiesen 79,6 % (95 % KI: 72,1 – 85,3) der Patienten nach zwölf Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung auf. Zum DCO betrug die mediane „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ (time to next anti-CLL treatment, TTNT) 28,6 Monate (95 % KI: 24,9 – n. a.) und nach zwölf Monaten waren 78,2 % (95 % KI: 70,8 – 83,9) der Patienten nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt. Der „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ betrug mit insgesamt vier Patienten 2,5 %.

Für die Studienpopulation der Studie M14-032 wurden die mediane DOR, das mediane EFS, das mediane PFS und die mediane TTP aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen zum DCO noch nicht erreicht. Nach zwölf Monaten wiesen 88,0 % (95 % KI: 71,2 – 95,3) der Patienten, die zu Therapiebeginn auf eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax ansprachen, weiterhin ein Ansprechen auf. Die ereignis- und progressionsfreien Überlebensraten lagen nach zwölf Monaten bei 71,7 % (95 % KI: 56,6 – 82,4). Des Weiteren wiesen 75,3 % (95 % KI: 59,7 – 85,6) der Patienten nach zwölf Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung auf. Zum DCO war keine mediane TTNT erreicht und nach zwölf Monaten waren 85,4 % der Patienten (95 % KI: 73,8 – 92,1) nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten „Ansprechdauer“, „ereignisfreies Überleben“, „progressionsfreies Überleben“ und „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ bestätigen ein andauerndes Ansprechen auf eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Ein über einen langen Zeitraum aufrechterhaltenes Ansprechen führt zu einer patientenrelevanten langen Symptommfreiheit. Die Raten zum PFS, EFS und zur TTP nach zwölf Monaten deuten für alle behandelten Patienten insbesondere im Vergleich zu klassischen antineoplastischen Chemo-Immuntherapien auf eine relevante Verbesserung bezüglich einer andauernden symptomfreien Phase der Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin. Weiter weisen die Ergebnisse zum EFS, PFS und zur TTP u. a. auf eine geringe Notwendigkeit eines Therapiewechsels unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin. Dieser Aspekt wird dadurch gestützt, dass ein Wechsel zu einer neuen Therapie erst zu einem späten Zeitpunkt nötig wird. Eine späte oder völlig ausbleibende Notwendigkeit für einen Therapiewechsel ist von hoher Patientenrelevanz, da jede neue Anti-CLL-Behandlung für Patienten mit Stress, Aufwand und Angst verbunden ist. Herauszustellen ist, dass insbesondere für die in den Studien eingeschlossenen Höchststrisikopatienten – d. h. Patienten, die zytogenetische Aberrationen (17p-Deletion oder TP53-Mutation) aufweisen – kürzere Abstände zwischen unterschiedlichen Therapien die Regel sind. Ein Wechsel zu einer Stammzelltransplantation wird für Höchststrisikopatienten als einzige Möglichkeit eines kurativen Ansatzes gesehen. Das tiefe und dauerhafte Ansprechen und die lange Symptommfreiheit unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax werden als wichtige Beiträge bewertet, um bei den betroffenen Höchststrisikopatienten den für eine kurative Stammzelltransplantation benötigten, sehr guten Allgemeinzustand mit einer Remission zu erreichen.

Schnelle Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

In der Studie M13-982 wurde für die Bewertung der Symptomschwere und der damit einhergehenden Beeinträchtigung in der Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums (M. D. Anderson symptom inventory, MDASI) zum frühesten (Woche 4) – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen – und finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 96) eine Verbesserung bezüglich der Differenz zwischen gemitteltem Ausgangswert und Wert zur entsprechenden Woche erreicht. Für die Patienten konnte auf der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D) Fragebogens zum frühesten und finalen Zeitpunkt eine klinisch relevante Verbesserung erzielt werden (kleinster relevanter Unterschied (minimum important difference, MID) = 7,0 Punkte). Ergänzend wurde zum frühen Erhebungszeitpunkt eine Verbesserung in allen Symptomskalen außer Verstopfung des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) erreicht. Diese Verbesserung ist für die Skalen Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit klinisch relevant (MID = 5 Punkte). Zu Woche 96 wurden für die Symptomskalen Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und finanzielle Beeinträchtigung Verbesserungen erreicht, welche für Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Beeinträchtigung klinisch relevant sind. Für die Symptomskalen Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und Durchfall ergab sich im Durchschnitt eine geringfügige und damit nicht klinisch relevante Verschlechterung. Des Weiteren erreichten die Patienten in der Studie M13-982 in allen Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CLL16 (EORTC QLQ-CLL16) zu beiden beschriebenen Erhebungszeitpunkten (Woche 4 / 96) eine Verbesserung. In den Skalen Fatigue und krankheitsbedingte Symptome war diese Verbesserung klinisch relevant (MID = 5 Punkte). In der Skala Infektionen konnte zudem schon zur vierten Woche eine klinisch relevante Verbesserung verzeichnet werden.

Für die Patienten der Studie M14-032 konnte auf der EQ-5D-VAS zum frühesten – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen – Erhebungszeitpunkt (Woche 24) eine klinisch relevante Verbesserung und zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) eine Verbesserung erreicht werden. Bezüglich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 trat in den Skalen Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Verstopfung eine klinisch relevante Verbesserung zum frühesten Zeitpunkt (Woche 24) auf. In der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigte sich eine Verbesserung, in der Skala finanzielle Beeinträchtigung wurde keine Veränderung und in der Skala Durchfall eine klinisch relevante Verschlechterung, auch zum finalen Zeitpunkt (Woche 60), beobachtet. Zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) wurde für die Patienten der Studie M14-032 in den Symptomskalen Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit eine klinisch relevante Verbesserung erreicht. Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerz ergab sich keinerlei Veränderung zum Ausgangswert, und für Verstopfung sowie finanzielle Beeinträchtigung wurde eine Verschlechterung beobachtet. Auch erreichten die Patienten in allen Bewertungsbereichen des EORTC QLQ-CLL16 eine Verbesserung zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 24). Diese war in allen Bereichen klinisch relevant. Zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) wurde in den Symptomskalen Fatigue, krankheitsbedingte Symptome und Infektionen eine Verbesserung sowie in den Nebenwirkungen der Behandlung eine Verschlechterung verzeichnet.

Die Ergebnisse der patient-reported Outcomes (PRO) zur Morbidität bestimmt anhand der EQ-5D-VAS, den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -CLL16 sowie ergänzend für die Studie M13-982 durch die MDASI zeigen im zeitlichen Verlauf eine schnelle Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Eine schnelle, durch den Patienten wahrnehmbare positive Auswirkung auf die direkt relevanten Symptome einer Krebserkrankung sowie auf die dadurch hervorgerufenen Beeinträchtigungen des Alltags ist unmittelbar patientenrelevant. So bewirkt das schnelle Ansprechen einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax laut der Ergebnisse aus den PRO-Fragebögen schnelle Symptomlinderungen im Bezug auf Fatigue (Erschöpfungssyndrom), Schmerz, Dyspnoe (Atemnot) und Schlaflosigkeit, so dass der Patient wieder mehr in seinen Lebensalltag zurück finden kann. Besonders hervorzuheben ist dabei die schnelle und konstante Verbesserung der Fatigue in den Skalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16 als besonders wichtiger Faktor zur positiven Einflussnahme auf die Beeinträchtigung des Alltags.

Zusammengefasst lässt sich aufgrund des tiefen, schnellen und andauernden Ansprechens, der langen Symptommfreiheit und wenigen Therapiewechsels sowie der schnellen Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für die Nutzendimension Morbidität **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Lebensqualität

Für die Bewertung der Lebensqualität wurden im Dossier zusammenfassend die PRO aus den Funktionsskalen der EORTC- und EQ-5D-Fragebögen dargestellt, die Aussagen über die Verbesserung oder den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen.

Schnelle und klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

Für die Patienten aus der Studie M13-982 wurde bezüglich des EQ-5D-5L-Gesundheitsindex eine Verbesserung zum frühesten – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen – Erhebungszeitpunkt (Woche 4) und finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 96) erzielt. Zum finalen Zeitpunkt (Woche 96) war diese Verbesserung klinisch relevant (MID = 0,06 Punkte). Des Weiteren wurde in der Studie M13-982 eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes – erhoben durch den EORTC QLQ-C30 – zum frühesten und finalen Erhebungszeitpunkt erreicht. Bezüglich des EORTC QLQ-C30 erzielten die Patienten zu beiden dargestellten Zeitpunkten in den Funktionsskalen Rollenfunktionalität, emotionale Funktionalität und soziale Funktionalität eine klinisch relevante Verbesserung. In der Funktionsskala Körperfunktionalität wurde für die Patienten zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 4) eine Verbesserung und zu Woche 96 eine klinisch relevante Verbesserung verzeichnet, während in der Skala kognitive Funktionalität zu Woche 4 und Woche 96 eine geringe, klinisch nicht relevante Verschlechterung beobachtet werden konnte. Insgesamt erreichten die Patienten in der Studie M13-982 in den beiden Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 – soziale Probleme und zukünftige Gesundheit – zu beiden dargestellten Erhebungszeitpunkten (Woche 4 und Woche 96) eine klinisch relevante Verbesserung.

Für die Patienten in der Studie M14-032 wurde im Gesundheitsindex des EQ-5D-5L ebenfalls zum frühesten – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen – Erhebungszeitpunkt (Woche 24) eine klinisch relevante und zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) eine Verbesserung erzielt. Zudem wurde eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes – erhoben durch den EORTC QLQ-C30 – zu beiden dargestellten Erhebungszeitpunkten (Woche 4 und Woche 96) erreicht. Für die Patienten wurde bezüglich der Funktionsskalen zu beiden dargestellten Erhebungszeitpunkten (Woche 4 und Woche 96) in den Kategorien Rollenfunktionalität, emotionale Funktionalität und soziale Funktionalität eine klinisch relevante Verbesserung verzeichnet. Zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 24) konnte eine klinisch relevante Verbesserung und zum finalen Zeitpunkt (Woche 60) eine Verbesserung der Körperfunktionalität beobachtet werden. Die kognitive Funktionalität verbesserte sich zu Woche 24, während sie sich zu Woche 60 verschlechterte ohne die Relevanzschwelle zu überschreiten. Auch erreichten die Patienten in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 eine Verbesserung zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 24). Diese war in allen Bereichen klinisch relevant. Zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) wurde für diesen Fragebogen in den Funktionsskalen soziale Probleme und zukünftige Gesundheit eine klinische relevante Verbesserung verzeichnet.

Die Ergebnisse der PRO bestimmt anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16 sowie dem EQ-5D-5L Gesundheitsindex zeigen im zeitlichen Verlauf eine schnelle Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Eine schnelle, durch den Patienten wahrnehmbare positive und klinisch relevante Auswirkung auf die Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant. Herausstellen lassen sich dabei die schnelle klinisch relevante und im weiteren Verlauf deutliche Verbesserung der sozialen Funktionalität und Rollenfunktionalität gemäß des EORTC QLQ-C30 in der Studie M13-982. Dies spricht nicht nur für ein verbessertes eigenes Wohlbefinden, sondern auch für einen gesteigerten positiven Einfluss auf das soziale Umfeld. In derselben Studie wird die ebenfalls schnell klinisch relevante und im weiteren Verlauf deutlich verbesserte EORTC QLQ-CLL16-Beurteilung bezüglich sozialer Probleme und der zukünftigen Gesundheit deutlich. Dies bestätigt auch den positiven Einfluss auf die Beurteilung der zukünftigen Situation hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität. Das schnelle, tiefe und andauernde Ansprechen wirkt sich somit auf eine rasch und konstant gesteigerte Lebensqualität in für CLL-Patienten wichtigen Bereichen aus.

Zusammengefasst lässt sich aufgrund der schnellen und teilweise klinisch relevanten Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für die Nutzendimension Lebensqualität **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Verträglichkeit

Es traten im Verlauf der Studien keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu vorhandenen Arzneimitteltherapien der CLL auf einen größeren Schaden einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax schließen ließen.

Es lässt sich für die Nutzendimension Verträglichkeit auf **keinen zusätzlichen Schaden** schließen.

Subgruppen

Ausgehend von deskriptiven Subgruppenanalysen wird nicht davon ausgegangen, dass durch eine Merkmalsausprägung das Ausmaß eines Ergebnisses relevant beeinflusst wird. Mögliche Unterschiede werden als mögliche zufällige Ergebnisse gewertet.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Sowohl erwachsene CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten bzw. erwachsene CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, sind gemäß Indikation für eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax geeignet.

Die Behandlung der CLL ist bis auf die allogene Stammzelltransplantation immer palliativ. Trotz der Optimierung von klassischen antineoplastischen Anti-CLL-Behandlungen und dem Erfolg der seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Therapien – bspw. mit BCRi – gibt es insbesondere bei R/R-CLL- und Höchststrisikopatienten mit zytogenetischen Aberrationen (17p-Deletion oder TP53-Mutation) weiterhin einen hohen Bedarf an hoch und schnell wirksamen Therapien mit lang anhaltendem Therapieerfolg und hoher Verträglichkeit. Das heißt, die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten bleiben vor allem sowohl für solche Patienten begrenzt, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine zielgerichtete Anti-CLL-Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind, als auch für solche, die auf eine oder mehrere vorhergehende Behandlungen nicht angesprochen haben.

Grundlage dafür, dass Venetoclax insbesondere die Versorgungslücke zur Behandlung von Höchststrisiko- und R/R-CLL-Patienten schließen kann, ist der neuartige, auf das antiapoptotische B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) und die Apoptoseinduktion gerichtete Wirkmechanismus: Venetoclax stellt die Apoptosefähigkeit von CLL-Zellen wieder her, wodurch diese malignen Zellen sehr rasch absterben und es dadurch zu einer schnellen Abnahme der Tumorlast kommt. Weiter ist die Wirksamkeit durch eine unmittelbare Apoptoseinduktion unabhängig von mehrstufigen vorgeschalteten Signalweiterleitungsprozessen oder bspw. der Funktionsfähigkeit des TP53. Das heißt, Venetoclax kann seine Wirkung auch bei einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation entfalten und ist aus dem gleichen Grund auch beim Vorliegen weiterer Resistenzen gegenüber anderen Anti-CLL-Behandlungen – z. B. über den B-Zell-Rezeptor-Signalweg (Ibrutinib, Idelalisib) – wirksam.

Für dieses Dossier wurde für Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, mit den Ergebnissen aus der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 die beste verfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung dargelegt. In den dargestellten Studienpopulationen werden zusammengefasst sowohl Höchststrisikopatienten mit 17p-Deletion als auch R/R-CLL-Patienten nach Versagen einer Anti-CLL-Behandlung mit BCRi abgebildet. Für diese Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Es kann anhand der derzeitigen Datenlage eine hohe Wirksamkeit und ausreichende Sicherheit einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax nachgewiesen werden. Dies führte zu den Bestrebungen der EMA und der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA), Venetoclax als neue und verträgliche CLL-Therapie schnell für die betroffenen Patienten mit der genannten Indikation verfügbar zu machen.

Die Daten der beiden Studien zeigen, dass Venetoclax

- ein tiefes und schnelles Ansprechen bewirkt,
- ein andauerndes Ansprechen mit langer Symptommfreiheit und wenigen Therapiewechseln erzielt,
- zu einer schnellen Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik führt und
- eine schnelle und klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität ermöglicht.

Des Weiteren konnten im Verlauf der Studien keine Ereignisse aufgezeichnet werden, die auf einen zusätzlichen Schaden durch Behandlung mit Venetoclax schließen ließen.

Zusammenfassend ist für Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abzuleiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Gemäß VerfO des G-BA, 5. Kapitel, § 3 Nutzen und Zusatznutzen ist der Nutzen eines Arzneimittels als der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich folgender Aspekte definiert:

- der Verlängerung des Überlebens,
- der Verbesserung des Gesundheitszustands,
- der Verkürzung der Krankheitsdauer,
- der Verringerung von Nebenwirkungen oder
- einer Verbesserung der Lebensqualität.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gelten die Vorschriften des 5. Kapitels der VerfO des G-BA, § 12 Anforderungen an das Dossier für Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drugs). Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Ein Vergleich von Venetoclax gegenüber einer ZVT ist gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) demnach nicht erforderlich.

In dem vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, bewertet werden.

Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, erfolgt die Bewertung auf der Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Für die Nutzenbewertung wird damit die beste verfügbare Evidenz in Form von Phase-II-Interventionsstudien herangezogen. Auf Basis der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 wird, beziehungsweise auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens, entsprechend der Anlage II zum 5. Kapitel der Verfo, in Abschnitt 4.4.2 beschrieben.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte sind:

- Gesamtüberleben
- Gesamtansprechrate
- Zeit bis zum ersten Ansprechen
- Ansprechdauer
- komplette Remissionsrate
- partielle Remissionsrate
- minimale Resterkrankungsrate
- ereignisfreies Überleben
- progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung
- Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl
- Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung
- Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums
- visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions Fragebogens

- Symptomskalen der Fragebögen:
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 und CLL16 (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16)
- Funktionsskalen der Fragebögen:
 - EORTC QLQ-C30 und -CLL16
 - EuroQol-5-Dimensions-5-Level
- unerwünschte Ereignisse.

Aus Übersichts- und Transparenzgründen werden die Ergebnisse der Studien in Abschnitt 4.3.2.3 aufgeführt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Die verwendete Strategie zu den durchgeführten systematischen Literatur- und Registersuchen erlaubte sowohl die Identifikation von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) als auch von weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Die identifizierten Studien wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien systematisch selektiert. Diese Kriterien wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps definiert (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschluss	Ausschluss	Begründung
Suche nach RCT / weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a				
1	Studienpopulation	Erwachsene CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. erwachsene CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat (1).	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes

Kriterium		Einschluss	Ausschluss	Begründung
2	Intervention(en)	Therapie mit Venetoclax gemäß Fachinformation (Synonyme: ABT-199, GDC-0199, RG7601, Venclyxto, Venclexta) (1)	andere Interventionen	zu bewertendes Arzneimittel
3	Vergleichstherapie	-	-	Für Venetoclax ist die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) nicht erforderlich.
4	Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
5	Studientyp	konditional ^a	Phase-I-Studien, Review-Artikel, Case-Reports, konditional ^a	gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der VerfO, sowie § 5 Absatz 3 AM-NutzenV zum Nachweis der besten verfügbaren Evidenz
6	Studiendauer	keine Einschränkung	keine Einschränkung	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^b	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

Kriterium	Einschluss	Ausschluss	Begründung
a: Im Rahmen von zwei Suchstrategien fand entweder eine konditionale Selektion auf RCT gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der VerFO (Abschnitt 4.3.1.1) oder eine konditionale Selektion auf weitere Untersuchungen gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV (Abschnitt 4.3.2.3.1) statt.			
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 04.10.2016). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt.

Das Konzept der Literaturrecherche ermöglicht sowohl die Identifikation von RCT gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfo (Abschnitt 4.3.1.1) als auch von weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3.1) mit Venetoclax (Venclyxto, Venclexta, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG7601 oder RG-7601) zum Nachweis der besten verfügbaren Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der relevanten Studien werden in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Auf diese Weise wird die klinisch relevante Beweislage umfassend abgebildet. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A (Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen) dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Studien bezüglich Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (CT-GOV), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PNB) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Zeitpunkt der Recherchen: 06.10.2016).

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Deshalb wurde in den drei erst genannten Registern ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten „Venetoclax“ bzw. „Venclyxto“ oder „Venclexta“ oder der Substanzbezeichnung „ABT-199“ bzw. „ABT199“, „GDC-0199“, „GDC0199“, „RG7601“ oder „RG-7601“ gesucht.

In dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund wurde in den Rubriken „Title“, „Textfelder“, „Active substance“ und „Product name/code“ nach der Intervention mit „Venetoclax“ bzw. „Venclyxto“ oder „Venclexta“ oder der Substanzbezeichnung „ABT-199“ bzw. „ABT199“, „GDC-0199“, „GDC0199“, „RG7601“ oder „RG-7601“ gesucht und die Suchfelder mit „ODER“ verknüpft.

Die Treffer wurden nach Datelexport in MS-Excel (Version 2013) weiterverarbeitet. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B (Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen) dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den jeweiligen Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitte 4.3.1.1.4: Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Abschnitt 4.3.2.3.1.4: Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammengestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien Tabelle 4-2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den jeweiligen Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitte 4.3.1.1.4: Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Abschnitt 4.3.2.3.1.4: Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel) eingeschlossen.

In CT-GOV mussten für den Einschluss von Studien folgende Kriterien in unterschiedlichen Rubriken erfüllt sein: „Study Type“ – Interventional. Zudem musste die Beschreibung in der Rubrik „Condition“ der Indikation CLL entsprechen und die in den Rubriken „Intervention“ und „Brief Title“/„Official Title“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit Venetoclax oder mit einer der Synonyme Venclyxto, Venclexta, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG7601 oder RG-7601 schließen lassen.

Für den Einschluss von Studien aus EU-CTR mussten die Rubriken „Term“ sowie „Medical Condition“ auf die Indikation CLL schließen lassen. Die in der Rubrik „Full Title“ beschriebene Intervention musste auf eine Therapie mit Venetoclax oder mit einer der Synonyme Venclyxto, Venclexta, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG7601 oder RG-7601 hindeuten.

Studien aus ICTRP Search Portal wurden eingeschlossen, wenn in folgenden Rubriken bestimmte Kriterien erfüllt waren: „Study type“ – Interventional. Außerdem musste die Rubrik „Health Condition(s) or Problem(s) studied“ auf die Indikation CLL hindeuten. Abschließend musste die in den Kategorien „Public title“ und „Scientific title“ beschriebene Intervention auf eine Therapie mit Venetoclax oder mit einer der Synonyme Venclxyto, Venclexta, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG7601 oder RG-7601 schließen lassen.

Studien aus Klinische Prüfungen PharmNet.Bund wurden eingeschlossen, wenn Angaben unter „full title of the trial“, „lay person title“ oder „abbreviated title“ auf die Indikation CLL oder eine Teilindikation und die beschriebene Intervention auf eine Therapie mit Venetoclax oder mit einer der Synonyme Venclxyto, Venclexta, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG7601 oder RG-7601 schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss entschieden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene. Zur Einstufung des Verzerrungspotenzials von nicht randomisierten Studien ist grundsätzlich zu beachten, dass eine potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Einzelne Aspekte mit potenziellem Einfluss auf die Aussagekraft der Daten wurden auf Studien- und Endpunktebene bewertet, sofern eine sinnvolle Adressierung möglich war.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern, untersuchenden Personen (Prüfarzt) und dem Studienpersonal ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im statistischen Analyseplan, im Studienprotokoll, im Interim-Studienbericht, in den Analysen – im Gesamten als Studienunterlagen bezeichnet – sowie in Registerberichten und etwaigen Publikationen verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (z. B. in Bezug auf Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik, auch von Interimsanalysen und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu, wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten. Nicht randomisierte Studien wurden nicht zusammenfassend bewertet.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden lassen, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Nicht randomisierte, nicht vergleichende, einarmige Studien gelten aufgrund des Studiendesigns als potenziell verzerrt.

Venetoclax wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen, wodurch der medizinische Zusatznutzen als belegt gilt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Daher wurde die Beleglage für den Zusatznutzen nicht abschließend abgeleitet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Die Informationen der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-B beschrieben. Dabei wurden sowohl die Checkliste als auch die Ausführungen zu den einzelnen Items zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studien herangezogen: Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind im Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Grundlage der Nutzenbewertung bilden die aktuellsten Ergebnisse der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 in Form von Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

Patientencharakteristika

Die Analysepopulationen beider Studien werden anhand der in Tabelle 4-3 gelisteten Patientencharakteristika in diesem Dossier dargestellt.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika und dargestellte statistische Maße

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Demographische Charakteristika der Patienten	
Geschlecht	
männlich	n (%)
weiblich	n (%)
Alter (Jahre)	Mittelwert (STD), Median, Spanne
Altersgruppe	
< 65 Jahre	n (%)
≥ 65 Jahre	n (%)
Abstammung	
kaukasisch	n (%)
dunkelhäutig	n (%)
asiatischer Abstammung	n (%)
amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	n (%)
Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner	n (%)
andere	n (%)
mehrere Abstammungen	n (%)
ohne Angabe	n (%)
Gewicht (kg)	Mittelwert (STD), Median, Spanne
Körpergröße (cm)	Mittelwert (STD), Median, Spanne
erhoben	n
ohne Angabe	n

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Region	
Vereinigte Staaten von Amerika	n (%)
Europäische Union	n (%)
andere	n (%)
Genetischer Status	
17p-Deletion	
positiv	n (%)
negativ	n (%)
fehlend	n (%)
TP53-Mutation	
positiv	n (%)
negativ	n (%)
unbestimmt	n (%)
fehlend	n (%)
TP53-Mutation / 17p-Deletion (Studie M14-032)	
Patienten, die eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufweisen	n (%)
Patienten, die weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufweisen	n (%)
IgV _H -Mutation	
positiv	n (%)
negativ	n (%)
fehlend	n (%)
Krankheitsgeschichte und Ausgangskrankheitsstatus	
Vorhergehende Anti-Krebs-Behandlungen (Anzahl)	Mittelwert (STD), Median, Spanne
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs-Behandlungen	
0	n (%)
1	n (%)
2	n (%)
3	n (%)
4	n (%)
≥ 5	n (%)
Fludarabin-refraktär	
ja	n (%)
nein	n (%)
ohne Angabe	n (%)
Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung	
ja	n (%)
nein	n (%)

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Tumorlast anhand Lymphknotengröße < 5 cm ≥ 5 cm	n (%) n (%)
Gesamtlymphozytenanzahl < $25 \times 10^9/l$ ≥ $25 \times 10^9/l$	n (%) n (%)
Ausgangstatus gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Grad 0 Grad 1 Grad 2	n (%) n (%) n (%)
Laktatdehydrogenase (LDH) Status ≤ 1-fach ULN > 1-fach ULN	n (%) n (%)

Patientenrelevante Endpunkte

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

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und deren Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage • Zeit bis zum ersten Ansprechen • Ansprechdauer • komplette Remissionsrate • partielle Remissionsrate • minimale Resterkrankungsrate • ereignisfreies Überleben • progressionsfreies Überleben • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung • Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl • Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung • Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums • visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D-5L) Fragebogens • Symptomskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 und CLL16 (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16)
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 und -CLL16 ○ EQ-5D-5L
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ○ UE mit gemeinsamen terminologischen Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) Grad 3 oder 4 ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ UE von besonderem Interesse ○ UE, die zum Tod führten

Mortalität

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

Gesamtüberleben

Das OS wurde in den Studien M13-382 und M14-082 als sekundärer Endpunkt in Form einer Überlebenszeitanalyse untersucht.

Validität

Die Validität des Endpunktes „Gesamtüberleben“ ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Operationalisierung

Das OS war in den Studien M13-982 und M14-032 als die Zeit in Tagen von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

Patientenrelevanz

Die Gesamtüberlebenszeit gilt – entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV – als harter und patientenrelevanter Endpunkt (2).

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

- Gesamtansprechrage (overall response rate, ORR)
- Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response, TTR)
- Ansprechdauer (duration of response, DOR)
- komplette Remissionsrate (complete remission rate, CRR)
- partielle Remissionsrate (partial remission rate, PRR)
- minimale Resterkrankungsrate (minimal residual disease rate, MRD-Rate)
- ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS)
- progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)
- Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (time to progression, TTP)
- Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count, ALC; time to 50 % reduction of ALC, TTRALC)
- Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment, TTNT)
- Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums (M. D. Anderson Symptom Inventory, MDASI)
- visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D) Fragebogens

sowie die

- Symptomskalen der Fragebögen:
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronic Lymphatic Leukemia Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-CLL16).

Gesamtansprechrates und Endpunkte zum Ansprechen gemäß NCI-WG Kriterien

Die ORR und die weiteren Endpunkte zum Ansprechen gemäß international anerkannter Kriterien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute (National Cancer Institute - Working Group, NCI-WG) (TTR, DOR, CRR, PRR, Tabelle 4-5) ermöglichen Aussagen über das Erreichen einer möglichst guten und andauernden Remission sowie zur Geschwindigkeit, mit der diese erreicht wird, und weiter zur Dauer einer krankheitsfreien Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit. Die ORR war der primäre Endpunkt in den Studien M13-982 und M14-032. Die TTR war für die Studie M13-982 präspezifiziert und wurde für die Studie M14-032 anhand erhobener Daten nachberechnet. Die DOR, die CRR sowie die PRR waren in beiden Studien präspezifiziert.

Validität

Die Endpunkterhebungen zur ORR, TTR, DOR, CRR und PRR beruhen auf klinischen und radiologischen Daten, welche mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien der NCI-WG objektiv ausgewertet werden (Tabelle 4-5) (3). Dadurch ist eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten studienübergreifend gegeben.

Operationalisierung

In die Bewertung des Ansprechens im Rahmen der Endpunkte „Gesamtansprechrates“, „Zeit bis zum ersten Ansprechen“, „Ansprechdauer“, „komplette Remissionsrate“ und „partielle Remissionsrate“ gemäß NCI-WG fließen Daten zur kompletten Remission (complete remission, CR), kompletten Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow recovery, CRi), nodulären partiellen Remission (nPR) und partiellen Remission (PR) sowie fortschreitenden Erkrankung (progressive disease, PD) ein (Tabelle 4-5):

Die ORR war als prozentualer Anteil der Patienten mit einem Ansprechen auf die Therapie definiert. Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine CR, CRi, nPR oder eine bestätigte PR erreichten.

Die TTR war in der Studie M13-982 als die Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR, CRi, nPR oder PR) definiert. Patienten, die nie ein Ansprechen zeigten, gingen nicht in die TTR-Auswertung ein. In der Studie M14-032 wurden die nötigen Daten erhoben, um eine kongruente Analyse zur TTR in Form einer Nachberechnung durchzuführen.

Die DOR war als die Anzahl an Tagen vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR, CRi, nPR, PR) bis zum Datum der frühesten Feststellung einer PD oder des Todes definiert. Patienten, die nie ein Ansprechen zeigten, gingen nicht in die DOR-Auswertung ein. Bei Patienten, die noch vor einer nachfolgend festgestellten CR, CRi oder nPR eine PR zeigten, wurde die DOR ausgehend vom Datum einer erstmalig auftretenden PR berechnet. Falls Patienten dauerhaft ansprachen, wurde zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert.

Die CRR bzw. PRR waren als prozentualer Anteil der Patienten mit einer CR oder CRi bzw. nPR oder PR definiert. Für die Feststellung einer CR war dabei unter anderem auch das Abklingen krankheitsbedingter Symptome gefordert (4). Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verstanden, die bis zum Datenschnitt keine CR oder CRi bzw. keine nPR oder PR erreichten.

Tabelle 4-5: Modifizierte Response-Kriterien gemäß der NCI-WG-Richtlinien

Response-Kriterium	Definition
komplette Remission (complete remission, CR)	folgende Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> keine signifikante Lymphadenopathie (> 15 mm), keine Hepatosplenomegalie, keine konstitutionellen Symptome, neutrophile Granulozytenanzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$, Thrombozytenanzahl $\geq 100 \times 10^9/l$, Hb (Hämoglobin-Konzentration) ≥ 110 g/l, ALC $\leq 4 \times 10^9/l$ und normal-zelluläres Knochenmark.
komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow recovery, CRi)	Kriterien analog zur CR und ergänzend müssen vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> persistierende Anämie, Thrombozytopenie, oder Neutropenie.
noduläre partielle Remission (nPR)	Kriterien wie CR, ergänzend sind im Knochenmark noch noduläre Strukturen aus Zellen des CLL-Phänotyps nachweisbar
partielle Remission (PR)	mindestens zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 50 % Reduktion der ALC bezogen auf den Ausgangswert, ≥ 50 % Rückgang der Lymphadenopathie, ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz bezogen auf den Ausgangswert, keine Krankheits- oder konstitutionellen Symptome und, mindestens eins der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> neutrophile Granulozytenanzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oder ≥ 50 % Verbesserung zum Ausgangswert Thrombozytenanzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ oder ≥ 50 % Verbesserung zum Ausgangswert Hb ≥ 110 g/l oder ≥ 50 % Verbesserung zum Ausgangswert unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion
fortschreitende Erkrankung (progressive disease, PD)	<ul style="list-style-type: none"> Auftreten neuer Läsionen, wie vergrößerte Lymphknoten (> 15 mm), Splenomegalie, Hepatomegalie oder andere Organinfiltrate weitere oder neuerliche Vergrößerung von Leber oder Milz ≥ 50 % Erhöhung der ALC im Vergleich zum besten Ansprechen während der Studie und mindestens > 5.000 B-Lymphozyten/μl Transformation zu aggressiverer Krankheitsform (z. B. Richter Syndrom) Auftreten von Zytopenien, die auf CLL zurückzuführen sind
stabile Erkrankung (stable disease, SD)	keine CR oder PR oder keine PD
Quellen: Bericht zum internationalen Workshop zu CLL und den NCI-WG-Richtlinien (3) und Studienunterlagen M13-982 und M14-032 (5-10).	

Patientenrelevanz

Das in der ORR zusammengefasste Auftreten von CR, CRi, nPR und PR beschreibt den direkten Behandlungseffekt auf den Tumor (11-14). Da eine Heilung der CLL durch eine konventionelle Therapie derzeit als ausgeschlossen angesehen werden kann, ist eine an der ORR gemessene effektive Behandlung des Lymphoms gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) das Ziel einer Anti-CLL-Behandlung (15). Das durch die ORR zusammengefasste Erreichen einer möglichst guten Remission ist unmittelbar patientenrelevant, da eine Remission von möglichst hoher Qualität eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht (13, 16, 17).

Eine Verkürzung der TTR – d. h. des Zeitraumes bis zu dem Punkt, an dem eine effektive Behandlung des Lymphoms messbar wird und die Remission beginnt – ist von Bedeutung für Patienten, da ab diesem Zeitpunkt mit einer Reduktion der Krankheitssymptome zu rechnen ist. Eine kurze TTR ist patientenrelevant, da eine schnelle Abnahme der Tumormasse eine Anpassung der malignen Zellen an den Selektionsdruck unter Therapie und so die Entstehung von aggressiveren Subklonen vermindern kann (18). Des Weiteren beeinflusst im klinischen Umfeld die frühzeitige Feststellung eines Ansprechens die Aussagen zur Prognose und Entscheidungen zur Notwendigkeit nachfolgender aggressiverer Therapielinien, welche meist Einschränkungen der Lebensqualität verursachen und/oder schlechter verträglich sind (3, 17).

Eine Verlängerung der DOR, in der ein Tumor effektiv kontrolliert ist und die Erkrankung nicht fortschreitet, ist von Bedeutung für Patienten, da in dieser Zeit nur geringe oder keine Krankheitssymptome zu erwarten sind. Außerdem verringert eine längere DOR die Notwendigkeit neuer Therapien. Die DOR ist zu denjenigen Endpunkten zu zählen, welche anstelle des OS zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Patientenrelevanz antineoplastischer Wirkstoffe herangezogen werden kann (4, 14, 17, 19).

Das in der CRR zusammengefasste Auftreten von CR oder CRi, bzw. das in der PRR abgebildete Auftreten von PR und nPR, beschreibt – wie zur ORR oben ausgeführt – den direkten Behandlungseffekt auf den Tumor (11-13). Die Patientenrelevanz der CRR wurde in zurückliegenden Nutzenbewertungen im Anwendungsbereich Leukämie vom G-BA bestätigt (20, 21).

Minimale Resterkrankungsrate

Die MRD-Rate war ein präspezifizierter Endpunkt in den Studien M13-982 und M14-032 und ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst guten Remission.

Validität

Die Feststellung des MRD-Status beruht auf einer sehr empfindlichen Diagnostik, welche standardisiert und nach international anerkannten Kriterien der europäischen Initiative zu CLL (European Initiative on CLL, ERIC) in zentralen Laboratorien durchgeführt wurde (22, 23). Die Unterscheidung in MRD-positive oder MRD-negative Patienten unterliegt dabei keiner subjektiven Interpretation und ist Grundlage für studienübergreifend vergleichbare Messungen von Behandlungseffekten. Daten zur MRD können – im Gegensatz zum PFS oder OS – schon kurz nach der Behandlung erhoben werden (24). Aus diesem Grund wurde die Rate MRD-negativer Patienten als Endpunkt zur Darstellung des klinischen Nutzen einer Anti-Krebsbehandlung von der europäischen Zulassungsbehörde EMA in die Richtlinie zur Evaluierung von Krebstherapien aufgenommen (25). Weiter wurde die Validität des Endpunktes MRD-Rate vom G-BA bestätigt (26).

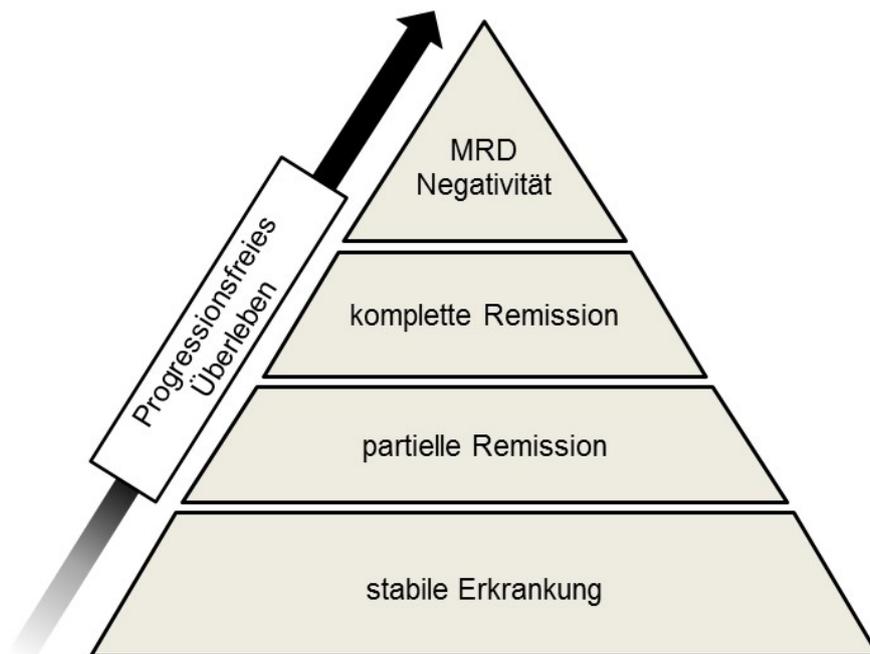


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben als Ziel einer CLL-Behandlung nach Hallek et al.
Quelle: Hallek et al. (2008) (3)

Operationalisierung

Im Rahmen der Diagnostik zur MRD-Rate können MRD-positive und MRD-negative Patienten unterschieden werden. Ein Patient ist gemäß der ERIC-Kriterien MRD-negativ, wenn weniger als ein CLL-Klon in 10.000 normalen Leukozyten nachgewiesen werden kann ($< 1/10.000$) (22, 23). Die MRD-Rate war in den Studien M13-982 und M14-032 als prozentualer Anteil der Patienten definiert, für die eine MRD-Negativität bestimmt wurde.

Patientenrelevanz

Die MRD-Negativität konnte in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker, der mit einem längeren PFS und OS korrelierte, identifiziert werden (27-30). Daher gilt das Erreichen einer MRD-negativen CR als ideales Ziel einer Anti-CLL-Behandlung (31). Der durch die MRD-Analyse mögliche Nachweis eines tiefen Therapieansprechens auf zellulärer Ebene ist damit eine Weiterentwicklung in der Evaluierung einer Anti-CLL-Behandlung (Abbildung 1) (3). In verschiedenen Studien, unter anderem mit Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, konnte gezeigt werden, dass MRD-negative Patienten ein signifikant längeres OS bzw. PFS aufwiesen als MRD-positive Patienten (29, 32-37). Das Erreichen einer MRD-Negativität wird auch vom G-BA als wichtiger Prognosefaktor bei lymphatischen Krebserkrankungen gesehen (26).

Ereignisfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung

Das EFS, das PFS und die TTP ermöglichen Aussagen über das Erreichen einer möglichst langen krankheitsfreien Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit. Das EFS war ein sekundärer Endpunkt in der Studie M13-982 und wurde für die Studie M14-032 anhand erhobener Daten nachberechnet. Das PFS und die TTP waren sekundäre, präspezifizierte Endpunkte in beiden Studien.

Validität

Die Endpunkterhebungen zum EFS, PFS und zur TTP beruhen auf klinischen und radiologischen Daten, welche mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien der NCI-WG objektiv ausgewertet werden. Weitere Daten zum Überleben sind frei von subjektiven Einschätzungen. Dadurch ist eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten studienübergreifend gegeben.

Operationalisierung

Das EFS war in der Studie M13-982 als die Dauer in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der frühesten Feststellung einer PD (Tabelle 4-5), des Todes oder des Wechsels zu einer neuen Antileukämiebehandlung definiert. Patienten, bei denen diese Ereignisse nicht eintraten, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Ebenso wurden Patienten ohne jegliche Bestimmung des Krankheitsstatus nach der Baseline-Visite zum Datum des ersten Tages nach der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert. In der Studie M14-032 wurden die nötigen Daten erhoben, um eine kongruente Analyse zum EFS in Form einer Nachberechnung durchzuführen.

Das PFS war als die Dauer in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der frühesten Feststellung einer PD oder des Todes definiert. Patienten, bei denen diese Ereignisse nicht eintraten, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne jegliche Bestimmung des Krankheitsstatus nach der Baseline-Visite wurden zum Datum des ersten Tages nach der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert.

Die TTP war als die Dauer in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der frühesten Feststellung einer PD definiert. Patienten, bei denen keine PD eintrat, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne jegliche Bestimmung des Krankheitsstatus nach der Baseline-Visite wurden zum Datum des ersten Tages nach der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert.

Patientenrelevanz

Der Zeitraum, in dem ein Tumor effektiv behandelt wird und daher keine fortschreitende Erkrankung bestimm- oder wahrnehmbar ist, der Patient überlebt und kein Wechsel zu anderen Anti-CLL-Behandlungen stattfindet, ist von Bedeutung für Patienten. In dieser Zeit ist mit einer Reduktion der Krankheitssymptome zu rechnen, und es besteht – im besten Fall – keine Notwendigkeit für einen Therapiewechsel (4). Für Krebspatienten ist das EFS ein angestrebtes Ziel einer palliativen Therapie (17). Aus diesem Grund schlägt die FDA bei Indikationen mit verlängertem Überleben das EFS als wichtigen Endpunkt vor, unter anderem auch, weil in diesem Kontext das Gesamtüberleben als Endpunkt unpraktisch erscheint. Die FDA bestätigt dabei mindestens eine unterstützende Funktion des Endpunktes EFS für die Bewertung des medizinischen Nutzens onkologischer Therapien, da mithilfe dieses Endpunktes direkte Aussagen zum aktuellen Gesundheitszustand des Patienten getroffen werden können (14). Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen dem PFS und der TTP und dem patientenrelevanten Endpunkt OS, was die Patientenrelevanz dieser Endpunkte unterstreicht (38). Im Rahmen einer palliativen und seriellen CLL-Behandlung ist das OS dagegen aufgrund der erschwerten Zuordnung zu einer spezifischen Therapie in der Regel nicht der einzige zuverlässige Endpunkt, so dass klinische Endpunkte wie das EFS, das PFS und die TTP zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden (4, 11, 14, 17, 39). Gemäß der EMA ist das PFS Indikator für die Tumorwachstumsrate und dadurch ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt (11).

Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlmphozytenanzahl

Der Endpunkt „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlmphozytenanzahl“ (TTRALC) war ein sekundärer Endpunkt in der Studie M13-982 und ermöglicht Aussagen über die Geschwindigkeit der Tumorverminderung. In der Studie M14-032 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Validität

Die Endpunkterhebung der Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC beruht auf klinischen Daten, welche mithilfe standardisierter Methoden und daher objektiv ausgewertet werden können. Dadurch ist eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten studienübergreifend gegeben.

Operationalisierung

Die Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC war definiert als die Dauer in Stunden vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum, an dem die ALC auf die Hälfte des Ausgangswerts reduziert wurde.

Patientenrelevanz

Eine 50 %ige Reduktion der ALC ist ein Kriterium für eine partielle Remission, daher ist die Zeit bis zum Erreichen dieses Kriteriums unmittelbar patientenrelevant.

Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten

Der Endpunkt „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“, ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst guten und andauernden Remission und war ein sekundärer Endpunkt in der Studie M13-982. In der Studie M14-032 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Validität

Für eine Stammzelltransplantation ist ein gutes bis sehr gutes Ansprechen auf die vorherige Therapie nötig. Die Einschätzung zum Ansprechen (CR, CRi, nPR und PR) beruht auf klinischen und radiologischen Daten, welche mittels standardisierter und international anerkannter Kriterien der NCI-WG und damit objektiv ausgewertet werden können. Die finale Entscheidung, ob ein Wechsel zur Stammzelltransplantation stattfindet, liegt bei den Patienten und ist damit von dessen Präferenzen abhängig. Die Validität dieses Endpunktes ist durch die potenziell subjektiv getroffene Entscheidung zum Wechsel zur Stammzelltransplantation geschwächt.

Operationalisierung

Der Anteil der Patienten, der zur Stammzelltransplantation wechselte, war in der Studie M13-982 als prozentualer Anteil der Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten, definiert.

Patientenrelevanz

Die Studienpopulationen der Studien M13-982 und M14-032 beinhaltet Hochstrisiko-CLL-Patienten sowie R/R-CLL Patienten. Eine palliative Therapie stellt für diese Gruppe oft nur eine Option mit weiterhin schlechter Prognose dar. Für diese Patienten ist daher eine allogene Stammzelltransplantation eine etablierte und kurative Therapieoption. Der Anteil der Patienten, die aufgrund einer möglichst stabilen Remission zu einer allogenen Stammzelltransplantation wechseln können, ist insbesondere für diese Patienten relevant, da hiermit eine konkrete Heilungsaussicht verbunden ist. Bezogen auf Gesundheitszustand und Überleben bei sonst palliativer Therapie ist der Anteil der Patienten, der zur Stammzelltransplantation wechselte, daher ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt bei Patienten mit Leukämien und schlechter Prognose (33, 40, 41). Diese Relevanz wurde vom G-BA in den Nutzenbewertungen von Brentuximab und Blinatumomab berücksichtigt (20, 26).

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Die TTNT ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst langen krankheitsfreien Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit und war ein präspezifizierter Endpunkt in den Studien M13-982 und M14-032.

Validität

Die Entscheidung über einen Wechsel der Anti-CLL-Behandlung liegt bei den jeweiligen Patienten bzw. deren Ärzten. Die Validität des Endpunktes TTNT ist durch die potenziell subjektiv getroffene Entscheidung zu einem Therapiewechsel geschwächt.

Operationalisierung

Die TTNT war als die Dauer in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum einer neuen, nicht dem Studienprotokoll entsprechenden Einnahme einer Anti-CLL-Medikation oder bis zum Datum des Todes definiert. Patienten, die keine nächste Anti-CLL-Behandlung erhielten, wurden zum letzten Datum zensuriert, zu dem bekannt war, dass eine dem Studienprotokoll entsprechende Behandlung abgebrochen wurde um auf eine andere Anti-CLL-Behandlung zu wechseln.

Patientenrelevanz

Durch die Beschreibung des Zeitraums, in dem ein Lymphom effektiv mit Venetoclax behandelt wird, ist die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für Patienten von Bedeutung.

Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums

Die MDASI ermöglicht Aussagen über Krankheitsfreiheit und Behandlungsbedürftigkeit und war ein präspezifizierter Endpunkt in der Studie M13-982. In der Studie M14-032 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Validität

Die MDASI ist zur psychometrischen Erfassung von PRO anhand von Symptomlisten in verschiedenen Krebsindikationen und für die Anwendung in Deutschland validiert (42-44).

Operationalisierung

Die MDASI war in der Studie M13-982 als fragebogengestützte Datensammlung von PRO definiert. Mithilfe eines Fragebogens wurden Auswirkungen auf 13 Symptomkategorien und sechs durch Symptome beeinflussbare Lebensbereiche beurteilt. Die MDASI wurde zu mehreren Zeitpunkten dokumentiert und als Verlaufsbeobachtung ausgewertet.

Eine Symptomverbesserung wird für die MDASI durch eine negative Veränderung im Wert angezeigt. Dabei wird eine Veränderung um mindestens 0,98 als kleinster relevanter Unterschied (minimum important difference, MID) betrachtet (45).

Patientenrelevanz

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

Visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens und Symptomskalen der EORTC QLQ

Die visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D) und die Symptomskalen der Fragebögen zur Lebensqualität (quality of life questionnaire, QLQ) der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) erfassen PRO und waren präspezifizierte Endpunkte in den Studien M13-982 und M14-032. Die EQ-5D-VAS sowie die Symptomskalen der EORTC QLQ operationalisieren dabei die Morbidität, weitere Skalen der Fragebögen bilden die Nutzendimension Lebensqualität ab. Validität, Operationalisierung und Patientenrelevanz dieser Fragebögen werden zusammengefasst unter Lebensqualität beschrieben. Die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS und zu den Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.15 bzw. Abschnitt 4.3.2.3.3.1.17 berichtet. In Abschnitt 4.3.2.3.3.1.16 werden alle Ergebnisse – zu Symptomskalen und Funktionsskalen – zusammenfassend dargestellt.

Lebensqualität

Unter der Nutzendimension Lebensqualität werden Angaben aus den Fragebögen

- EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16
- EQ-5D-5L

dargestellt.

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL16 und EQ-5D

Die Skalen der Lebensqualitätsfragebögen EORTC QLQ-C30 und -CLL16 sowie EQ-5D-5L und -VAS ermöglichen Aussagen über die Verbesserung oder den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und waren präspezifizierte Endpunkte in den Studien M13-982 und M14-032.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist für onkologische Studien validiert (46, 47). Der EORTC QLQ-C30 ist der am häufigsten verwendete Lebensqualitätsfragebogen in onkologischen Studien und wurde zur Erfassung der Lebensqualität in weiteren großen CLL-Studien verwendet (48). Für die Indikation CLL wurde zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität der spezifische Fragenkatalog CLL16 entwickelt (49, 50). Der EQ-5D-5L und die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol (EQ) entwickelt und stellen weit verbreitete und valide Instrumente zur Messung der Lebensqualität aus Patientensicht dar (51, 52). Die Nutzwerte, die sich aus dem EQ-5D ableiten sind für die deutsche Bevölkerung validiert (53). Die genannten Fragebögen wurden und werden in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit CLL eingesetzt (54-56).

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 und –CLL16 sowie der EQ-5D waren als fragebogengestützte PRO-Datensammlungen definiert. Mithilfe des EORTC QLQ-C30 wurden der allgemeine Gesundheitszustand, die allgemeine Lebensqualität sowie fünf Funktionsskalen und neun Symptomkategorien beurteilt. Mithilfe der 16 Bestandteile des EORTC QLQ-CLL16 wurden sechs krankheitsspezifische Bewertungsbereiche (Funktionsskalen) beurteilt. Die jeweils auf einer vierstufigen Skala zu mehreren Zeitpunkten dokumentierten Beurteilungen wurden in einer Gesamtbewertung von null bis 100 transformiert und als Verlaufsbeobachtung ausgewertet. Durch den EQ-5D-5L wurden fünf Dimensionen (5D) auf einer fünfstufigen Skala (five level, 5L) beurteilt und zu einem Gesundheitsindex verrechnet. Die Gesamtgesundheit eines Patienten wurde auf einer visuellen Analogskala (VAS) beurteilt. Der EQ-5D wurde zu mehreren im Studienprotokoll definierten Zeitpunkten erhoben und als Verlaufsbeobachtung ausgewertet.

Ein höherer Punktwert entspricht für den EORTC QLQ-C30 einer Verbesserung in der allgemeinen Lebensqualität sowie den Funktionsskalen und einer Verschlechterung in den Symptomskalen. Im Allgemeinen werden Veränderungen um fünf bis zehn Punkte als für den Patienten relevant betrachtet. Für die MID wurde eine Wertänderung von fünf Punkten als relevant angesehen (57, 58). Für den EORTC QLQ-CLL16 entspricht eine negative Veränderung zum Ausgangswert einer Verbesserung. Im Allgemeinen werden Veränderungen um fünf bis zehn Punkte als für den Patienten relevant betrachtet. Für die MID wurde eine Wertveränderung von fünf Punkten als relevant angesehen (57, 58). Für den EQ-5D-5L sowie für die VAS des EQ-5D ist eine Verbesserung durch eine positive Veränderung zum Ausgangswert gekennzeichnet. Die MID wurde für den EQ-5D-5L mit einer Veränderung von 0,06 Punkten und von 7,0 Punkten für die EQ-5D-VAS festgelegt (59, 60).

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung der Lebensqualität – gemessen anhand der Angaben der EORTC QLQ-Fragebögen sowie des EQ-5D – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (61).

Verträglichkeit

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

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse

Die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und Verträglichkeit einer Anti-CLL-Behandlung und wurden standardmäßig und gemäß der GCP in den Studien M13-982 und M14-032 erhoben.

Validität

Die verwendete Aufschlüsselung der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse wurde in bereits abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Indikationsgebiet der CLL vom G-BA und IQWiG anerkannt (62-64).

Operationalisierung

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (UE) waren als UE definiert, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Zur Darstellung der Verträglichkeit wurde die Gesamtzahl der UE dokumentiert. Außerdem wurde nach schwerwiegenden UE (SUE), UE mit Grad 3 oder 4 gemäß der gemeinsamen terminologischen Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events, CTCAE), UE, die zum Therapieabbruch führten, UE von besonderem Interesse und UE, die zum Tod führten, aufgeschlüsselt. Ergänzend wurden die Ergebnisse zu UE mit einem CTCAE Grad 3 oder 4, die in $\geq 5\%$ der Patienten auftraten, sowie die SUE, die in $\geq 2\%$ der Patienten auftraten, dargestellt.

Patientenrelevanz

Das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse ist per Definition patientenrelevant (65).

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Endpunkte erfolgt in den Studien M13-982 und M14-032 gemäß statistischem Analyseplan (SAP) und Studienprotokoll auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (all treated subjects, alle behandelten Patienten). Herangezogen werden dazu die aktuellsten Daten in Form von Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. Diese Daten wurden im Rahmen der Zulassung (Tag 180 Response) bei der EMA eingereicht. Aufgrund der nicht vergleichenden Eigenschaft beider Studien ist durch die post hoc Analysen zum Datenschnitt kein Einfluss auf die Auswertung der Endpunkte durch multiples Testen zu erwarten.

Folgende Auswertungen werden im Ergebnisteil dieses Dossiers dargestellt:

Dichotome Endpunkte

Die Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte fasst die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen ist (N), sowie die Anzahl (n) und den Anteil (%) der Studienteilnehmer mit einem Ereignis tabellarisch zusammen.

Verlaufsbeobachtungen

Für diese Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (STD) zu Studienbeginn und zu jedem darzustellenden Zeitpunkt, sowie die Mittelwertsdifferenz (MWD) mit 95 % KI und STD zur Veränderung von Studienbeginn bis zu jedem betrachteten Zeitpunkt dargestellt. Um die Berechnung der MWD zu jedem Zeitpunkt transparenter zu machen, werden zu jedem darzustellenden Zeitpunkt auch die Werte zu Studienbeginn derjenigen Patienten dargestellt, die in die Berechnung der MWD eingeschlossen wurden. Ergänzend werden aus der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer zu Studienbeginn und zu jedem dargestellten Zeitpunkt die Rücklaufquote (%) bezogen auf alle behandelten Patienten und die Rücklaufquote (%) bezogen auf die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten (patients at risk) berechnet und gegenübergestellt. Die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten werden dazu aus den Daten zum Gesamtüberleben extrahiert.

Time to Event-Endpunkte

Für diese Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der unter Beobachtung stehenden Patienten (patients at risk), die Anzahl und der Anteil Studienteilnehmer mit einem Ereignis, sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive erstem und drittem Quartil angegeben. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven und Kaplan-Meier-Schätzer dargestellt. Die TTR und Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC werden deskriptiv dargestellt (MW der Dauer mit STD und KI, Median der Dauer mit Spanne).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁴ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials*. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Für eine Bewertung auf Basis der Studien M13-982 und M14-032 ist aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen keine Meta-Analyse durchführbar.

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.

Der Endpunkt „Gesamtansprechrates“ sowie weitere Endpunkte zum Ansprechen basierend auf den NCI-WG-Kriterien wurden in der pivotalen Studie M13-982 für einen Teil (Hauptkohorte: n = 107) der Gesamtanalysepopulation sowohl durch die Prüferärzte als auch durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (independent reviewing committee, IRC) erhoben. Eine IRC-Datenerhebung für alle behandelten Patienten (N = 158) der pivotalen Studie M13-982 war gemäß statistischem Analyseplan und Studienprotokoll nicht a priori geplant (5, 66). In der supportiven Studie M14-032 wurden für alle behandelten Patienten der Endpunkt „Gesamtansprechrates“ und die weiteren Endpunkte zum Ansprechen sowohl durch die Prüferärzte als auch durch ein IRC erhoben (6, 67).

Als Sensitivitätsanalyse werden Ergebnisse aus den IRC-Bewertungen denen aus der Dokumentation durch die Prüferärzte gegenübergestellt. Dieser Vergleich ermöglicht Rückschlüsse auf die Robustheit der dann im weiteren Dossier zur Bewertung herangezogenen Ergebnisse auf Basis einer Auswertung durch die Prüferärzte. Diese Sensitivitätsanalyse wurde für die Endpunkte

- Gesamtansprechrates (ORR),
- komplette Remissionstrates (CRR)
- und partielle Remissionsrates (PRR)

durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Gemäß Verfahrensordnung sollen zum Nachweis eines konstanten Therapieeffektes über Subgruppen hinweg neben a priori geplanten Subgruppenanalysen auch potenzielle Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests mindestens unter Berücksichtigung der Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium, sowie Zentrums- und Ländereffekte untersucht werden.

Subgruppenanalysen in den Studien M13-982 und M14-032

Da es sich bei den vorliegenden Studien um nicht vergleichende Studien handelt und kein Vergleich zu einem aktiven Komparator vorhanden ist, wurden keine Interaktions- und Homogenitätstest durchgeführt. Die Darstellung der in diesem Dossier gezeigten Subgruppen erfolgte rein deskriptiv. Auf Basis der Subgruppenergebnisse können aufgrund des fehlenden Vergleichsarms keine Aussagen hinsichtlich der Frage nach der Modifikation eines Behandlungseffektes durch potenziell prognostische Faktoren gemacht werden. Deshalb haben diese Ergebnisse auch keinen Einfluss auf den Zusatznutzen.

Es wurden die im statistischen Analyseplan der Studie M13-982 für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ präspezifizierten, deskriptiven Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studien M13-982 und M14-032 post hoc durchgeführt und tabellarisch als Teil der Analysen im Modul 5 abgelegt (8). Ausgewählte Subgruppenanalysen wurden im Ergebnisteil (Abschnitt 4.3.2.3.3.2) deskriptiv dargestellt, welches im Folgenden näher erläutert wird.

Für die Studie M14-032 waren im statistischen Analyseplan und Studienprotokoll für keinen Endpunkt Subgruppenanalysen präspezifiziert (6, 67). Für die Studie M14-032 wurden jedoch anhand erhobener Daten soweit möglich und sinnvoll Analysen analog zu den Analysen der Studie M13-982 durchgeführt und ebenfalls in Modul 5 abgelegt (10). Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im statistischen Analyseplan der Studie M13-982 gewählt (66).

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)
- Anzahl vorhergehender Anti-Krebs-Behandlungen (1, 2, 3, 4, ≥ 5)
- Laktatdehydrogenase-(LDH)-Status (≤ 1-fach ULN, > 1-fach ULN)
- Ausgangsstatus gemäß ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0, ≥ 1 Grad)
- Fludarabin-refraktär (ja, nein)
- IgV_H-Mutation (positiv, negativ)
- TP53-Mutation (positiv, negativ)
- Tumorlast anhand Lymphknotengröße (< 5 cm, ≥ 5 cm)
- ALC (< 25 × 10⁹/l, ≥ 25 × 10⁹/l)

Zusätzlich wurden nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen zu Effekten durch

- Region (Vereinigte Staaten von Amerika (USA), Europa, andere)

für die Studie M13-982 durchgeführt. In der Studie M14-032 stammten alle Patienten aus den USA.

Die Analyse zum Subgruppenmerkmal

- Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung (ja, nein)

wurde nur für die Studie M13-982 post hoc durchgeführt, da eben dieses Versagen ein Einschlusskriterium für die Studie M14-032 darstellte.

Es wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse post hoc zum Subgruppenmerkmal

- TP53-Mutation / 17p-Deletion (Patienten, die eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufweisen, Patienten, die weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufweisen)

für die Studie M14-032 durchgeführt.

Für die Endpunkte

- Gesamtansprechrates (ORR)
- Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR)
- ereignisfreies Überleben (EFS)
- progressionsfreies Überleben (PFS)

wurden diese Analysen außerdem im Ergebnisteil (Abschnitt 4.3.2.3.3.2) deskriptiv dargestellt.

Subgruppenanalysen zu Effekten durch

- Zentrum
- Abstammung (kaukasisch, dunkelhäutig, andere)
- Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)
- Tumorlast anhand Lymphknotengröße (< 10 cm, ≥ 10 cm)
- ALC (< $100 \times 10^9/l$, ≥ $100 \times 10^9/l$)
- Gentest-Labor (17p) (Neogenomics, Histogenex, SA Pathology)
- Krankheitsstadien zu Studienbeginn (Rai (0, 1, 2, 3, 4) bzw. Binet (A, B, C))

wurden entweder medizinisch begründet nicht durchgeführt oder für die obengenannten Endpunkte (ORR, TTR, EFS, PFS) nicht im Ergebnisteil des Dossiers dargestellt:

Zentrumseffekte wurden aufgrund einer geringen Gesamtfallzahl und gleichzeitig großen Streuung der teilnehmenden Patienten über zahlreiche Zentren nicht durchgeführt. Da die Gesamt-CLL-Patientenpopulation sowie die Populationen der Studien M13-982 und M14-032 (97,4 % bzw. 92,2 %) größtenteils aus Patienten kaukasischer Abstammung bestehen, werden die Analysen zum Einfluss der Abstammung nicht im Ergebnisteil dargestellt, wurden aber vollständig in Modul 5 abgelegt. Die Analyse der Effekte aufgrund der Zugehörigkeit zur Altersgruppe der unter oder über 75-Jährigen war nicht präspezifiziert, wurde jedoch für den Interim-Studienbericht der Studie M13-982 analysiert. Aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz des Trennpunktes (< 75 , ≥ 75 Jahre) – bspw. für Entscheidungen gemäß der gültigen Leitlinien – werden diese Analysen nicht im Ergebnisteil dargestellt, wurden aber vollständig in Modul 5 abgelegt. Gleiches gilt für die präspezifizierte Darstellung der Tumorlast anhand Lymphknotengröße mit einem Trennpunkt bei zehn Zentimetern (< 10 cm, ≥ 10 cm) sowie Analysen zum Einfluss des ALC-Ausgangswertes mit einem zusätzlichen Trennpunkt ($< 100 \times 10^9/l$, $\geq 100 \times 10^9/l$). Subgruppenanalysen zum Labor, welches die 17p-Deletions-Testung durchführte (Neogenomics, Histogenex, SA Pathology), wurden nicht für die Studie M14-032 nachberechnet und werden nicht für die Studie M13-982 im Ergebnisteil des Dossiers dargestellt, da kein Effekt auf Wirksamkeit, Lebensqualität oder Nebenwirkungen zu erwarten ist. Die Einordnungen in Krankheitsstadien zu Studienbeginn (Rai (0, 1, 2, 3, 4) bzw. Binet (A, B, C)) entschieden über die Therapiebedürftigkeit zu Beginn der Behandlung, beeinflussen die weiteren Therapieentscheidungen aber nicht, weshalb Subgruppenanalysen dazu nicht im Ergebnisteil dargestellt werden. Die Analysen zum Gentest-Labor (17p) (Neogenomics, Histogenex, SA Pathology), sowie der Krankheitsstadien zu Studienbeginn (Rai (0, 1, 2, 3, 4) bzw. Binet (A, B, C)) sind für die Studie M13-982 aber vollständig im Modul 5 abgelegt.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen beschränken sich generell darauf, Einflüsse der Zugehörigkeit zu einer der aufgeführten Subgruppen auf die Wirksamkeit der Therapie deskriptiv darzustellen.

Im Kontext der Gesamtgrößen der Studienpopulationen (N = 158 bzw. N = 64) sind bei der Interpretation aller Resultate der Analysen die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
GO28667 (MURANO, NCT02005471)	nein	ja	laufend	bis zu fünf Jahre	Venetoclax in Kombination mit Rituximab Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BO25323 (CLL14, NCT02242942)	nein	ja	laufend	bis zu fünf Jahre	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab
PCYC-1142-CA (NCT02910583)	nein	ja	laufend	bis zu fünf Jahre	Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax Ibrutinib Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen 10.10.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GO28667 (MURANO, NCT02005471)	Es handelt sich um eine Phase-III-Studie, die eine Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab mit einer Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab vergleicht. Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist eine Anti-CLL-Monotherapie mit Venetoclax. Es wurden keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
BO25323 (CLL14, NCT02242942)	Es handelt sich um eine Phase-III-Studie, welche eine Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab mit einer Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab vergleicht. Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist eine Anti-CLL-Monotherapie mit Venetoclax. Es wurden keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
PCYC-1142-CA (NCT02910583)	Es handelt sich um eine Phase-II-Studie, welche eine Kombinationstherapie aus Ibrutinib und Venetoclax mit einer Monotherapie mit Ibrutinib bzw. Placebo vergleicht. Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist eine Anti-CLL-Monotherapie mit Venetoclax. Es wurden keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

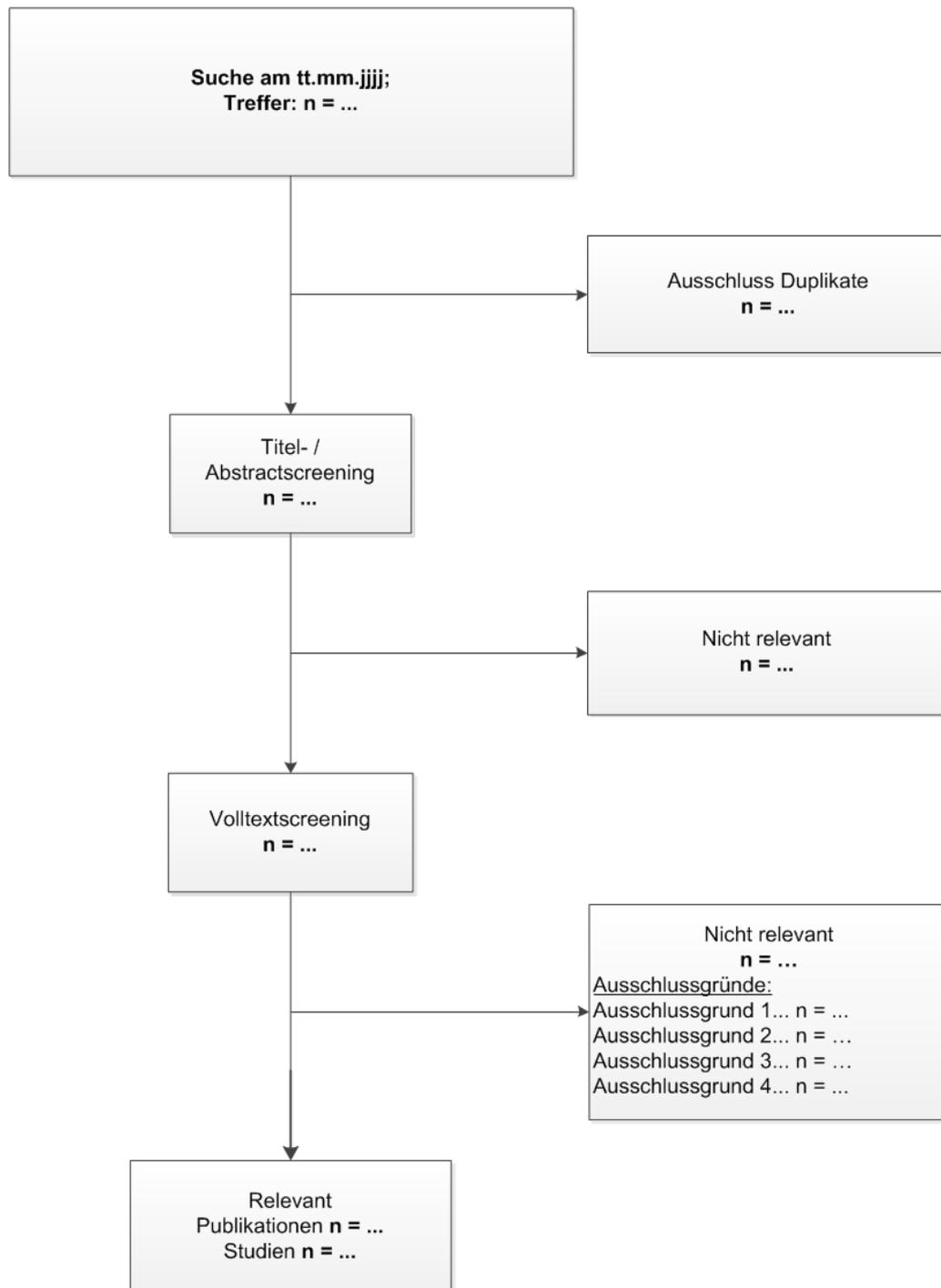


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

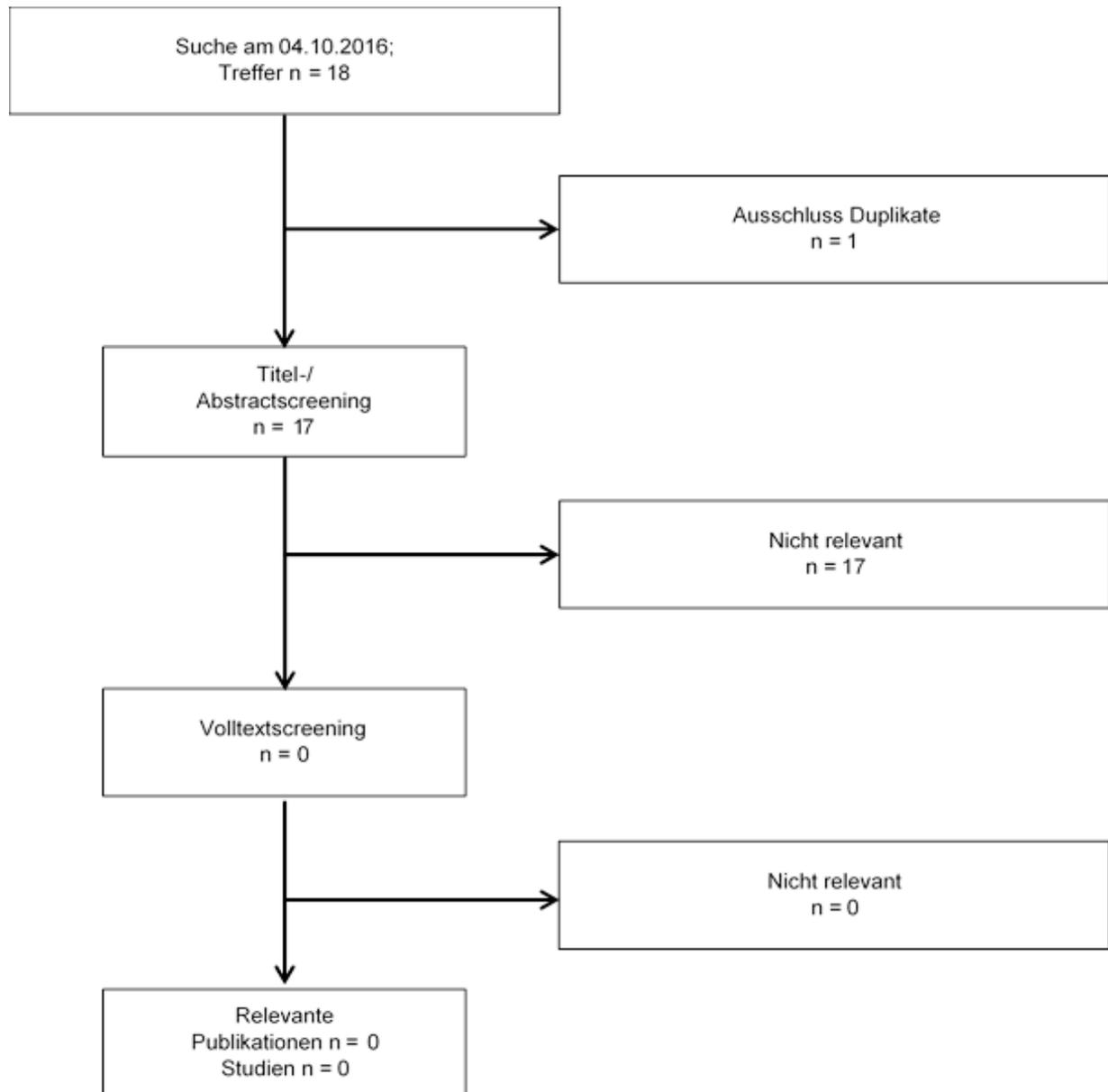


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Venetoclax fand am 04.10.2016 statt und erzielte insgesamt 18 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 1) verblieben 17 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 17 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für keine der Bewertungen war eine Sichtung des Volltextes notwendig. Alle 18 Publikationen wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C).

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Nicht zutreffend.				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.

Die Studienregistersuche ergab keine Treffer mit relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.10.2016

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.</p>						

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristikaz. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezo- gene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
Nicht zutreffend.						

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 <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
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: 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)					
Nicht zutreffend.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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.

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 4-23: 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		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-24: 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 4-25: 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
M13-982 (NCT01889186)	ja	ja	laufend	bis zu drei Jahre	Venetoclax
M14-032 (NCT02141282)	ja	ja	laufend	bis zu drei Jahre	Venetoclax
M15-550 (NCT02756611)	nein	ja	laufend, in der Rekrutierungsphase	bis zu vier Jahre	Venetoclax
M15-889 (2016-001097-15)	nein	ja	laufend	nicht angegeben	Venetoclax
M15-330 (NCT02640833)	nein	ja	abgebrochen, noch vor Rekrutierungsphase zurückgezogen	bis zu vier Jahre	Venetoclax in Kombination mit Duvelisib
CLL2-GIVe (NCT02758665)	nein	ja	laufend, in der Rekrutierungsphase	bis zu vier Jahre	Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib und Obinutuzumab
OSU-14266 (ML29533, NCT02427451)	nein	ja	laufend, in der Rekrutierungsphase	bis zu vier Jahre	Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib und Obinutuzumab
HO139 (2015-004985-27)	nein	ja	laufend	nicht angegeben	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
CLL2-BAG (NCT02401503)	nein	ja	laufend	bis zu vier Jahre	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
GO27878 (NCT02055820)	nein	ja	laufend, in der Rekrutierungsphase	bis zu fünf Jahre	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab Venetoclax in Kombination mit Rituximab
2015-003422-14 (CLARITY, ISRCTN13751862)	nein	ja	laufend, in der Rekrutierungsphase	bis zu fünf Jahre	Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib
2015-0860 (NCT02756897)	nein	ja	laufend, in der Rekrutierungsphase	bis zu acht Jahre	Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib
Die ebenfalls zur Zulassung eingereichten Phase-I-Studien M12-175, M13-365, GO28440 und GP28331 entsprechen nicht den gemäß Abschnitt 4.2.3.4 herangezogenen Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen und werden daher nicht gelistet. Die Studienunterlagen zu diesen Studien sind dennoch in Modul 5 hinterlegt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 10.10.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
M15-550 (NCT02756611)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Es wurden zum Zeitpunkt der Einreichung noch keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
M15-889 (2016-001097-15)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Es wurden zum Zeitpunkt der Einreichung noch keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
M15-530 (NCT02640833)	Diese Studie wurde noch vor Beginn der Rekrutierungsphase zurückgezogen. Es wurden keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
CLL2-GIVe (NCT02758665)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Weiter handelt es sich um eine Studie zu einer Kombinationstherapie. Es wurden zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
OSU-14266 (NCT02427451)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Weiter handelt es sich um eine Studie zu einer Kombinationstherapie. Es wurden zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
HO139 (2015-004985-27)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Weiter handelt es sich um eine Studie zu einer Kombinationstherapie. Es wurden zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
CLL2-BAG (NCT02401503)	Diese Studie ist laufend. Weiter handelt es sich um eine Studie zu einer Kombinationstherapie. Es wurden zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
GO27878 (NCT02055820)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Weiter handelt es sich um eine Studie zu einer Kombinationstherapie. Es wurden zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
2015-003422-14 (CLARITY, ISRCTN13751862)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Weiter handelt es sich um eine Studie zu einer Kombinationstherapie. Es wurden zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.
2015-0860 (NCT02756897)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Weiter handelt es sich um eine Studie zu einer Kombinationstherapie. Es wurden zum Zeitpunkt der Einreichung keine Daten erhoben, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

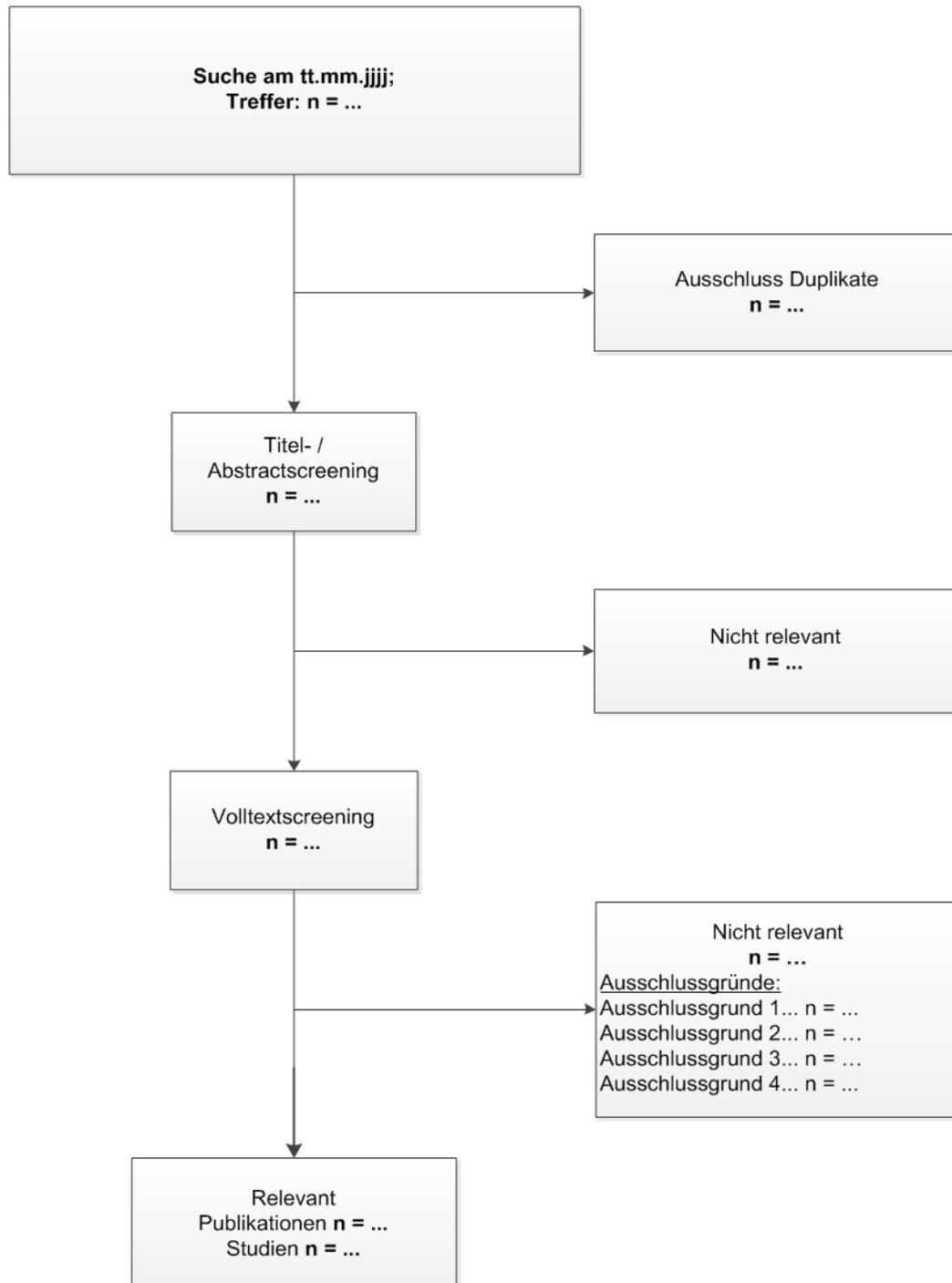


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

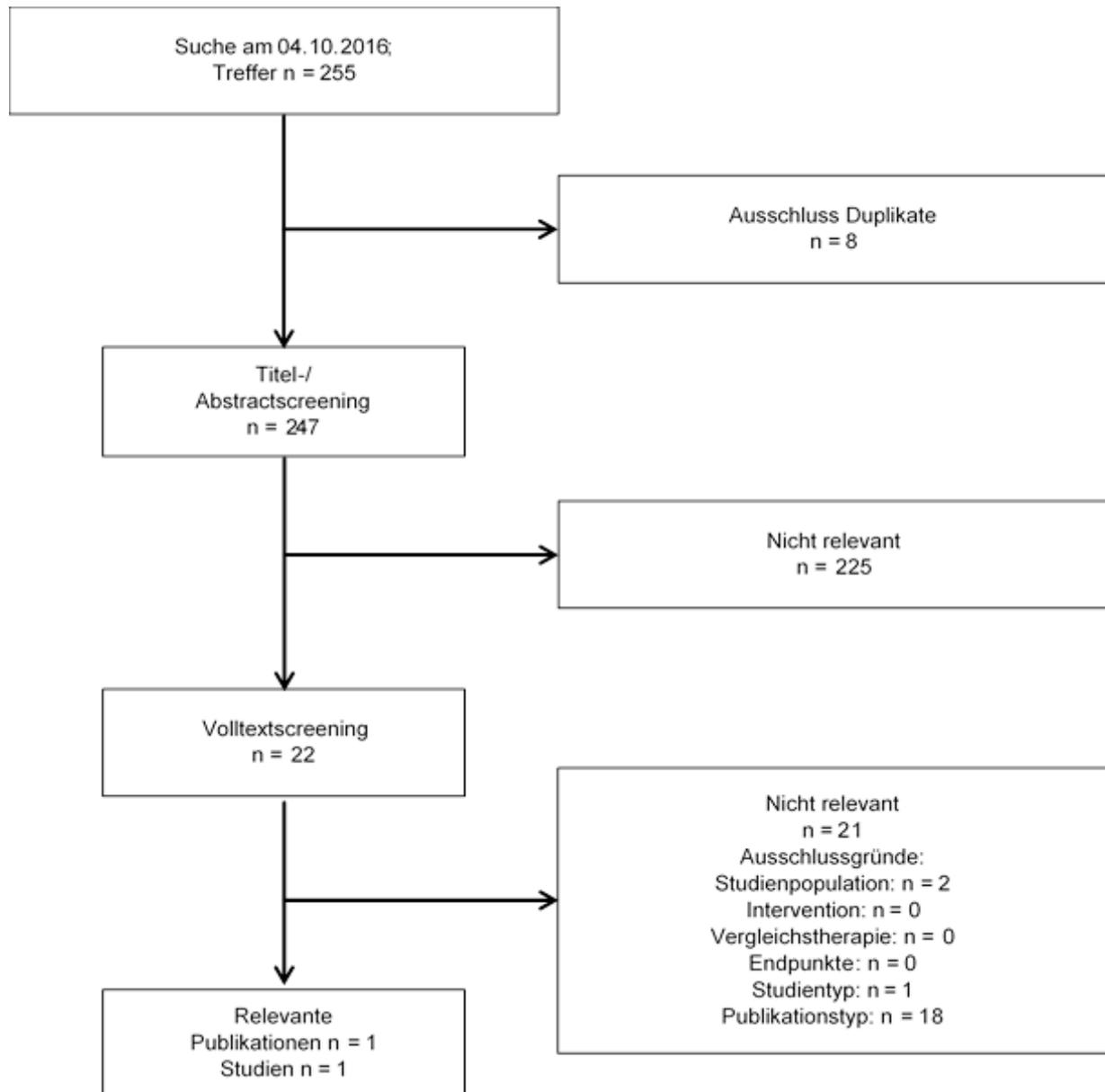


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Venetoclax

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.10.2016). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es fand keine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps statt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen ohne RCT erzielte insgesamt 255 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 8) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 247 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Die Selektion identifizierte eine relevante Publikation, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Da diese Publikation Ergebnisse der Studie M13-982 zu einem früheren Zeitpunkt präsentiert und zusätzlich zu den Studienunterlagen zum DCO 10.06.2016 keine relevanten Mehrinformationen enthält, wird diese Publikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (68).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
M13-982 (NCT01889186)	EU-CTR (69) CT-GOV (70) ICTRP (71) PNB (72) Publikationen (68)	ja	ja	laufend
M14-032 (NCT02141282)	CT-GOV (73) ICTRP (74)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.10.2016

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen 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)	Studienbericht (ja/nein[Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein[Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
Nicht randomisierte, nicht vergleichende, einarmige Studien, weitere Untersuchungen						
M13-982 (NCT01889186)	ja	nein	ja, sowie Analysen (Datenschnitt (data cut-off, DCO): 10.06.2016) (7, 8)	ja (69-72)	ja (68)	
M14-032 (NCT02141282)	ja	nein	ja, sowie Analysen (DCO: 10.06.2016) (9, 10)	ja (73, 74)	nein	
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.</p>						

Weder durch die systematische bibliografische Suche, noch durch die Suche in Studienregistern konnten vergleichende Studien mit Venetoclax identifiziert werden, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzen werden die aktuellsten Daten der einarmigen und nicht kontrollierten Studien M13-982 und M14-032 (zur Studie M14-032 liegen keine Publikationen vor), in Form von Analysen mit dem Datenschnitt vom 10.06.2016, als beste verfügbare Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV herangezogen (5-10, 66-68). Diese zulassungsrelevanten Studien wurden in der Studienregistersuche identifiziert und sind auch in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufgeführt.

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Die pivotale Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 lagen der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, zugrunde. Bei der pivotalen Studie M13-982 handelt es sich um eine laufende multizentrische, nicht kontrollierte und offene Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit von Venetoclax über einen Zeitraum von zwei Jahren analysiert (7). Die Rekrutierung hierfür ist bereits abgeschlossen. Die supportive Studie M14-032 ist eine noch rekrutierende, multizentrische, nicht kontrollierte, offene Phase-II-Studie mit einer geplanten Laufzeit von zwei Jahren (9). In der Studie M13-982 eingeschlossene erwachsene Patienten weisen eine 17p-Deletion auf. Die Studienteilnehmer der supportiven Studie M14-032 waren rezidiert oder refraktär für eine BCRi-Behandlung (mit Ibrutinib oder Idelalisib).

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

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteris- tika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
M13-982 (NCT01889186)	offen, einarmig, multizentrisch, Phase-II	vorbehandelte und nicht vorbehandelte, erwachsene (≥ 18 Jahre) CLL-Patienten mit del(17p)	Venetoclax (N = 158)	Dosissteigerung: vier bis fünf Wochen Die Behandlung mit Venetoclax kann bis zu zwei Jahre nach der Aufnahme des letzten Studienteilnehmers fortgeführt werden solange Venetoclax weiter toleriert wird, keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Krankheit auftreten oder irgendein Ausschlusskriteri- um erfüllt wird. Das voraussichtliche Studienende ist 05/2017.	USA, Australien, Kanada und Europa (Frankreich, Deutschland, Polen, und Vereinigtes Königreich) seit 06/2013	Gesamtüberleben Gesamtansprechrate Zeit bis zum ersten Ansprechen Ansprechdauer komplette Remissionsrate partielle Remissionsrate minimale Resterkrankungsrate ereignisfreies Überleben progressionsfreies Überleben Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums Funktions- und Symptomskalen der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 und CLL16 Skalen des Fragebogens EuroQol-5- Dimensions unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteris- tika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
M14-032 (NCT02141282)	offen, einarmig, stratifiziert nach Vorbe- handlung, multizentrisch, Phase-II	vorbehandelte, erwachsene (≥ 18 Jahre) CLL-Patienten, rezidiert oder refraktär auf eine BCRi- Behandlung	Venetoclax (N = 64)	Dosissteigerung: fünf Wochen Die Behandlung mit Venetoclax kann bis zu zwei Jahre nach der Aufnahme des letzten Studienteilnehmers fortgeführt werden, solange Venetoclax weiter toleriert wird, keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Krankheit auftreten oder irgendein Ausschlusskriteri- um erfüllt wird. Das voraussichtliche Studienende ist 10/2017.	USA	Gesamtüberleben Gesamtansprechrate Zeit bis zum ersten Ansprechen Ansprechdauer komplette Remissionsrate partielle Remissionsrate minimale Resterkrankungsrate ereignisfreies Überleben progressionsfreies Überleben Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung Funktions- und Symptomskalen der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 und CLL16 Skalen des Fragebogens EuroQol-5- Dimensions unerwünschte Ereignisse
Quellen: Studienunterlagen M13-982 und M14-032 (7-10)						

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1	Arm 2	Dosissteigerung zu Beginn (1. – Ende 3. oder 4. Wo.)
M13-982	Venetoclax 400 mg/T. (ab 4. oder 5. Wo.) orale Gabe als Filmtablette	nicht zutreffend	<p>Venetoclax</p> <p>als Standard in der Hauptkohorte: ≤ 20 mg/T. (1. T.) 50 mg/T. (2. – 7. T.) 100 mg/T. (2. Wo.) 200 mg/T. (3. Wo.)</p> <p>oder</p> <p>als Standard in der erweiterten Sicherheitskohorte: ≤ 20 mg/T. (1. T.) 20 mg/T. (2. – 7. T.) 50 mg/T. (2. Wo.) 100 mg/T. (3. Wo.) 200 mg/T. (4. Wo.)</p> <p>oder</p> <p>bei hohem Tumorlysesyndrom (TLS)-Risiko: ≤ 20 mg/T. (1. T.)</p> <p>Unterbrechung der Dosissteigerung mit optionaler Wiederaufnahme, dann 20 mg/T. (mind. 5 – 7 T.), erst danach 50 mg/T. (2. Wo.) 100 mg/T. (3. Wo.) 200 mg/T. (4. Wo.)</p>
M14-032	Venetoclax 400 mg/T. (ab 5. Wo.) orale Gabe als Filmtablette	nicht zutreffend	<p>Venetoclax</p> <p>als Standard: ≤ 20 mg/T. (1. T.) 20 mg/T. (2. – 7. T.) 50 mg/T. (2. Wo.) 100 mg/T. (3. Wo.) 200 mg/T. (4. Wo.)</p> <p>oder</p> <p>bei hohem TLS-Risiko: ≤ 20 mg/T. (1. T.)</p> <p>Unterbrechung der Dosissteigerung mit optionaler Wiederaufnahme, dann 20 mg/T. (mind. 7 T.), erst danach 50 mg/T. (2. Wo.) 100 mg/T. (3. Wo.) 200 mg/T. (4. Wo.)</p>
Quellen: Studienunterlagen M13-982 und M14-032 (7-10)			

Venetoclax wird in den Studien M13-982 und M14-032 oral als Filmtablette verabreicht. Die Zioldosis ist für alle behandelten Patienten in beiden Studien 400 mg pro Tag. Zu Beginn der Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax wird zur Tumorlysesyndrom-(TLS)-Prophylaxe eine Dosissteigerung mit regelmässiger Kontrolle des TLS-Risikos durchgeführt. Die Dosissteigerung besteht in der Studie M13-982 für die Hauptkohorte aus einer initialen Testdosis von maximal 20 mg am ersten Tag, sowie einer Tagesdosis von 50 mg an den restlichen Tagen der ersten Behandlungswoche. Danach wird die Dosis wöchentlich bis zur Zioldosis (ab Woche 4) erhöht (Abbildung 7A, Tabelle 4-31). In der erweiterten Sicherheitskohorte der Studie M13-982 wird nach einer initialen Testdosis von maximal 20 mg am ersten Tag an den restlichen Tagen der ersten Behandlungswoche mit genau 20 mg Venetoclax weiter behandelt. Nach der weiteren Dosissteigerung wird diesen Patienten die Zioldosis von 400 mg täglich ab der fünften Woche verabreicht (Abbildung 7B, Tabelle 4-31). Der Behandlungsmodus der erweiterten Sicherheitskohorte der Studie M13-982 entspricht dem Behandlungsmodus für alle behandelten Patienten in der Studie M14-032. In beiden Studien wird bei Feststellung eines erhöhten TLS-Risikos nach Gabe der initialen Testdosis die Dosissteigerung unterbrochen. Nach einer in diesem Fall optionalen Wiederaufnahme der Behandlung mit Venetoclax wird mindestens fünf bis sieben Tage eine Tagesdosis von 20 mg pro Tag verabreicht, bevor die darauffolgenden Stufen der Dosissteigerung bis zur Zioldosis durchgeführt werden (Tabelle 4-31).

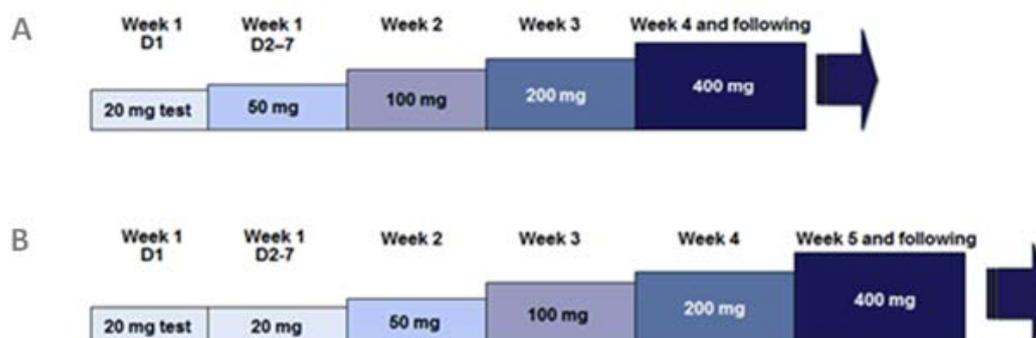


Abbildung 7: Schemata zur Dosissteigerung in den Studien M13-982 und M14-032

A: Dosierungsschema für Patienten in der Hauptkohorte der Studie M13-982 ohne auffällige Abweichungen der Laborwerte innerhalb 24 Stunden nach Gabe der Testdosis (≤ 20 mg) B: Dosierungsschema für Patienten in der erweiterten Sicherheitskohorte der Studie M13-982, sowie für Patienten in der Studie M14-032 ohne auffällige Abweichungen der Laborwerte innerhalb 24 Stunden nach Gabe der Testdosis (≤ 20 mg). In den Fällen, in denen auffällige Abweichungen der Laborwerte (kritische Veränderungen bestimmter Elektrolytwerte oder ≥ 30 %ige Reduktion der ALC im Vergleich zu vor der Gabe) innerhalb 24 Stunden nach Gabe der Testdosis (20 mg) auf ein hohes TLS-Risiko hinwiesen, wurde die Gabe der Studienmedikation unterbrochen und nach erfolgreichen Gegenmaßnahmen gegebenenfalls gemäß Schema B fortgeführt. Dabei wurde die Dosis von 20 mg erst nach mind. fünf bis sieben Tagen täglicher Gabe eskaliert (dann 50 mg/täglich).

Quellen: Interimstudienberichte M13-982 und M14-032 (7, 9)

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Werte
Studie M13-982 (N = 158)	
Demographische Charakteristika der Patienten	
Geschlecht (n (%))	
männlich	99 (62,7 %)
weiblich	59 (37,3 %)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (STD)	65,6 (9,87)
Median	67,0
Spanne	29,0 – 85,0
Altersgruppe (n (%))	
< 65 Jahre	66 (41,8 %)
≥ 65 Jahre	92 (58,2 %)
Abstammung (n (%))	
kaukasisch	152 (97,4 %)
dunkelhäutig	4 (2,6 %)
asiatischer Abstammung	0
amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0
Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner	0
andere	0
mehrere Abstammungen	0
ohne Angabe	2 (n. a.)
Gewicht (kg)	
Mittelwert (STD)	78,2 (17,91)
Median	76,2
Spanne	36,9 – 126,2
Körpergröße (cm)	
erhoben (n)	156
Mittelwert (STD)	170,8 (9,47)
Median	172,0
Spanne	149,3 – 193,0
ohne Angabe (n)	2 ^a

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Werte
Region (n (%))	
Vereinigte Staaten von Amerika	35 (22,2 %)
Europäische Union	99 (62,7 %)
andere	24 (15,2 %)
Genetischer Status	
17p-Deletion (n (%))	
positiv	148 (93,7 %)
negativ	10 (6,3 %)
fehlend	0
TP53-Mutation (n (%))	
positiv	93 (73,8 %)
negativ	26 (20,6 %)
unbestimmt	7 (5,6 %)
fehlend	32
IgV_H-Mutation (n (%))	
positiv	13 (22,4 %)
negativ	45 (77,6 %)
fehlend	100
Krankheitsgeschichte und Ausgangskrankheitsstatus	
Vorhergehende Anti-Krebs-Behandlungen (Anzahl)	
Mittelwert (STD)	2,6 (1,86)
Median	2,0
Spanne	0,0 – 10,0
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs-Behandlungen (n (%))	
0	5 (3,2 %)
1	49 (31,0 %)
2	36 (22,8 %)
3	27 (17,1 %)
4	17 (10,8 %)
≥ 5	24 ^a
5	11 (7,0 %)
6	6 (3,8 %)
7	3 (1,9 %)
8	3 (1,9 %)
9	0
10	1 (0,6)

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Werte
Fludarabin-refraktär (n (%))	
ja	45 (31,7 %)
nein	97 (68,3 %)
ohne Angabe	16
Versagen einer vorhergehenden BCRI-Behandlung (n (%))	
ja	18 (11,4 %) ^a
nein	140 (88,6 %) ^a
Tumorlast anhand Lymphknotengröße (n (%))	
< 5 cm	82 (51,9 %)
≥ 5 cm	76 (48,1 %)
Gesamtlymphozytenanzahl (n (%))	
< 25 × 10 ⁹ /l	79 (50,0 %)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	79 (50,0 %)
Ausgangsstatus gemäß ECOG (n (%))	
Grad 0	69 (43,7 %)
Grad 1	78 (49,4 %)
Grad 2	11 (7,0 %)
Laktatdehydrogenase (LDH) Status	
≤ 1-fach ULN	64 (40,5 %)
> 1-fach ULN	94 (59,5 %)
Studie M14-032 (noch rekrutierend, N = 64)	
Demographische Charakteristika der Patienten	
Geschlecht (n (%))	
männlich	48 (75,0 %)
weiblich	16 (25,0 %)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (STD)	66,4 (8,31)
Median	67,0
Spanne	48,0 – 85,0
Altersgruppen (n (%))	
< 65 Jahre	23 (35,9 %)
≥ 65 Jahre	41 (64,1 %)

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Werte
Abstammung (n (%))	
kauasisch	59 (92,2 %)
dunkelhäutig	4 (6,3 %)
asiatischer Abstammung	1 (1,6 %)
amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0
Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner	0
andere	0
mehrere Abstammungen	0
Gewicht (kg)	
Mittelwert (STD)	84,9 (16,43)
Median	83,5
Spanne	48,0 – 125,5
Körpergröße (cm)	
erhoben (n)	62
Mittelwert (STD)	172,8 (9,39)
Median	172,0
Spanne	149,0 – 192,0
ohne Angabe (n)	2 ^a
Region (n (%))	
Vereinigte Staaten von Amerika	64 (100 %)
Europäische Union	0
andere	0
Genetischer Status	
17p-Deletion (n (%))	
positiv	23 (35,9 %) ^a
negativ	38 (59,4 %) ^a
unbestimmt	3 (4,7 %) ^a
TP53-Mutation (n (%))	
positiv	16 (26,2 %)
negativ	38 (62,3 %)
unbestimmt	7 (11,5 %)
fehlend	3

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Werte
TP53-Mutation / 17p-Deletion (n (%))	
Patienten, die eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufweisen	23 (41,8 %) ^a
Patienten, die weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufweisen	32 (58,2 %) ^a
IgV_H-Mutation (n (%))	
positiv	6 (14,3 %)
negativ	36 (85,7 %)
fehlend	22
Krankheitsgeschichte und Ausgangskrankheitsstatus	
Vorhergehende Anti-Krebs-Behandlungen (Anzahl)	
Mittelwert (STD)	4,5 (2,85)
Median	4,0
Spanne	1,0 – 12,0
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs-Behandlungen (n (%))	
0	0 (0) ^a
1	7 (10,9 %) ^a
2	12 (18,8 %) ^a
3	9 (14,1 %) ^a
4	7 (10,9 %) ^a
≥ 5	29 (45,3 %) ^a
Fludarabin-refraktär (n (%))	
ja	9 (22,5 %) ^a
nein	31 (77,5 %) ^a
ohne Angabe	24 ^a
Tumorlast anhand Lymphknotengröße (n (%))	
< 5 cm	38 (59,4 %)
≥ 5 cm	26 (40,6 %)
Gesamtlymphozytenanzahl (n (%))	
< 25 × 10 ⁹ /l	40 (62,5 %)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	24 (37,5 %)
Ausgangstatus gemäß ECOG (n (%))	
Grad 0	18 (28,1 %)
Grad 1	41 (64,1 %)
Grad 2	5 (7,8 %)

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Werte
Laktatdehydrogenase (LDH) Status (n (%))	
≤ 1-fach ULN	22 (34,4 %)
> 1-fach ULN	42 (65,6 %)
a: Die Berechnung erfolgte händisch. Quellen: Analysen zu M13-982 und M14-032 (DCO: 10.06.2016) (8, 10)	

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

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

Pivotal Studie M13-982

Bei dieser Phase-II-Studie handelt es sich um eine laufende multizentrische, nicht kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von Venetoclax über einen Zeitraum von zwei Jahren analysiert. Die Rekrutierung ist abgeschlossen.

Eingeschlossen wurden vorbehandelte und nicht vorbehandelte erwachsene CLL-Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit 17p-Deletion, deren Diagnose gemäß der durch den internationalen Workshop zu CLL (international workshop on chronic lymphocytic leukemia, IWCLL) 2008 modifizierten IWCLL-NCI-WG-Richtlinien gesichert war. Die Patienten sollten sich bei Studieneinschluss in einem guten bis moderatem Allgemeinzustand gemäß ECOG-Score befinden (ECOG-Score ≤ 2).

Venetoclax wurde einmal täglich oral verabreicht. Um das Risiko für ein TLS zu minimieren, das durch die rasche Elimination von Tumorzellen verursacht werden kann, wurde zu Behandlungsbeginn eine Dosissteigerung beginnend mit einer Dosis von 20 mg pro Tag und mit einer Zieldosis von 400 mg pro Tag durchgeführt (Tabelle 4-11, Abbildung 7) (5, 7, 75).

Einhundertachtundfünfzig Patienten haben mit der Einnahme von Venetoclax begonnen. Davon waren 107 Patienten der Hauptkohorte und 51 Patienten der erweiteren Sicherheitskohorte zugeordnet. Die Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten wurden für alle 158 behandelten Patienten (all treated subjects) erhoben und anhand der Analysen zum DCO am 10.06.2016 ausgewertet (5, 7, 8).

Supportive Studie M14-032

Bei dieser Phase-II-Studie handelt es sich um eine laufende, multizentrische, offene, nicht kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax bei Patienten mit CLL über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Die Rekrutierung ist abgeschlossen.

Eingeschlossen wurden vorbehandelte erwachsene CLL-Patienten (Alter ≥ 18 Jahre), deren Diagnose gemäß der 2008 modifizierten IWCLL-NCI-WG-Richtlinien gesichert ist. Die vorbehandelten CLL-Patienten mussten, um in die Studie eingeschlossen zu werden, rezidiert oder refraktär für eine BCRi-Behandlung (mit Ibrutinib oder Idelalisib) sein. Die Patienten sollten sich bei Studieneinschluss in einem guten bis moderaten Allgemeinzustand gemäß ECOG-Score befinden (ECOG-Score ≤ 2).

Die Patienten wurden vor der Behandlung mit Venetoclax in eine von drei Risikokategorien (low, medium, high) anhand der Tumorlast (Lymphknotenschwellung, Gesamtlymphozytenanzahl) eingeteilt und erhielten eine entsprechende TLS-Prophylaxe. Um das Risiko für ein TLS zu minimieren, wurde zu Behandlungsbeginn eine Dosissteigerung beginnend mit einer Dosis von 20 mg pro Tag und mit einer Zieldosis von 400 mg pro Tag durchgeführt (Tabelle 4-11, Abbildung 7) (6, 9, 75).

Vierundsechzig Patienten haben mit der Einnahme von Venetoclax begonnen. Die Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten wurden für alle behandelten Patienten (all treated subjects) erhoben und anhand der Analysen zum DCO am 10.06.2016 ausgewertet (6, 9, 10).

Gegenüberstellung des Studiendesigns und der Studienpopulationen

Die Studiendesigns der zulassungsrelevanten Studie M13-982 und M14-032 sind in Teilen kongruent. Die Unterschiede der Studien bestehen vor allem in den jeweiligen Patientenpopulationen. In dieser Hinsicht liegt der Fokus der pivotalen Studie M13-982 auf der Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax bei einer Anti-CLL-Behandlung von Patienten, die eine 17p-Deletion aufweisen (Höchstrisikopatienten). Für die supportive Studie M14-032 wurden Patienten rekrutiert, die rezidiert oder refraktär (R/R) für eine Anti-CLL-Behandlung mit BCRi sind, d. h. auf mindestens einen BCRi (Ibrutinib oder Idelalisib) nicht angesprochen haben. Sowohl für Höchststrisikopatienten als auch für R/R-CLL-Patienten nach Versagen einer Anti-CLL-Behandlung mit BCRi besteht ein hoher medizinischer Bedarf an Therapiealternativen (75). Für Patienten, die für eine BCRi-Behandlung nicht geeignet sind bzw. darauf nicht angesprochen haben, existiert nach aktueller Leitlinie (15) keine palliative Therapiealternative außer bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie oder die Umstellung auf den jeweils anderen BCRi. Bei entsprechender guter körperlicher Verfassung des Patienten besteht weiter die kurative Option einer Stammzelltransplantation.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Pivotal Studie M13-982

Aufgrund des Studiendesigns und der Patientencharakteristika können begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden:

- Der Altersdurchschnitt der Studienteilnehmer entspricht im Wesentlichen dem Erkrankungsalter von CLL-Patienten in Deutschland (70 – 75 Jahre) (15).
- Die Verteilung von männlichen und weiblichen Studienteilnehmern deckt sich im Wesentlichen mit dem Geschlechterverhältnis des deutschen Patientenkollektivs (60:40) aller CLL-Patienten (15, 76).
- Über 97 % der Studienteilnehmer sind kaukasischer Abstammung und ein großer Teil der Studienteilnehmer – 56 der 158 behandelten Patienten – wurde in deutschen Studienzentren rekrutiert.
- Die in der Studie berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien stellen eine Behandlungsbedürftigkeit aller Studienteilnehmer sicher.
- Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax entsprechen der durch die DGHO-Leitlinie empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden – bspw. erhöhte ALC und Lymphknotenschwellungen – zu Beginn und im Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung in Deutschland (15).

Supportive Studie M14-032

Aufgrund des Studiendesigns und der Patientencharakteristika können begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden.

- Der Altersdurchschnitt der Studienteilnehmer entspricht annähernd dem Erkrankungsalter von CLL-Patienten in Deutschland (72 – 75 Jahre) (15).
- Die Verteilung von männlichen und weiblichen Studienteilnehmern, liegt in der Größenordnung des Geschlechterverhältnis im deutschen Patientenkollektiv (60:40) aller CLL-Patienten (15, 76).
- Über 92 % der Studienteilnehmer sind kaukasischer Abstammung. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Es liegen keine Hinweise vor, dass zwischen den CLL-Patientenpopulationen in den USA und in Deutschland relevante Unterschiede bestehen, die einer Übertragbarkeit klinischer Daten widersprechen.
- Die in der Studie berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien stellen eine Behandlungsbedürftigkeit aller Studienteilnehmer sicher.

- Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax entsprechen der durch die DGHO-Leitlinie empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden – bspw. erhöhte ALC und Lymphknotenschwellungen – zu Beginn und im Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung in Deutschland (15).

4.3.2.3.2 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 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
M13-982	^a	nein	nein	nein	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	nein	nein	ja	ja	^a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für diese Nutzenbewertung stehen keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT zur Verfügung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt (65). Eine explizite Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird für nicht randomisierte Studien daher nicht durchgeführt. Sofern möglich und sinnvoll, werden einzelne Aspekte, die Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben können, dennoch adressiert.

M13-982

M13-982 ist eine einarmige Phase-II-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerFO liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Aufgrund des einarmigen und offenen Studiendesigns können keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden. Weder Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Zur Beurteilung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurden Angaben aus den Studienunterlagen, wie dem statistischen Analyseplan, dem Studienprotokoll, dem Interimstudienbericht, sowie den Analysen zum Datenschnitt am 10.06.2016, den Studienregistereinträgen und weiteren Publikationen miteinander verglichen (5, 7, 8, 66, 68-72). Dabei wurden keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Für die Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren angewendet.

M14-032

M14-032 ist eine einarmige anhand der Vorbehandlung stratifizierte Phase-II-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerfO liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns können keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden. Weder Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Zur Beurteilung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurden Angaben aus Studienunterlagen, wie dem statistischen Analyseplan, Studienprotokoll, Interimstudienbericht sowie den Analysen zum Datenschnitt am 10.06.2016 und den Studienregistereinträgen miteinander verglichen (6, 9, 10, 67, 73, 74). Dabei wurden keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Für die Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren angewendet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nutzendimension/Endpunkte	M13-982	M14-032
Mortalität		
Gesamtüberleben	ja	ja
Morbidität		
Gesamtansprechrates	ja	ja
Zeit bis zum ersten Ansprechen	ja	ja ^a
Ansprechdauer	ja	ja
komplette Remissionsrate	ja	ja
partielle Remissionsrate	ja	ja
minimale Resterkrankungsrate	ja	ja
ereignisfreies Überleben	ja	ja ^a
progressionsfreies Überleben	ja	ja
Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung	ja	ja
Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl	ja	nein ^b
Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten	ja	nein ^b
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung	ja	ja
Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums	ja	nein ^b
visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D) Fragebogens	ja	ja
Symptomskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 und CLL16 (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16) 	ja	ja
Lebensqualität		
Funktionsskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-C30 und -CLL16 EQ-5D-5L 	ja	ja
Verträglichkeit		
unerwünschte Ereignisse	ja	ja
a: Endpunkt wurde im Rahmen der Analysen zum Datenschnitt am 10.06.2016 für die Studie M14-032 anhand erhobener Daten nachberechnet.		
b: Endpunkt wurde in der Studie M14-032 nicht erhoben und nicht ausgewertet.		

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitraum: ab Studieneintritt bis zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt, maximal bis fünf Jahre nach Studieneintritt des ersten Studienteilnehmers bzw. zum Datum des Datenschnitts (DCO)</p> <p>Erhebung: anhand der Studiendokumentation</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Angaben: gestorbene Patienten noch lebende Patienten geschätztes medianes Gesamtüberleben (OS) mit 95 % KI Kaplan-Meier-Schätzer (95 % KI) nach zwölf Monaten und 24 Monaten</p> <p>Definition: Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes. Bei Patienten, die überlebten, wurden die Daten zum Datum des letzten Besuchs oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunkts zensiert.</p>
M14-032	<p>Erhebungszeitraum: ab Studieneintritt bis zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt, maximal bis fünf Jahre nach Studieneintritt des ersten Studienteilnehmers bzw. zum Datum des DCO</p> <p>Erhebung: anhand der Studiendokumentation</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Angaben: gestorbene Patienten noch lebende Patienten geschätztes medianes OS mit 95 % KI Kaplan-Meier-Schätzer (95 % KI) nach zwölf Monaten</p> <p>Definition: Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes. Bei Patienten, die überlebten, wurden die Daten zum Datum des letzten Besuchs oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunkts zensiert.</p>
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „Gesamtüberleben“ erfolgte in den Studien nicht verblindet. Aufgrund der eindeutigen und objektiven Definition ist die Validität dieses Endpunktes dadurch nicht eingeschränkt.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 weisen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf: Die Auswertung der Studien erfolgte auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „Gesamtüberleben“ transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „Gesamtüberleben“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß den Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „Gesamtüberleben“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-37: Ergebnisse zu „Gesamtüberleben“ (overall survival, OS) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Gesamtüberleben“
M13-982	
N	158
gestorbene Patienten zum DCO	40 (25,3 %)
noch lebende Patienten zum DCO	118 (74,7 %)
medianes OS in Monaten (95 % KI)	n. a. (28,8 – n. a.)
erstes Quartil OS in Monaten (95 % KI)	22,3 (16,4 – n. a.)
drittes Quartil OS in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	86,5 % (80,1 – 91,0)
Kaplan-Meier Schätzer nach 24 Monaten (95 % KI)	71,6 % (62,8 – 78,7)
M14-032	
N	64
gestorbene Patienten zum DCO	6 (9,4 %)
noch lebende Patienten zum DCO	58 (90,6 %)
medianes OS in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
erstes Quartil OS in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
drittes Quartil OS in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	90,2 % (79,3 – 95,5)
Kaplan-Meier Schätzer nach 24 Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

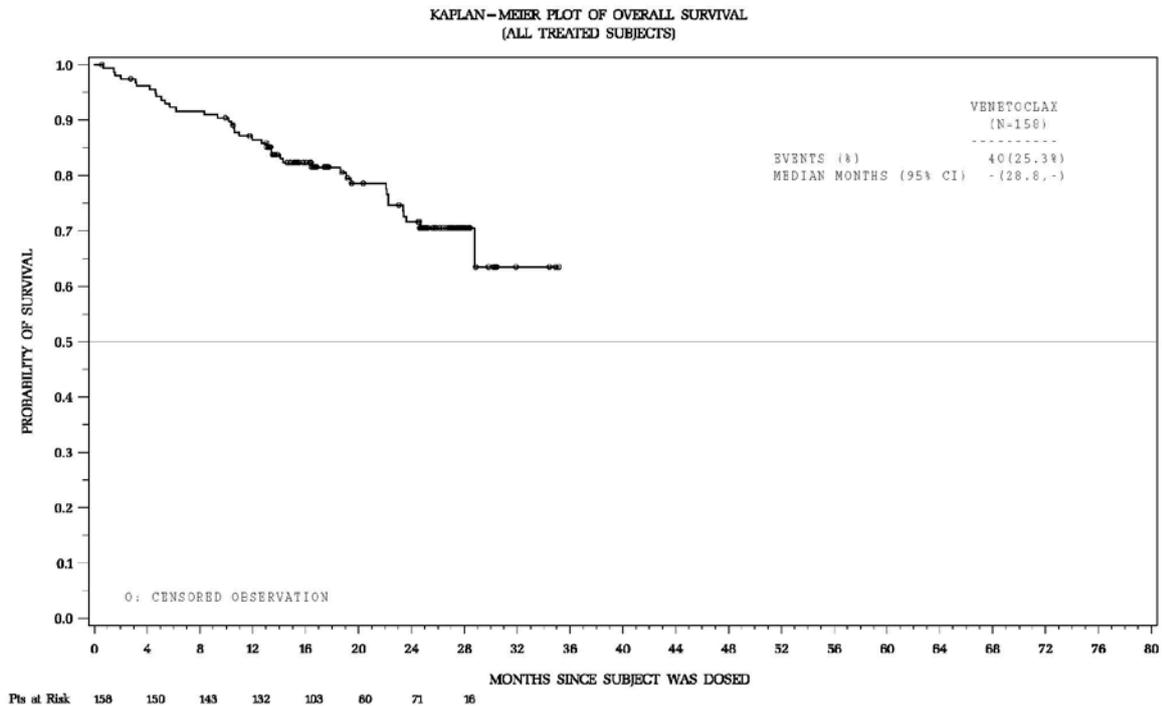


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ erhoben in der Studie M13-982

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

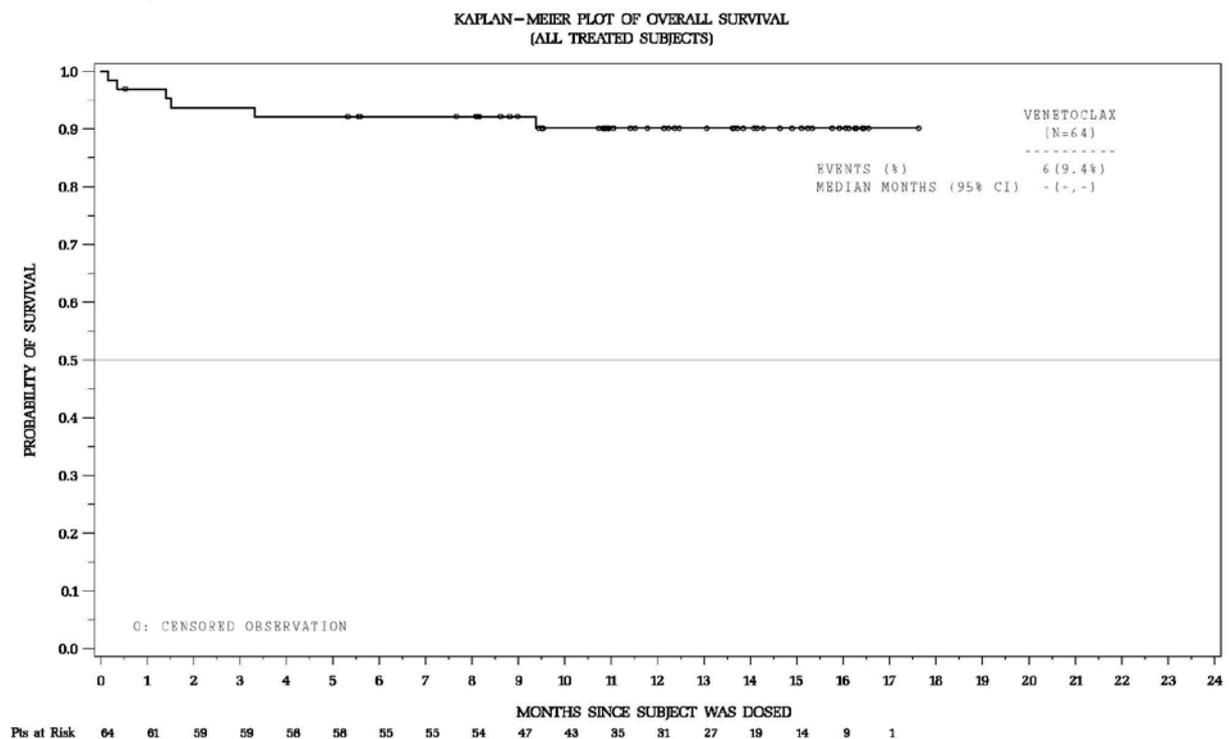


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ erhoben in der Studie M14-032

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Gesamtüberleben“ (OS)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zum OS auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. Für beide Studienpopulationen wurde das mediane OS aufgrund der zu geringen Anzahl von Ereignissen zu diesem Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht.

M13-982

Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % der Patienten ein OS kleiner als 22,3 Monate (95 % KI: 16,4 – n. a.). Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 8) ergeben sich die angegebenen geschätzten Überlebensraten von 86,5 % (95 % KI: 80,1 – 91,0) nach zwölf Monaten und 71,6 % (95 % KI: 62,8 – 78,7) nach 24 Monaten (Tabelle 4-37).

M14-032

Zum DCO konnten 58 Patienten (90,6 %) als lebend verzeichnet werden. Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 9) ergibt sich die angegebene geschätzte Überlebensrate von 90,2 % (95 % KI: 79,3 – 95,5) nach zwölf Monaten (Tabelle 4-37).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.2 Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Gesamtansprechrates“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des Datenschnitts (data cut-off, DCO)</p> <p>Erhebung: durch die Prüfarzte</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: deskriptiv, 95 % Konfidenzintervall (KI) anhand einer exakten binominalen Verteilung</p> <p>Angaben: ORR (95 % KI)</p> <p>Definition: Prozentualer Anteil der Patienten mit einem Gesamtansprechen bestimmt anhand der Richtlinien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute (National Cancer Institute - Working Group, NCI-WG). In die Bewertung flossen dabei die Daten zur kompletten Remission (complete Remission, CR), kompletten Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete marrow recovery, CRi), nodulären partiellen Remission (nPR) und partiellen Remission (PR) ein. Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine CR, CRi, nPR oder bestätigte partielle Remission erreichten.</p>
M14-032	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des DCO</p> <p>Erhebung: durch die Prüfarzte</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: deskriptiv, 95 % KI anhand einer exakten binominalen Verteilung</p> <p>Angaben: ORR (95 % KI)</p> <p>Definition: Prozentualer Anteil der Patienten mit einem Gesamtansprechen bestimmt anhand der Richtlinien der NCI-WG. In die Bewertung flossen dabei die Daten zur CR, CRi, nPR und PR ein. Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt kein bestätigtes Ansprechen zeigten.</p>
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Gesamtansprechrare“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „Gesamtansprechrare“ – sowie der weiteren Endpunkte zum Ansprechen basierend auf den NCI-WG-Kriterien, erfolgte in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „Gesamtansprechrare“ – sowie zu den weiteren Endpunkten zum Ansprechen basierend auf den NCI-WG-Kriterien, transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „Gesamtansprechrte“ – sowie der weiteren Endpunkte zum Ansprechen basierend auf den NCI-WG-Kriterien, in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, den statistischen Analyseplänen und den Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß der Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „Gesamtansprechrte“ – sowie der weiteren Endpunkte zum Ansprechen basierend auf den NCI-WG-Kriterien

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-40: Ergebnisse „Gesamtansprechrte“ (overall response rate, ORR) nach Prüfarzt und IRC (als Sensitivitätsanalyse) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Gesamtansprechrte“
M13-982	
ORR gemäß Prüfarzt	
N	158
ORR zum DCO	122 (77,2 %)
95 % KI	69,9 – 83,5
ORR gemäß IRC (als Sensitivitätsanalyse)	
N ^a	107 ^a
ORR zum DCO gemäß IRC	85 (79,4 %)
95 % KI	70,5 – 86,6
M14-032	
ORR gemäß Prüfarzt	
N	64
ORR zum DCO	41 (64,1 %)
95 % KI	51,1 – 75,7
ORR gemäß IRC (als Sensitivitätsanalyse)	
N ^a	64
ORR zum DCO gemäß IRC	43 (67,2 %)
95 % KI	54,3 – 78,4
a: Eine Auswertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (independent review comitee, IRC) erfolgte in der Studie M13-982 nur für die 107 Patienten in der Hauptkohorte. In der Studie M14-032 erfolgte eine Auswertung durch ein IRC für alle 64 Patienten.	
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Gesamtansprechrte“ (ORR)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zur ORR auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

Insgesamt zeigten 122 Patienten nach der Bewertung durch den Prüfarzt ein Ansprechen. Dies entspricht einer ORR von 77,2 % (95 % KI: 69,9 – 83,5) (Tabelle 4-40). Die in der Sensitivitätsanalyse durch das IRC bestimmte ORR betrug 79,4 % (95 % KI: 70,5 – 86,6) und bestätigt damit die Bewertung der Prüfarzte (Tabelle 4-40).

M14-032

Insgesamt zeigten 41 Patienten ein Ansprechen nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer ORR von 64,1 % (95 % KI: 51,1 – 75,7) (Tabelle 4-40).

Die in der Sensitivitätsanalyse durch das IRC bestimmte ORR betrug 67,2 % (95 % KI: 54,3 - 78,4) (Tabelle 4-40).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.3 Zeit bis zum ersten Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts Erhebung: durch die Prüfarzte Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben Analysemethode: deskriptiv Angaben: mittlere Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response, TTR) mit Standardabweichung und 95 % Konfidenzintervall mediane TTR mit Spanne Definition: Dauer in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (komplette Remission, komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration, noduläre partielle Remission oder partielle Remission) anhand klinischer oder radiologischer Kriterien gemäß der Richtlinien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute. Patienten, die nie ein Ansprechen zeigten, gingen nicht in die TTR Auswertung ein.
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a
a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.						

Da das Verzerrungspotenzials von „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ auf Basis der gleichen NCI-WG-Kriterien zu bewerten war wie beim Endpunkt „Gesamtansprechen“ und keine Unterschiede zwischen den Bewertungen aufgefallen sind, wird zur Begründung der Angaben in Tabelle 4-42 auf die entsprechenden Ausführungen im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 verwiesen. Die im Rahmen einer kongruenten Auswertung der Studien M13-982 und M14-032 durchgeführten post hoc Berechnung von „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ wurde für die Studie M14-032 aus im Studienverlauf adäquat erhobenen Daten durchgeführt und beeinflussten das Verzerrungspotenzial nicht.

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.

Tabelle 4-43: Ergebnisse zu „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (time to first response, TTR) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Zeit bis zum ersten Ansprechen“
M13-982	
Patienten mit Ansprechen zum DCO	122
mittlere TTR in Monaten (STD)	1,2 (0,66)
95 % KI	1,1 – 1,3
mediane TTR in Monaten (Spanne)	1,0 (0,5 – 4,4)
M14-032	
Patienten mit Ansprechen zum DCO	41
mittlere TTR in Monaten (STD)	2,8 (2,13)
95 % KI	2,1 – 3,4
mediane TTR in Monaten (Spanne)	1,6 (1,6 – 11,0)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (TTR)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zur TTR auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

Insgesamt zeigten 122 Patienten in der Studie M13-982 ein Ansprechen gemäß der NCI-WG-Kriterien. Im Durchschnitt wurde ein erstes Ansprechen nach 1,2 Monaten (STD: 0,66) erreicht. Die mediane TTR betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,5 – 4,4) (Tabelle 4-43).

M14-032

Insgesamt zeigten 41 Patienten in der Studie M14-032 ein Ansprechen gemäß der NCI-WG-Kriterien. Im Durchschnitt wurde ein erstes Ansprechen nach durchschnittlich 2,8 Monaten (STD: 2,13) erreicht. Die mediane TTR betrug 1,6 Monate (Spanne: 1,6 – 11,0) (Tabelle 4-43).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.4 Ansprehdauer – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Ansprehdauer“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts</p> <p>Erhebung: durch die Prüferärzte</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Angaben: Patienten mit Ereignis Patienten ohne Ereignis geschätzte mediane Ansprehdauer (duration of overall response, DOR) mit 95 % Konfidenzintervall (KI) Kaplan-Meier-Schätzer (95 % KI) nach zwölf Monaten</p> <p>Definition: Dauer in Tagen vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (komplette Remission (complete remission, CR), komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete marrow recovery, CRi), noduläre partielle Remission (nPR), und partielle Remission (PR)) anhand klinischer oder radiologischer Kriterien gemäß der Richtlinien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute, bis zum Datum der frühesten Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung oder des Todes. Patienten, die nie ein Ansprechen zeigten, gingen nicht in die DOR Auswertung ein. Bei Patienten, die noch vor einer nachfolgend festgestellten CR, CRi oder nPR eine PR zeigten, wurde die DOR ausgehend vom Datum der frühesten PR berechnet. Falls Patienten dauerhaft ansprachen, wurde zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert.</p>
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Ansprechdauer“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Da das Verzerrungspotenzials von „Ansprechdauer“ auf Basis der gleichen NCI-WG-Kriterien zu bewerten war wie beim Endpunkt „Gesamtansprechen“ und keine Unterschiede zwischen den Bewertungen aufgefallen sind, wird zur Begründung der Angaben in Tabelle 4-45 auf die entsprechenden Ausführungen im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 verwiesen.

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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu „Ansprechdauer“ (duration of response, DOR) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Ansprechdauer“
M13-982	
Patienten mit Ansprechen zum DCO	122
Patienten mit PD oder Tod zum DCO	36 (29,5 %)
Patienten ohne PD oder Tod bis zum DCO	86 (70,5 %)
mediane DOR in Monaten (95 % KI)	27,5 (26,5 – n. a.)
erstes Quartil DOR in Monaten (95 % KI)	19,4 (15,7 – 22,6)
drittes Quartil DOR in Monaten (95 % KI)	n. a. (27,5 – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	90,9 % (84,1 – 94,8)
M14-032	
Patienten mit Ansprechen zum DCO	41
Patienten mit PD oder Tod zum DCO	5 (12,2 %)
Patienten ohne PD oder Tod bis zum DCO	36 (87,8 %)
mediane DOR in Monaten (95 % KI)	n. a. (12,0 – n. a.)
erstes Quartil DOR in Monaten (95 % KI)	12,0 (7,8 – n. a.)
drittes Quartil DOR in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	88,0 % (71,2 – 95,3)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

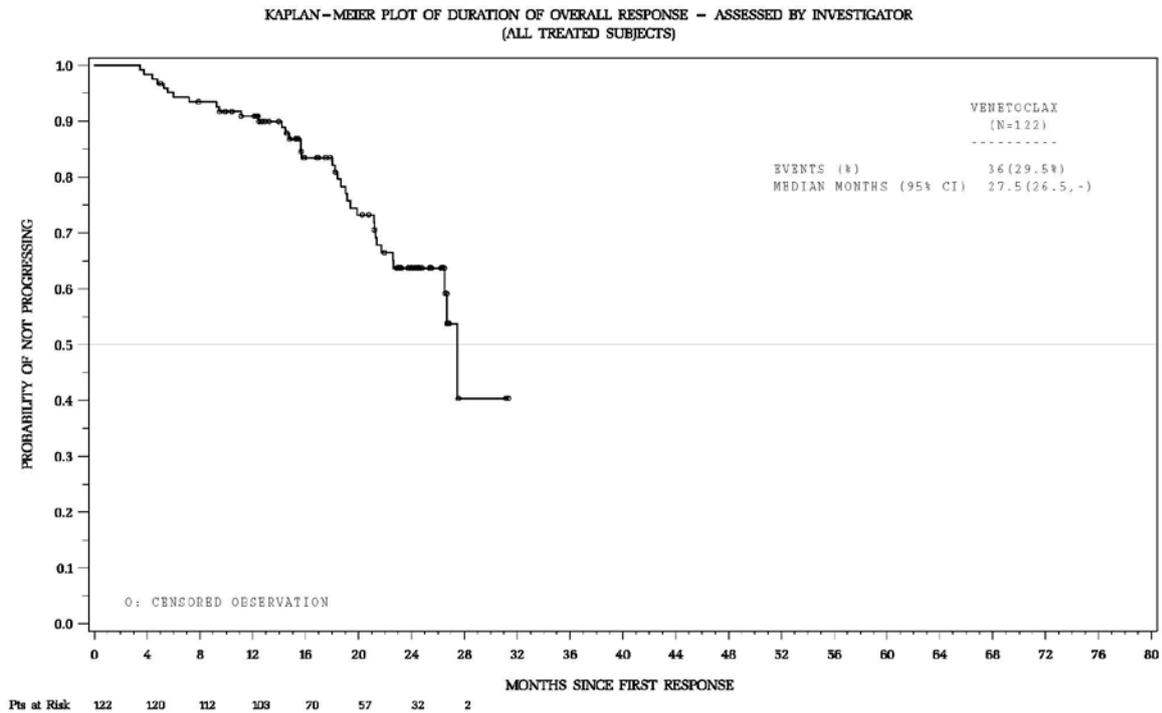


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben in der Studie M13-982

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

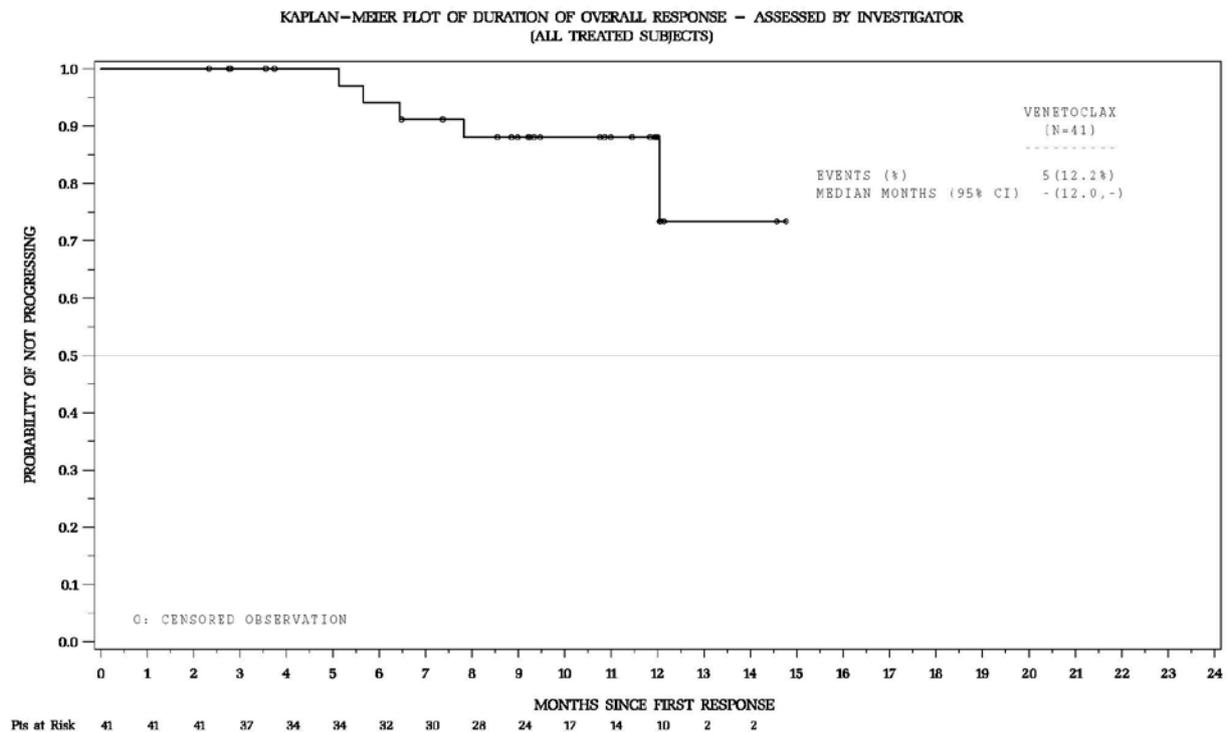


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben in der Studie M14-032

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Ansprechdauer“ (DOR)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zur DOR auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. Für die Studienpopulation der Studie M14-032 wurde die mediane DOR aufgrund der zu geringen Anzahl von Ereignissen zu diesem nicht a priori geplanten Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht.

M13-982

Insgesamt zeigten 122 Patienten der Studie M13-982 ein Gesamtansprechen. Die mediane DOR betrug für diese Patienten 27,5 Monate (95 % KI: 26,5 – n. a.). Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % dieser Patienten eine DOR kleiner als 19,4 Monate (95 % KI: 15,7 – 22,6). Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 10) weisen 90,9 % (95 % KI: 84,1 – 94,8) der Patienten nach zwölf Monaten weiterhin ein Ansprechen auf (Tabelle 4-46).

M14-032

Insgesamt zeigten 41 Patienten der Studie M14-032 ein Gesamtansprechen. Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % dieser Patienten eine DOR kleiner als 12,0 Monate (95 % KI: 7,8 – n. a.). Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 11) weisen 88,0 % (95 % KI: 71,2 – 95,3) der Patienten nach zwölf Monaten weiterhin ein Ansprechen auf (Tabelle 4-46).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.5 Komplette Remissionsrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „komplette Remissionsrate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts Erhebung: durch die Prüferärzte Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben Analysemethode: deskriptiv, 95 % Konfidenzintervall (KI) anhand einer exakten binominalen Verteilung Angaben: komplette Remissionsrate (complete remission rate, CRR) (95 % KI) Patienten mit kompletter Remission (complete remission, CR) (95 % KI) Patienten mit CR oder mit CR mit inkompletter Knochenmarksregeneration (CR with incomplete bone marrow regeneration, CRi) (95 % KI) Definition: Prozentualer Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission bestimmt anhand klinischer und radiologischer Kriterien gemäß der Richtlinien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute. In die Bewertung flossen dabei die Daten zur CR und CRi ein. Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine CR oder CRi erreichten.
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „komplette Remissionsrate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a
a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.						

Da das Verzerrungspotenzials von „komplette Remissionsrate“ auf Basis der gleichen NCI-WG-Kriterien zu bewerten war wie beim Endpunkt „Gesamtansprechen“ und keine Unterschiede zwischen den Bewertungen aufgefallen sind, wird zur Begründung der Angaben in Tabelle 4-48 auf die entsprechenden Ausführungen im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 verwiesen.

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.

Tabelle 4-49: Ergebnisse zu „komplette Remissionsrate“ (complete remission rate, CRR) gemäß Prüfarzt und IRC (als Sensitivitätsanalyse) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „komplette Remissionsrate“
M13-982	
CRR gemäß Prüfarzt	
N	158
CRR zum DCO	29 (18,4 %)
95 % KI	12,7 – 25,3
Patienten mit CR	27 (17,1 %)
Patienten mit CRi	2 (1,3 %)
CRR gemäß IRC (als Sensitivitätsanalyse)	
N ^a	107 ^a
CRR zum DCO gemäß IRC	8 (7,5 %)
95 % KI	3,3 – 14,2
Patienten mit CR gemäß IRC	6 (5,6 %)
Patienten mit CRi gemäß IRC	2 (1,9 %)
M14-032	
CRR gemäß Prüfarzt	
N	64
CRR zum DCO	6 (9,4 %)
95 % KI	3,5 – 19,3
Patienten mit CR	4 (6,3 %)
Patienten mit CRi	2 (3,1 %)
CRR gemäß IRC (als Sensitivitätsanalyse)	
N ^a	64
CRR zum DCO gemäß IRC	1 (1,6 %)
95 % KI	0,0 – 8,4
Patienten mit CR gemäß IRC	0 (0,0 %)
Patienten mit CRi gemäß IRC	1 (1,6 %)
a: Eine Auswertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (independent review comitee, IRC) erfolgte in der Studie M13-982 nur für die 107 Patienten in der Hauptkohorte. In der Studie M14-032 erfolgte eine Auswertung durch ein IRC für alle 64 Patienten.	
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „komplette Remissionsrate“ (CRR)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zur CRR auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

Insgesamt zeigten 29 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer CRR von 18,4 % (95 % KI: 12,7 – 25,3). Die in der Sensitivitätsanalyse durch das IRC bestimmte CRR betrug 7,5 % (95 % KI: 3,3 – 14,2) (Tabelle 4-49).

M14-032

Insgesamt zeigten 6 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer CRR von 9,4 % (95 % KI: 3,5 – 19,3). Die in der Sensitivitätsanalyse durch das IRC bestimmte CRR betrug 1,6 % (95 % KI: 0,0 – 8,4) (Tabelle 4-49).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.6 Partielle Remissionsrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „partielle Remissionsrate“ (PRR) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts Erhebung: durch die Prüfarzte Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben Analyseverfahren: deskriptiv, 95 % KI anhand einer exakten binominalen Verteilung Angaben: partielle Remissionsrate (PRR) (95 % KI) Patienten mit partieller Remission (PR) Patienten mit nodulärer partieller Remission (nPR) Definition: Prozentualer Anteil der Patienten mit einer partiellen Remission bestimmt anhand klinischer und radiologischer Kriterien gemäß der Richtlinien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute. In die Bewertung flossen dabei die Daten zur PR und nPR ein. Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine PR oder nPR erreichten
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „partielle Remissionsrate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a
a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.						

Da das Verzerrungspotenzials von „partielle Remissionsrate“ auf Basis der gleichen NCI-WG-Kriterien zu bewerten war wie beim Endpunkt „Gesamtansprechen“ und keine Unterschiede zwischen den Bewertungen aufgefallen sind, wird zur Begründung der Angaben in Tabelle 4-51 auf die entsprechenden Ausführungen im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 verwiesen.

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.

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu „partielle Remissionsrate“ (partial remission rate, PRR) gemäß Prüfarzt und IRC (als Sensitivitätsanalyse) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „partielle Remissionsrate“
M13-982	
PRR gemäß Prüfarzt	
N	158
PRR zum DCO	93 (58,9 %)
95 % KI	50,8 – 66,6
Patienten mit PR	84 (53,2 %)
Patienten mit nPR	9 (5,7 %)
PRR gemäß IRC (als Sensitivitätsanalyse)	
N ^a	107 ^a
PRR zum DCO gemäß IRC	77 (72,0 %)
95 % KI	62,5 – 80,2
Patienten mit PR gemäß IRC	74 (69,2 %)
Patienten mit nPR gemäß IRC	3 (2,8 %)
M14-032	
PRR gemäß Prüfarzt	
N	64
PRR zum DCO	35 (54,7 %)
95 % KI	41,7 – 67,2
Patienten mit PR	33 (51,6 %)
Patienten mit nPR	2 (3,1 %)
PRR gemäß IRC (als Sensitivitätsanalyse)	
N ^a	64
PRR zum DCO gemäß IRC	42 (65,6 %)
95 % KI	52,7 – 77,1
Patienten mit PR gemäß IRC	42 (65,6 %)
Patienten mit nPR gemäß IRC	0 (0,0 %)
a: Eine Auswertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (independent review comitee, IRC) erfolgte in der Studie M13-982 nur für die 107 Patienten in der Hauptkohorte. In der Studie M14-032 erfolgte eine Auswertung durch ein IRC für alle 64 Patienten.	
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „partielle Remissionsrate“ (PRR)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zur PRR auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

Insgesamt zeigten 93 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR). Dies entspricht einer PRR von 58,9 % (95 % KI: 50,8 – 66,6). Die in der Sensitivitätsanalyse durch das IRC bestimmte PRR betrug 72,0 % (95 % KI: 62,5 – 80,2) (Tabelle 4-52).

M14-032

Insgesamt wiesen 35 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) auf. Dies entspricht einer PRR von 54,7 % (95 % KI: 41,7 – 67,2). Die in der Sensitivitätsanalyse durch das IRC bestimmte PRR betrug 65,6 % (95 % KI: 52,7 – 77,1) (Tabelle 4-52).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.7 Minimale Resterkrankungsrate– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „minimale Resterkrankungsrate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	Erhebungszeitpunkt: zum Datum des Datenschnitts Erhebung: durch drei regionale Laboratorien Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben Analysemethode: deskriptiv, 95 % Konfidenzintervall (KI) anhand einer exakten binominalen Verteilung Angaben: Patienten, bei denen keine minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) im Blut und im Knochenmark nachgewiesen werden konnte, entspricht MRD-negativen Patienten (95 % KI). MRD-positive Patienten (95 % KI) nicht auswertbare Patienten (95 % KI) nicht ausgewertete Patienten (95 % KI) Definition: Anteil der Patienten, für die im Blut und im Knochenmark eine MRD-Negativität gemäß IWG-CLL2008 Kriterien bestimmt wurde.
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „minimale Resterkrankungsrate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a
a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.						

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „minimale Resterkrankungsrate“ erfolgte in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen der Studien M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „Minimale Resterkrankungsrate“ transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „minimale Resterkrankungsrate“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „minimale Resterkrankungsrate“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-55: Ergebnisse „minimale Resterkrankungsrate“ (minimal residual disease rate, MRD-Rate) nachgewiesen im Blut und im Knochenmark bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „minimale Resterkrankungsrate“
M13-982	
N	158
MRD-negative Patienten zum DCO	42 (26,6 %)
95 % KI	19,9 – 34,2
MRD-positive Patienten zum DCO	63 (39,9 %)
95 % KI	32,2 – 48,0
Patienten mit unbestimmtem MRD-Status	0 (0,0 %)
95 % KI	n. a. – n. a.
Patienten ohne Bestimmung des MRD-Status	53 (33,5 %)
95 % KI	26,2 – 41,5
M14-032	
N	64
MRD-negative Patienten zum DCO	16 (25,0 %)
95 % KI	15,0 – 37,4
MRD-positive Patienten zum DCO	23 (35,9 %)
95 % KI	24,3 – 48,9
Patienten mit unbestimmtem MRD-Status	0 (0,0 %)
95 % KI	n. a. – n. a.
Patienten ohne Bestimmung des MRD-Status	25 (39,1 %)
95 % KI	27,1 – 52,1
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „minimale Resterkrankungsrate“ (MRD-Rate)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zur MRD-Rate, nachgewiesen im Blut und im Knochenmark, auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

Insgesamt zeigten 42 Patienten eine MRD-Negativität. Dies entspricht einer Rate an MRD-negativen Patienten von 26,6 % (95 % KI: 19,9 – 34,2) (Tabelle 4-55).

M14-032

Insgesamt wiesen 16 Patienten eine MRD-Negativität auf. Dies entspricht einer Rate an MRD-negativen Patienten von 25 % (95 % KI: 15,0 – 37,4) (Tabelle 4-55).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.8 Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „ereignisfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts</p> <p>Erhebung: durch die Prüferärzte</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Angaben: Patienten mit Ereignis Patienten ohne Ereignis geschätztes medianes ereignisfreies Überleben mit 95 % Konfidenzintervall (KI) Kaplan-Meier-Schätzer (95 % KI) nach zwölf Monaten</p> <p>Definition: Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der frühesten Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung, des Todes oder des Wechsels zu einer neuen Anti-CLL-Behandlung. Patienten, bei denen diese Ereignisse nicht eintraten, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne jegliche Bestimmung des Krankheitsstatus nach der Baseline-Visite, wurden zum Datum des ersten Tages nach der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert.</p>
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „ereignisfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	a	nein	ja	ja	ja	a
M14-032	a	nein	ja	ja	ja	a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „ereignisfreies Überleben“ erfolgte in den Studien nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen weisen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf: Die Auswertungen der Studien erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 beschreiben die Ergebnisse zu „ereignisfreies Überleben“ transparent und übereinstimmend (5, 7, 8, 66, 68-72). Die im Rahmen einer kongruenten Auswertung der Studien M13-982 und M14-032 durchgeführte post hoc Berechnung von „ereignisfreies Überleben“ wurde für die Studie M14-032 aus im Studienverlauf adäquat erhobenen Daten durchgeführt. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „ereignisfreies Überleben“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „ereignisfreies Überleben“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu „ereignisfreies Überleben“ (event-free survival, EFS) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „ereignisfreies Überleben“
M13-982	
N	158
Patienten mit Ereignis zum DCO	68 (43,0 %)
Patienten ohne Ereignis bis zum DCO	90 (57,0 %)
medianes EFS in Monaten (95 % KI)	27,2 (21,7 – n. a.)
erstes Quartil EFS in Monaten (95 % KI)	11,3 (7,0 – 16,4)
drittes Quartil EFS in Monaten (95 % KI)	n. a. (28,2 – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	74,8 % (67,2 – 80,9)
M14-032	
N	64
Patienten mit Ereignis zum DCO	16 (25,0 %)
Patienten ohne Ereignis bis zum DCO	48 (75,0 %)
medianes EFS in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
erstes Quartil EFS in Monaten (95 % KI)	11,1 (7,3 – n. a.)
drittes Quartil EFS in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	71,7 % (56,6 – 82,4)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

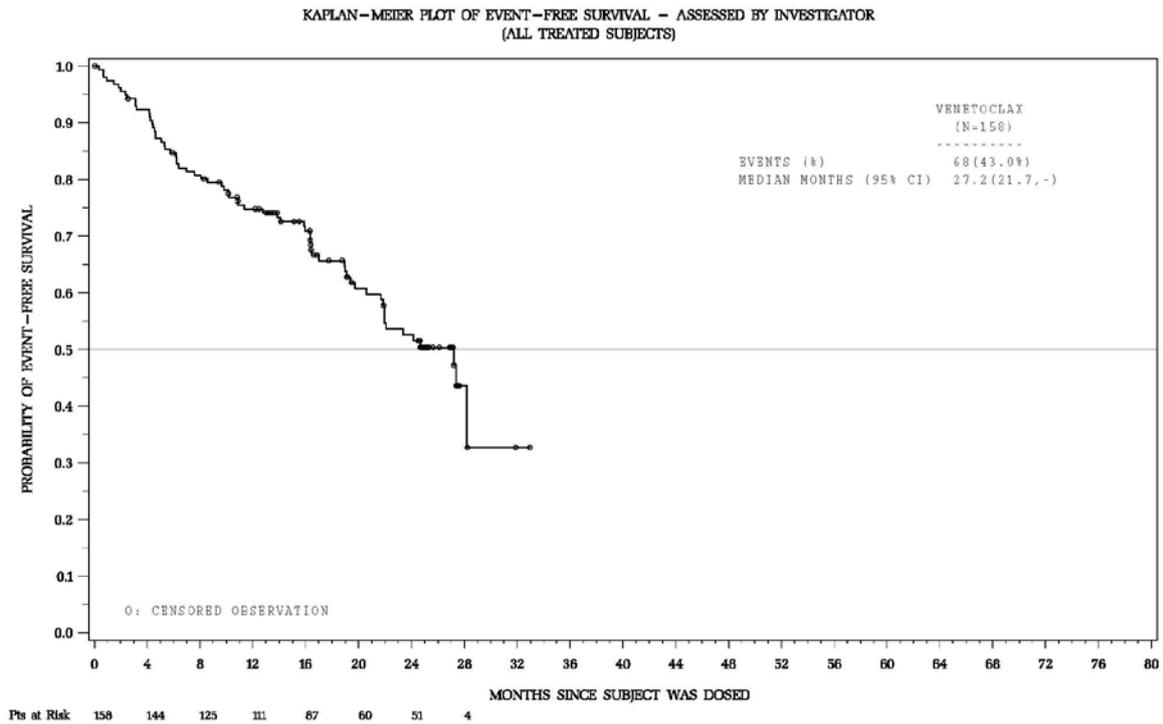


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für „ereignisfreies Überleben“ erhoben in der Studie M13-982

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

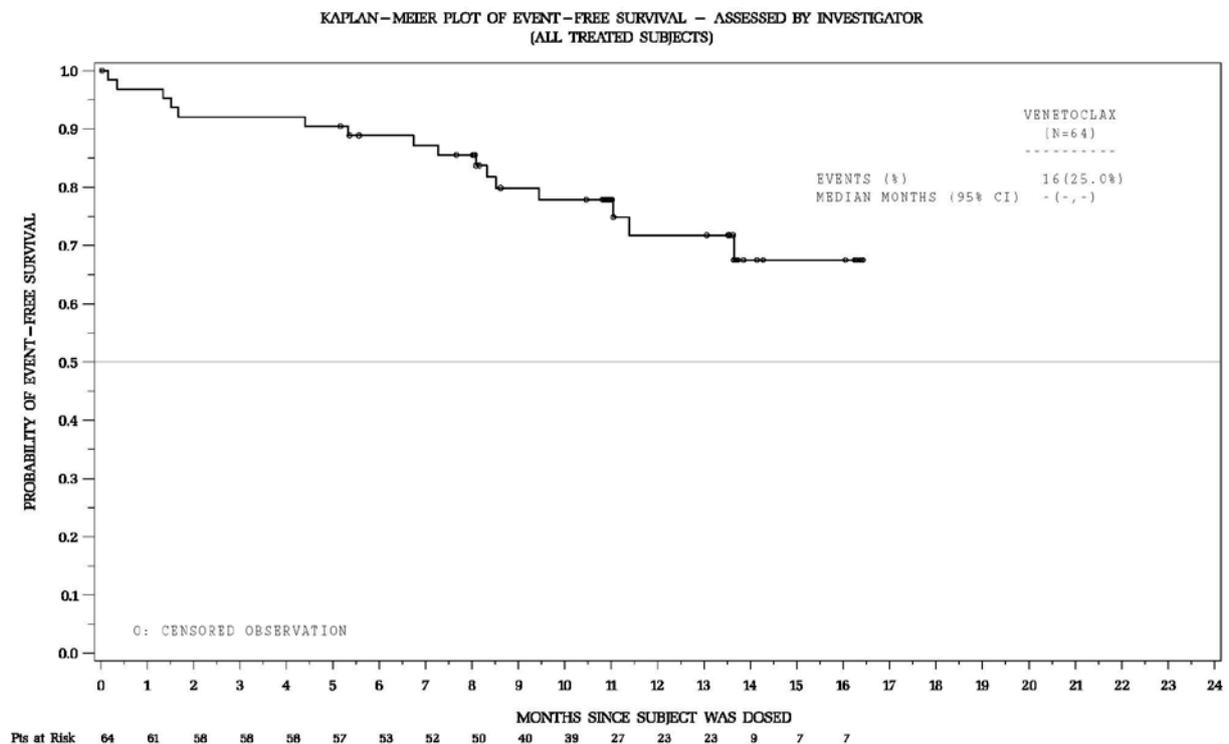


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für „ereignisfreies Überleben“ erhoben in der Studie M14-032

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „ereignisfreies Überleben“ (EFS)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zum EFS auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. Für die Studienpopulation der Studie M14-032 wurde das mediane EFS aufgrund der zu geringen Anzahl von Ereignissen zu diesem Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht.

M13-982

In der Studie M13-982 betrug das medianes EFS 27,2 Monate (95 % KI: 21,7 – n. a.). Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % der Patienten ein EFS kleiner als 11,3 Monate (95 % KI: 7,0 – 16,4). In der laufenden Studie M13-982 wurde im Rahmen des Datenschnitts zum 10.06.2016 eine hohe Patientenanzahl zensiert. Es reichen daher wenige späte Ereignisse, um das mediane EFS zu erreichen. Mit längerer Beobachtungsdauer für die derzeit zensierten Patienten ist daher mit einer Änderung bezüglich des medianen EFS zu rechnen. Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 12) hatten 74,8 % der Patienten (95 % KI: 67,2 – 80,9) nach zwölf Monaten keins der folgenden Ereignisse: fortschreitende Erkrankung, Tod oder Wechsel zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung (Tabelle 4-58).

M14-032

Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % der Patienten ein EFS kleiner als 11,1 Monate (95 % KI: 7,3 – n. a.). Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 13) hatten 71,7 % (95 % KI: 56,6 – 82,4) der Patienten nach zwölf Monaten keines der folgenden Ereignisse: fortschreitende Erkrankung, Tod oder Wechsel zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung (Tabelle 4-58).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.9 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts</p> <p>Erhebung: durch die Prüfarzte</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Angaben: Patienten mit Ereignis Patienten ohne Ereignis geschätztes medianes progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) mit 95 % Konfidenzintervall (KI) Kaplan-Meier-Schätzer (95 % KI) nach zwölf Monaten</p> <p>Definition: Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der frühesten Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung oder des Todes. Patienten, bei denen diese Ereignisse nicht eintraten, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne jegliche Bestimmung des Krankheitsstatus nach der Baseline-Visite wurden zum Datum des ersten Tages nach der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert.</p>
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	a	nein	ja	ja	ja	a
M14-032	a	nein	ja	ja	ja	a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „progressionsfreies Überleben“ erfolgte in den Studien nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen weisen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf: Die Auswertungen der Studien erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „progressionsfreies Überleben“ transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „progressionsfreies Überleben“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „progressionsfreies Überleben“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-61: Ergebnisse zu „progressionsfreies Überleben“ (progression-free survival, PFS) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „progressionsfreies Überleben“
M13-982	
N	158
Patienten mit Ereignis zum DCO	67 (42,4 %)
Patienten ohne Ereignis bis zum DCO	91 (57,6 %)
medianes PFS in Monaten (95 % KI)	27,2 (21,9 – n. a.)
erstes Quartil PFS in Monaten (95 % KI)	14,1 (7,6 – 17,0)
drittes Quartil PFS in Monaten (95 % KI)	n. a. (28,2 – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	76,7 % (69,1 – 82,6)
M14-032	
N	64
Patienten mit Ereignis zum DCO	16 (25,0 %)
Patienten ohne Ereignis bis zum DCO	48 (75,0 %)
medianes PFS in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
erstes Quartil PFS in Monaten (95 % KI)	11,1 (7,3 – n. a.)
drittes Quartil PFS in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	71,7 % (56,6 – 82,4)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

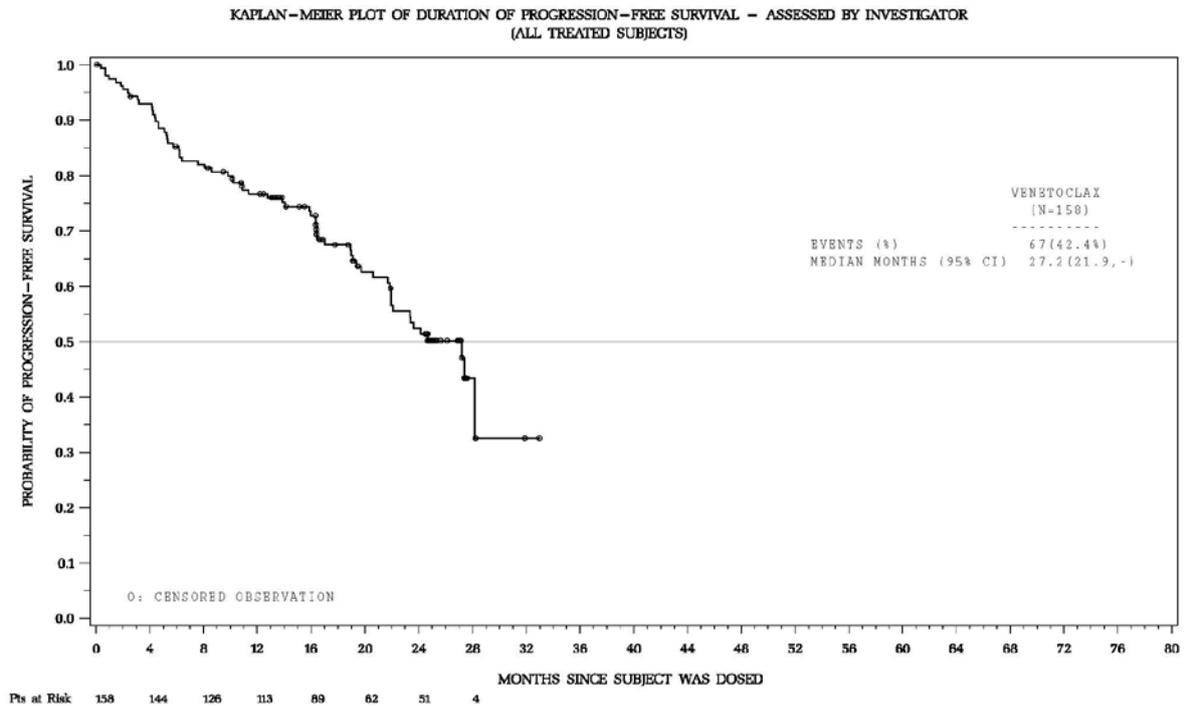


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für „progressionsfreies Überleben“ erhoben in der Studie M13-982

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

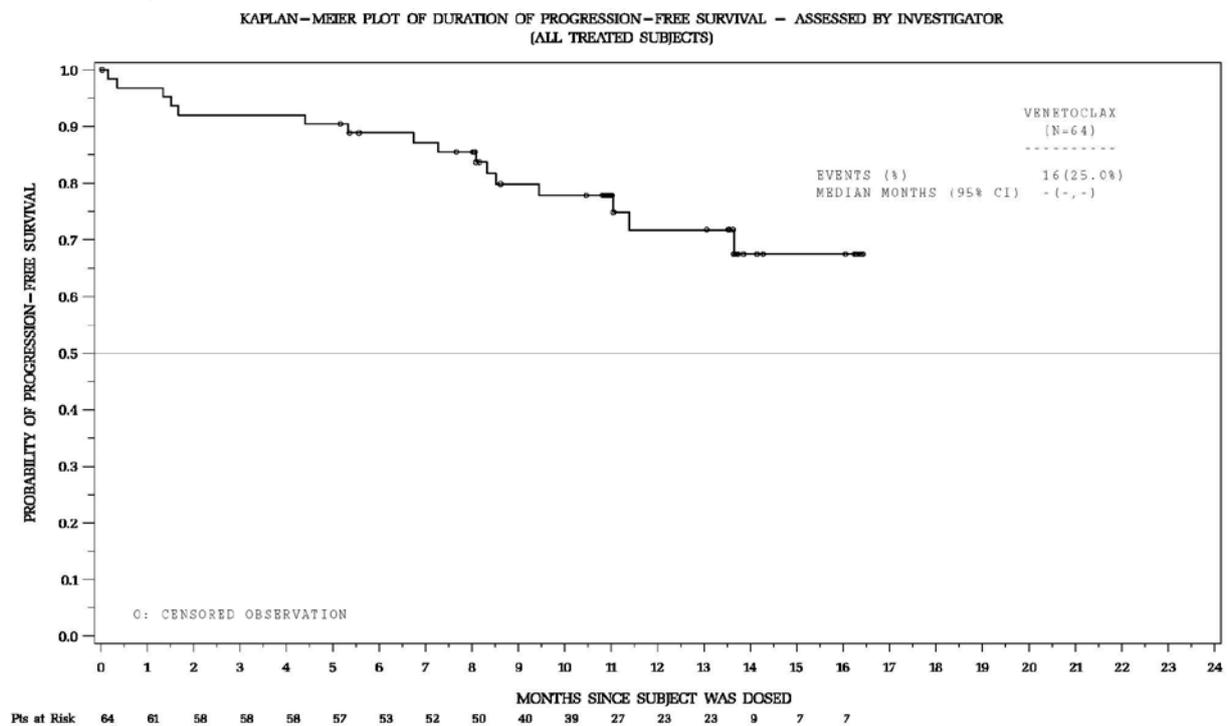


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für „progressionsfreies Überleben“ erhoben in der Studie M14-032

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „progressionsfreies Überleben“ (PFS)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zum PFS auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. In der Studie M14-032 wurde das mediane PFS aufgrund der zu geringen Anzahl von Ereignissen zu diesem Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht.

M13-982

Das PFS betrug in der Studie M13-982 im Median 27,2 Monate (95 % KI: 21,9 – n. a.). Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % der Patienten ein PFS kleiner als 14,1 Monate (95 % KI: 7,6 – 17,0). In der laufenden Studie M13-982 wurde im Rahmen des Datenschnitts zum 10.06.2016 eine hohe Patientenanzahl zensiert. Es reichen daher wenige späte Ereignisse, um das mediane PFS zu erreichen. Mit längerer Beobachtungsdauer für die derzeit zensierten Patienten, ist daher mit einer Änderung bezüglich des medianen PFS zu rechnen. Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 14) zeigten 76,7 % (95 % KI: 69,1 – 82,6) der Patienten nach zwölf Monaten weder ein Fortschreiten der Erkrankung noch verstarben sie (Tabelle 4-61).

M14-032

Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % der Patienten ein PFS kleiner als 11,1 Monate (95 % KI: 7,3 – n. a.). Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 15) zeigten 71,7 % (95 % KI: 56,6 – 82,4) der Patienten nach zwölf Monaten weder ein Fortschreiten der Erkrankung noch verstarben sie (Tabelle 4-61).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.10 Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts</p> <p>Erhebung: durch die Prüfarzte</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Angaben: Patienten mit Ereignis Patienten ohne Ereignis geschätzte mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung mit 95 % Konfidenzintervall (KI) Kaplan-Meier-Schätzer (95 % KI) nach zwölf Monaten</p> <p>Definition: Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der frühesten Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung (progressive disease, PD). Patienten, bei denen keine PD eintrat, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne jegliche Bestimmung des Krankheitsstatus nach der Baseline-Visite wurden zum Datum des ersten Tages nach der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert.</p>
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	a	nein	ja	ja	ja	a
M14-032	a	nein	ja	ja	ja	a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ erfolgte in den Studien nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen weisen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf: Die Auswertungen der Studien erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-64: Ergebnisse zu „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ (time to progression, TTP) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“
M13-982	
N	158
Patienten mit Ereignis zum DCO	57 (36,1 %)
Patienten ohne Ereignis bis zum DCO	101 (63,9 %)
mediane TTP in Monaten (95 % KI)	27,4 (21,9 – n. a.)
erstes Quartil TTP in Monaten (95 % KI)	16,3 (10,2 – 19,1)
drittes Quartil TTP in Monaten (95 % KI)	n. a. (28,2 – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	79,6 % (72,1 – 85,3)
M14-032	
N	64
Patienten mit Ereignis zum DCO	13 (20,3 %)
Patienten ohne Ereignis bis zum DCO	51 (79,7 %)
mediane TTP in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
erstes Quartil TTP in Monaten (95 % KI)	13,7 (8,3 – n. a.)
drittes Quartil TTP in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	75,3 % (59,7 – 85,6)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

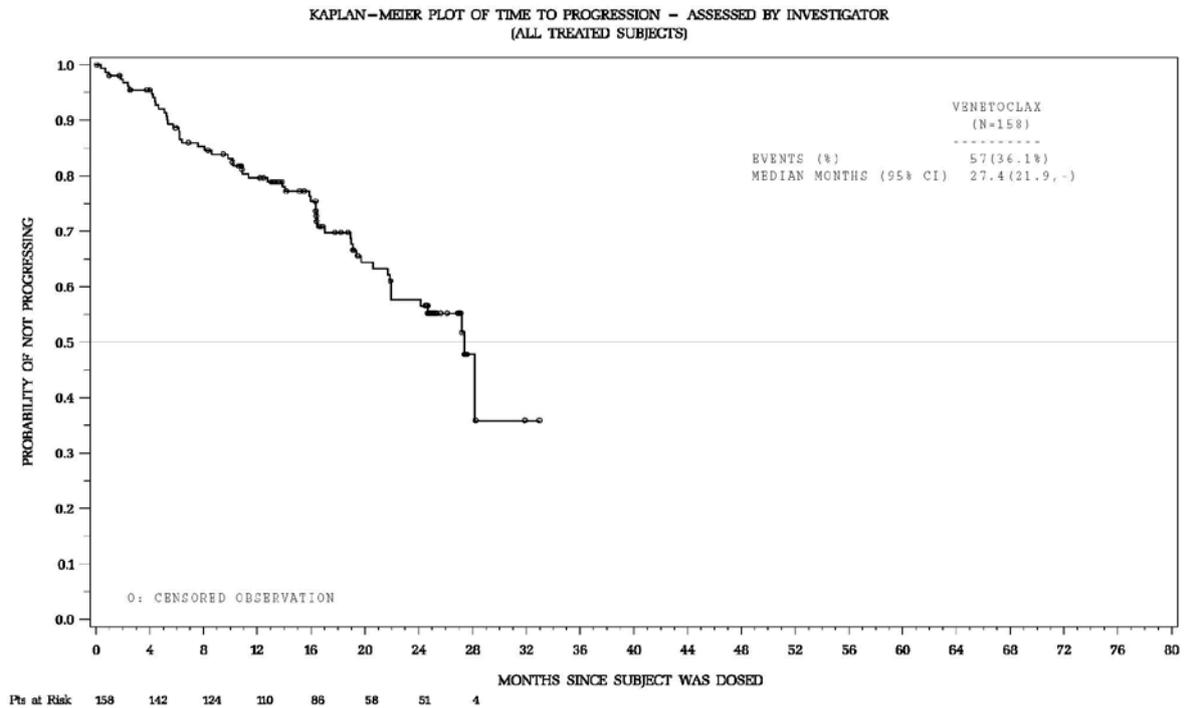


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ erhoben in der Studie M13-982

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

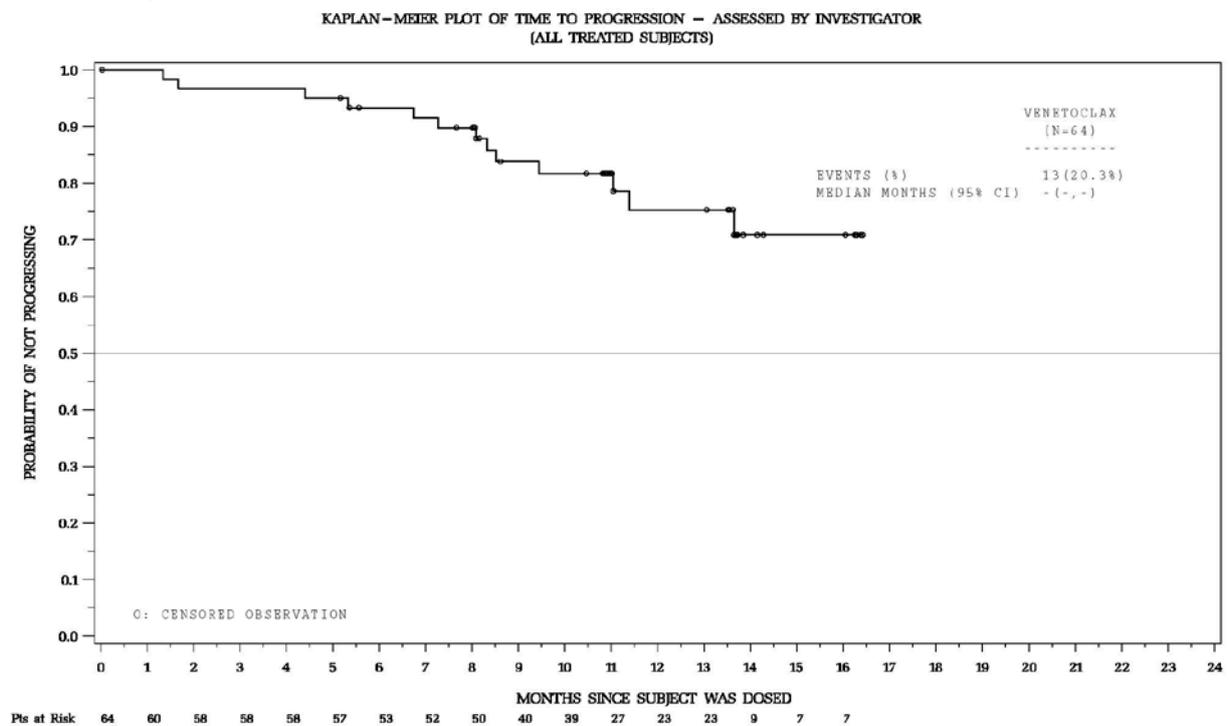


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ erhoben in der Studie M14-032

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ (TTP)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zur TTP auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. In der Studie M14-032 wurde die mediane TTP aufgrund der zu geringen Anzahl von Ereignissen zu diesem Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht.

M13-982

Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % der Patienten eine TTP kleiner als 16,3 Monate (95 % KI: 10,2 – 19,1). Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 16) wiesen 79,6 % (95 % KI: 72,1 – 85,3) der Patienten nach zwölf Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung auf (Tabelle 4-64).

M14-032

Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % der Patienten eine TTP kleiner als 13,7 Monate (95 % KI: 8,3 – n. a.). Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 17) wiesen 75,3 % (95 % KI: 59,7 – 85,6) der Patienten nach zwölf Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung auf (Tabelle 4-64).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.11 Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts Erhebung: durch die Prüfarzte Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben und bei der Baseline-Visite eine Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count, ALC) größer als $> 5 \times 10^9/l$ aufwiesen und jemals eine 50 %ige Reduktion der ALC zeigten Analysemethode: deskriptiv Angaben: mittlere Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC (time to 50 % reduction of ALC, TTRALC) mit Standardabweichung und 95 % Konfidenzintervall mediane TTRALC mit Spanne Definition: Anzahl an Tagen, wenn möglich in Stunden, vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum an dem die ALC auf die Hälfte des Ausgangswerts reduziert wurde.
M14-032	Endpunkt nicht erhoben.
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	Endpunkt nicht erhoben.					
a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.						

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ erfolgte in der Studie M13-982 nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen weisen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf: Die Auswertung der Studie M13-982 erfolgte auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben und zu Studienbeginn eine Lymphozytose aufzeigten und jemals eine 50 %ige Reduktion der ALC zeigten.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 beschreiben die Ergebnisse zu „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ transparent und übereinstimmend (5, 7, 8, 66, 68-72). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ im Interimstudienbericht, dem entsprechenden statistischen Analyseplan und Studienprotokoll waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den im vorliegenden Interimstudienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ (time to 50 % reduction of absolute lymphocyte count, TTRALC) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“
M13-982	
Anzahl Patienten, die bei der Baseline-Visite eine ALC größer als $5 \times 10^9/l$ aufwiesen und jemals eine 50 %ige Reduktion der ALC zeigten	125
mittlere TTRALC in Wochen (STD)	1,2 (0,88)
95 % KI	1,1 – 1,4
mediane TTRALC in Wochen (Spanne)	1,1 (0,3 – 4,1)
M14-032	
Endpunkt nicht erhoben.	
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ (TTRALC)

In der Studie M13-982 basieren die Ergebnisse zur TTRALC auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten) und resultieren aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. In der Studie M14-032 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

M13-982

Insgesamt zeigten 125 Patienten eine erhöhte Gesamtlymphozytenanzahl gemäß der NCI-WG-Kriterien. Die Patienten in der Studie M13-982 erreichten im Durchschnitt nach 1,2 Wochen (STD: 0,88) eine 50 %ige Reduktion der ALC. Die mediane TTRALC betrug 1,1 Wochen (Spanne: 0,3 – 4,1) (Tabelle 4-67).

M14-032

Der Endpunkt „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ wurde in der Studie M14-032 nicht erhoben.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.12 Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts Erhebung: anhand Studiendokumentation Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben Analysemethode: deskriptiv, 95 % Konfidenzintervall (KI) anhand einer exakten binominalen Verteilung Angaben: Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten (95 % KI) Patienten, die nicht zur Stammzelltransplantation wechselten (95 % KI) Definition: Anteil der Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten
M14-032	Endpunkt nicht erhoben.
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	Endpunkt nicht erhoben.					
a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.						

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ erfolgte in der Studie M13-982 nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen weisen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf: Die Auswertungen der Studie erfolgte auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 beschreiben die Ergebnisse zu „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ transparent und übereinstimmend (5, 7, 8, 66, 68-72). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ im Interimstudienbericht, dem entsprechenden statistischen Analyseplan und Studienprotokoll waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den im vorliegenden Interimstudienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“
M13-982	
N	158
Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten	4 (2,5 %)
95 % KI	0,7 – 6,4
Patienten, die nicht zur Stammzelltransplantation wechselten	154 (97,5 %)
95 % KI	93,6 – 99,3
M14-032	
Endpunkt nicht erhoben.	
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“

Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten, basieren in der Studie M13-982 auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Diese resultieren aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. In der Studie M14-032 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

M13-982

Insgesamt wechselten vier Patienten zu einer Stammzelltransplantation. Dies entspricht einem Anteil von 2,5 % (95 % KI: 0,7 – 6,4) (Tabelle 4-70).

M14-032

Dieser Endpunkt „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ wurde in der Studie M14-032 nicht erhoben.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.1.13 Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitraum: zum Datum des Datenschnitts</p> <p>Erhebung: anhand Studiendokumentation</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>Angaben: Patienten mit Ereignis Patienten ohne Ereignis geschätzte mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment, TTNT) mit 95 % Konfidenzintervall (KI) Kaplan-Meier-Schätzer (95 % KI) nach zwölf Monaten</p> <p>Definition: Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum einer neuen, nicht dem Studienprotokoll entsprechenden, Einnahme einer Anti-CLL-Medikation oder bis zum Datum des Todes. Patienten, die keine nächste Anti-CLL-Behandlung erhielten, wurden zum letzten Datum zensiert, zu dem bekannt war, dass keine nicht dem Studienprotokoll entsprechende Anti-CLL-Behandlung begonnen wurde.</p>
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ erfolgte in den Studien nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen weisen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf: Die Auswertungen der Studien erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-73: Ergebnisse zu „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ (time to next anti-CLL treatment, TTNT) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“
M13-982	
N	158
Patienten mit Ereignis zum DCO	58 (36,7 %)
Patienten ohne Ereignis bis zum DCO	100 (63,3 %)
mediane TTNT in Monaten (95 % KI)	28,6 (24,9 – n. a.)
erstes Quartil TTNT in Monaten (95 % KI)	14,1 (8,3 – 21,0)
drittes Quartil TTNT in Monaten (95 % KI)	n. a. (28,8 – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	78,2 % (70,8 – 83,9)
M14-032	
N	64
Patienten mit Ereignis zum DCO	9 (14,1 %)
Patienten ohne Ereignis bis zum DCO	55 (85,9 %)
mediane TTNT in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
erstes Quartil TTNT in Monaten (95 % KI)	n. a. (7,8 – n. a.)
drittes Quartil TTNT in Monaten (95 % KI)	n. a. (n. a. – n. a.)
Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	85,4 % (73,8 – 92,1)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

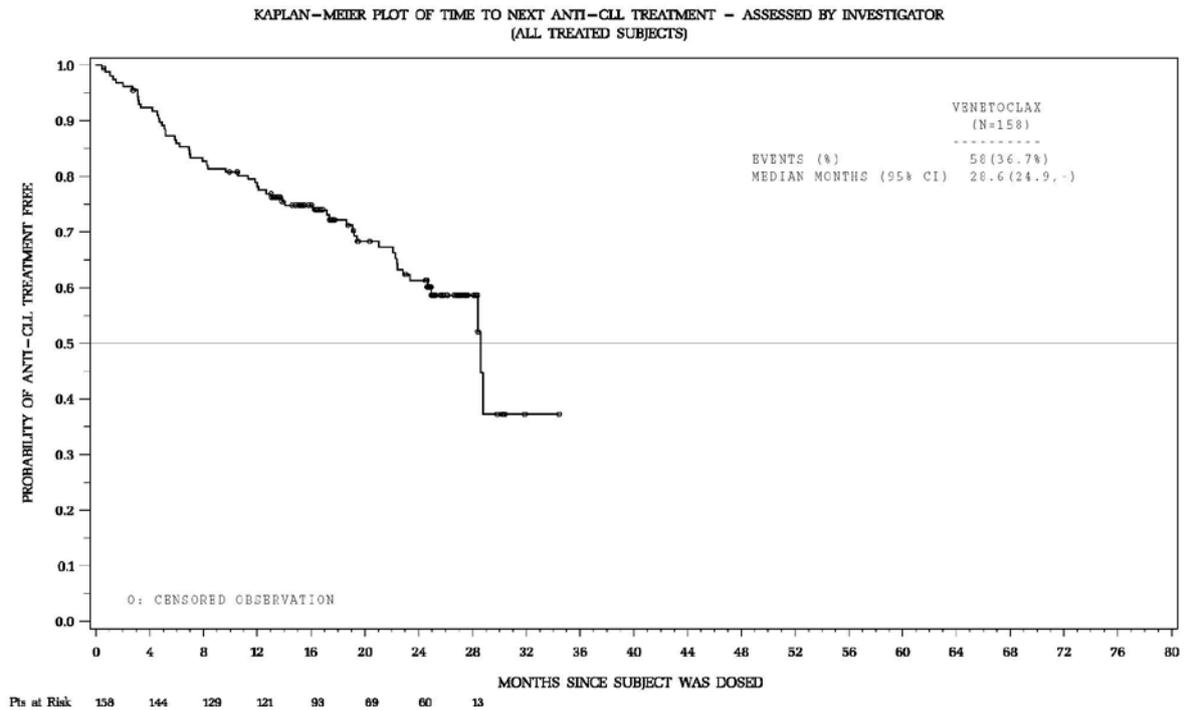


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ erhoben in der Studie M13-982

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

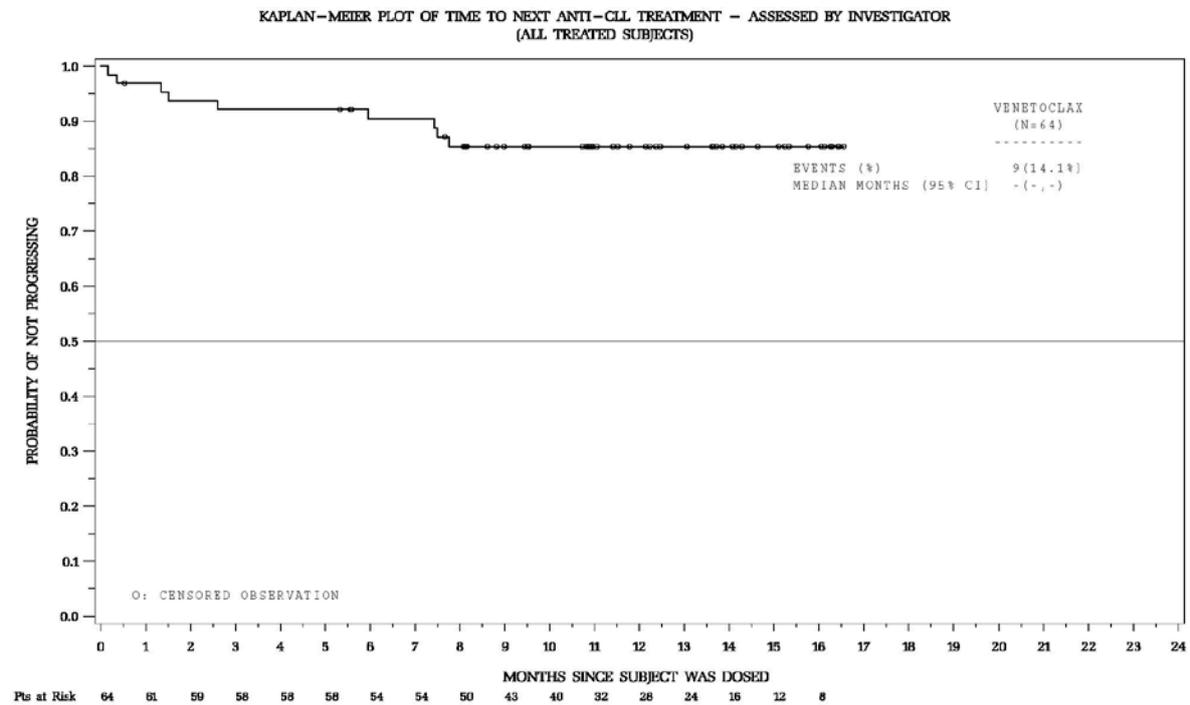


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ erhoben in der Studie M14-032

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ (TTNT)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zur TTNT auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Diese resultieren aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. Für die Studienpopulation der Studie M14-032 wurde die mediane TTNT aufgrund der zu geringen Anzahl von Ereignissen zu diesem Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht.

M13-982

Die mediane TTNT beträgt zum DCO 28,6 Monate (95 % KI: 24,9 – n. a.). Gemäß Berechnung des ersten Quartils zeigten 25 % der Patienten eine TTNT kleiner als 14,1 Monate (95 % KI: 8,3 – 21,0). Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 18) waren nach zwölf Monaten 78,2 % der Patienten (95 % KI: 70,8 – 83,9) nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt (Tabelle 4-73).

M14-032

Die mediane TTNT wurde zum DCO noch nicht erreicht. Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 19) waren nach zwölf Monaten 85,4 % der Patienten (95 % KI: 73,8 – 92,1) nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt (Tabelle 4-73).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.14 Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des Datenschnitts</p> <p>Erhebung: als Fragebogen zu den Visiten</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: gemittelter Unterschied zum Ausgangswert mit Angabe des 95 % Konfidenzintervall (KI) und der Standardabweichung (standard deviation, STD)</p> <p>Angaben: Ausgangszahl der analysierten Patienten Anzahl der analysierten Patienten zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 4) Anzahl der analysierten Patienten zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 96) mittlere Ausgangswerte der Bewertungen der Symptom- und Beeinträchtigungsschwere (STD) mittlere Ausgangswerte der Bewertungen der Symptom- und Beeinträchtigungsschwere derjenigen Patienten, die in die Berechnung der jeweiligen Mittelwertsdifferenzen (MWD) eingeschlossen wurden mittlere Werte der frühesten und finalen Bewertungen der Symptom- und Beeinträchtigungsschwere (STD) MWD zu den jeweiligen Ausgangswerten (95 % KI, STD)</p> <p>Ergänzende Darstellung: Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten Rücklaufquote bezogen auf die zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten^b</p> <p>Definition: Daten zu patientenberichteten Auswirkungen der Therapie basierend auf dem MDASI-Fragebogen, mit dem 13 Symptomkategorien und sechs durch Symptome beeinflussbare Lebensbereiche beurteilt wurden.</p>
M14-032	Endpunkt nicht erhoben.
<p>a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.</p> <p>b: Die Anzahlen der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten wurden für die Studie M13-982 aus den Daten zum „Gesamtüberleben“ entnommen (Woche 4 = 156, Woche 96 = 73).</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	Endpunkt nicht erhoben.					
a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.						

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ erfolgte in der Studie M13-982 nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen der Studie M13-982 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studie erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Für die Analysen der Studie M13-982 zum DCO wurden der Ausgangswert, so wie der frühest- und spätmöglicher Erhebungszeitpunkt herangezogen. Insbesondere zum Letzteren wurden niedrige Rücklaufquoten berechnet (< 70 %). Es ist anzumerken, dass zum DCO nicht alle Patienten die maximale Beobachtungszeit und somit bspw. Woche 96 erreicht hatten. Bei der finalen Studienauswertung wird daher ein besserer Rücklauf für die späteren Erhebungszeitpunkte erwartet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 beschreiben die Ergebnisse zu „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ transparent und übereinstimmend (5, 7, 8, 66, 68-72). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ im Interimstudienbericht, dem entsprechenden statistischen Analyseplan und Studienprotokoll waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den im vorliegenden Interimstudienbericht, statistischen Analyseplan und Studienprotokoll definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-76: Ergebnisse „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ (M.D. Anderson symptom inventory, MDASI) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“
M13-982	
N	158
Symptomschwere	
Ausgangsanzahl der analysierten Patienten	146
mittlerer Ausgangswert (STD)	1,5 (1,48)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	78
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	1,6 (1,46)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	1,3 (1,19)
MWD zwischen Ausgangswert und mittlerem Wert zu Woche 4 (STD)	-0,3 (1,17)
95 % KI	-0,6 – -0,1
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	53
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	1,6 (1,32)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	1,4 (1,63)
MWD zwischen Ausgangswert und mittlerem Wert zu Woche 96 (STD)	-0,2 (1,62)
95 % KI	-0,7 – 0,2
Beinträchtigungsschwere	
Ausgangsanzahl der analysierten Patienten	145
mittlerer Ausgangswert (STD)	2,0 (2,39)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	75
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	2,2 (2,37)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	1,6 (1,60)
MWD zwischen Ausgangswert und mittlerem Wert zu Woche 4 (STD)	-0,6 (1,98)
95 % KI	-1,1 – -0,1

Studie	Ergebnisse zu „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	54
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	2,2 (2,32)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	1,6 (2,18)
MWD zwischen Ausgangswert und mittlerem Wert zu Woche 96 (STD)	-0,6 (2,43)
95 % KI	-1,3 – 0,1
M14-032	
Endpunkt nicht erhoben.	
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

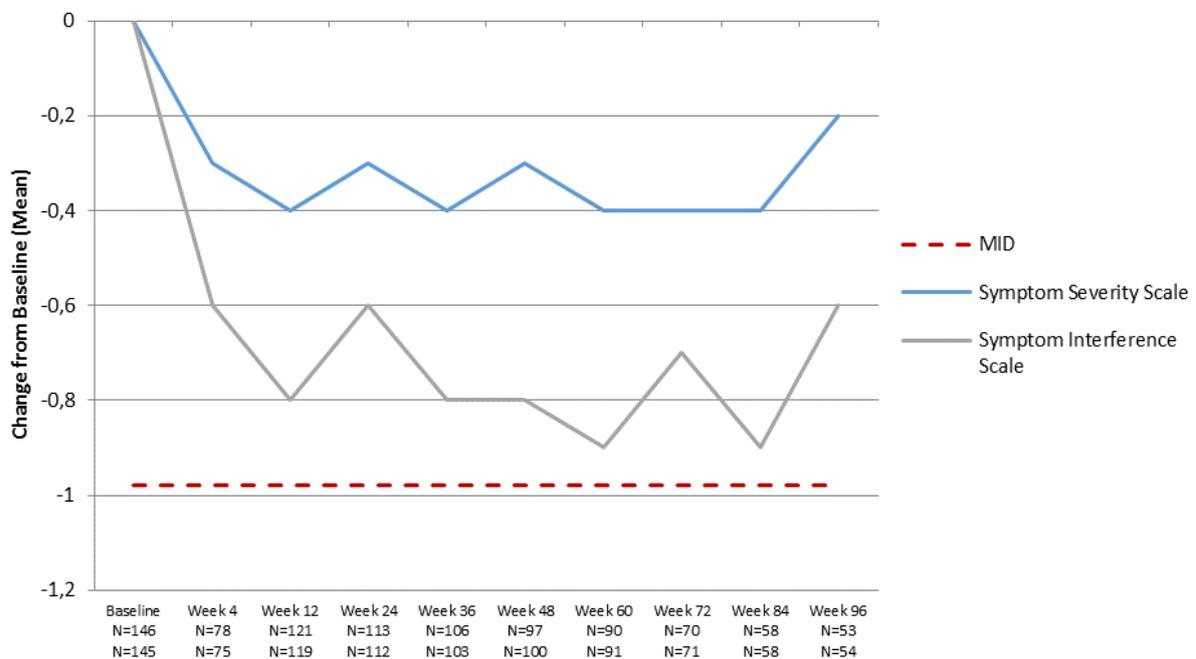


Abbildung 20: Verlauf der Bewertungen von Symptomschwere und Beeinträchtigungsschwere der MDASI in der Studie M13-982

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben (Reihenfolge gemäß Legende).

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ (MDASI)

In der Studie M13-982 basieren die Ergebnisse zur MDASI auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten) und resultieren aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016. In der Studie M14-032 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

M13-982

Für die Symptomschwerebewertung der MDASI wurde für die 146 analysierten Patienten ein Ausgangswert von 1,5 Punkten (STD: 1,48) ermittelt. Im Verlauf der Studie zeigten die 78 analysierte Patienten bezüglich der Syptomschwere einen mittleren Wert von 1,3 Punkten (STD: 1,19) zu Woche 4 mit einem Ausgangswert von 1,6 Punkten (STD: 1,46). Die Differenz zwischen gemitteltem Ausgangswert und Wert zur vierten Woche lag bei -0,3 Punkten (STD: 1,17) und zeigt damit eine Verbesserung in der Symptomschwere an. Zu Woche 96 verbesserte sich die MDASI bezüglich der Symptomschwere bei den 53 analysierten Patienten um durchschnittlich -0,2 Punkte (STD: 1,62) von dem mittleren Ausgangswert 1,6 Punkte (STD: 1,32) zu einen Wert von 1,4 Punkten (STD: 1,63) (Tabelle 4-76 und Abbildung 20).

Für die Beeinträchtigungsschwerebewertung der MDASI wurde für die 145 analysierten Patienten ein Ausgangswert von durchschnittlich 2,0 Punkten (STD: 2,39) ermittelt. Im Verlauf der Studie zeigten die 75 analysierten Patienten bezüglich der Beeinträchtigungsschwere einen mittleren Wert von 1,6 Punkten (STD: 1,60) zu Woche 4 mit einem Ausgangswert zu Woche 4 von 2,2 Punkten (STD: 2,37). Die Differenz zwischen gemitteltem Ausgangswert und dem Wert zur vierten Woche lag bei -0,6 Punkten (STD: 1,98) und zeigt damit eine Verbesserung in der Beeinträchtigungsschwere an. Zu Woche 96 verbesserte sich die MDASI bezüglich der Beeinträchtigungsschwere bei 54 Patienten um durchschnittlich -0,6 Punkte (STD: 2,43) von dem mittleren Ausgangswert 2,2 Punkte (STD: 2,32) zu einen mittleren Wert von 1,6 Punkten (STD: 2,18) (Tabelle 4-76 und Abbildung 20).

M14-032

Der Endpunkt „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ wurde in dieser Studie nicht erhoben.

Rücklaufquoten der MDASI**M13-982**

Die Rücklaufquoten für die Symptomschwerebewertung der MDASI zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 4, Anzahl zu Woche 96) betragen 92 %, 49 % und 34 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 158 Patienten. Da zum Zeitpunkt des DCO noch nicht alle Patienten über die volle Laufzeit der Studie beobachtet wurden, wurde basierend auf den Ergebnissen zum OS die Rücklaufquote auf der Basis der Patienten berechnet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie unter Beobachtung standen (number of patients at risk). Der Ausschluss von Patienten, die bereits vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorben sind und von Patienten, die noch keine entsprechende Beobachtungsdauer aufweisen und vorher zensiert wurden, erscheint als eine ebenso valide Grundlage für die Berechnung der Rücklaufquoten und wird daher ergänzend dargestellt. Hierbei ergeben sich Rücklaufquoten von jeweils 92 %, 50 % und 68 %.

Die Rücklaufquoten für die Beeinträchtigungsschwerebewertung der MDASI zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 4, Anzahl zu Woche 96) betragen 92 %, 47 % und 34 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 158 Patienten. Bezogen auf die Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie unter Beobachtung standen (number of patients at risk), ergeben sich Rücklaufquoten von jeweils 92 %, 48 % und 69 %.

M14-032

Der Endpunkt „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ wurde in dieser Studie nicht erhoben.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.15 Visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von „visuelle Analogskala des EQ-5D“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des Datenschnitts (data cut-off, DCO)</p> <p>Erhebung: als Fragebogen zu den Visiten</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: deskriptiv, Mittelwertsdifferenz (MWD) zum Ausgangswert mit Angabe des 95 % Konfidenzintervall (KI) und der Standardabweichung (standard deviation, STD)</p> <p>Angaben: Ausgangszahl der analysierten Patienten Anzahl der analysierten Patienten zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 4) Anzahl der analysierten Patienten zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 96) mittlerer Ausgangswert der Bewertung auf einer visuellen Analogskala (VAS) (STD) mittlerer Ausgangswert der Bewertungen auf einer VAS derjenigen Patienten, die in die Berechnung der jeweiligen MWD eingeschlossen wurden mittlere Werte der frühesten und finalen Bewertungen auf einer VAS (STD) MWD zu den jeweiligen Ausgangswerten (95 % KI, STD) Ergänzende Darstellung: Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten Rücklaufquote bezogen auf die zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten^b</p> <p>Definition: Daten basierend auf dem EuroQol-5-Dimensions-(EQ-5D)-Fragebogen, bei dem mit einer VAS die Gesamtgesundheit des Patienten bewertet wurde.</p>
M14-032	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des DCO</p> <p>Erhebung: als Fragebogen zu den Visiten</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: deskriptiv, MWD zum Ausgangswert mit Angabe des 95 % KI und der STD</p>

Studie	Operationalisierung ^a
	<p>Angaben: Ausgangszahl der analysierten Patienten Anzahl der analysierten Patienten zum frühesten – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen Erhebungszeitpunkt (Woche 24) Anzahl der analysierten Patienten zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) mittlerer Ausgangswert der Bewertung auf einer VAS (STD) mittlerer Ausgangswert der Bewertungen auf einer VAS derjenigen Patienten, die in die Berechnung der jeweiligen MWD eingeschlossen wurden mittlere Werte der frühesten und finalen Bewertungen auf einer VAS (STD) MWD zu den jeweiligen Ausgangswerten (95 % KI, STD)</p> <p>Ergänzende Darstellung: Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten Rücklaufquote bezogen auf die zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten^c</p>
	<p>Definition: Daten basierend auf dem EQ-5D-Fragebogen, bei dem mit einer VAS die Gesamtgesundheit des Patienten bewertet wurde.</p>
<p>a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert. b: Die Anzahlen der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten wurden für die Studie M13-982 aus den Daten zum „Gesamtüberleben“ entnommen (Woche 4 = 156, Woche 96 = 73). c: Die Anzahlen der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten wurden für die Studie M14-032 aus den Daten zum „Gesamtüberleben“ nachberechnet (Woche 24 = 58, Woche 60 = 27). Die Kaplan-Meier-Auswertung zum „Gesamtüberleben“ in dieser Studie wies statt wochengenauer Angabe zur Anzahl der unter Beobachtung stehenden Patienten (patients at risk) Angaben auf einer Monatsskala aus. Es wurden der Woche 24 (5,54 Monate) und der Woche 60 (13,85 Monate) in einem konservativen Ansatz der Monat 5 bzw. der Monat 13 zugeordnet. Dabei entspricht ein Jahr zwölf Monaten und damit 52 Wochen (52/12 = 4,33).</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „visuelle Analogskala des EQ-5D“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a
<p>a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.</p>						

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „visuelle Analogskala des EQ-5D“ erfolgte in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen der Studien M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Für die Analysen der Studien M13-982 und M14-032 zum DCO wurden der Ausgangswert, so wie der frühest- und spätmöglicher Erhebungszeitpunkt herangezogen. Insbesondere zum Letzteren wurden niedrige Rücklaufquoten berechnet (< 70 %). Es ist anzumerken, dass in beiden Studien zum DCO nicht alle Patienten die maximale Beobachtungszeit erreicht hatten. Bei der finalen Studienauswertung wird daher jeweils ein besserer Rücklauf für die späteren Erhebungszeitpunkte erwartet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „visuelle Analogskala des EQ-5D“ transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „visuelle Analogskala des EQ-5D“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „visuelle Analogskala des EQ-5D“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

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.

Tabelle 4-79: Ergebnisse „visuelle Analogskala des EQ-5D“ (EQ-5D-VAS) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „visuelle Analogskala des EQ-5D“
M13-982	
N	158
VAS-Bewertung	
Ausgangszahl der analysierten Patienten	143
mittlerer Ausgangswert (STD)	67,94 (22,040)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	78
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	64,69 (22,107)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	72,96 (16,978)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	8,27 (15,975)
95 % KI	4,67 – 11,87
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	65,71 (20,671)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	75,94 (20,705)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	10,24 (21,598)
95 % KI	4,16 – 16,31

Studie	Ergebnisse zu „visuelle Analogskala des EQ-5D“
M14-032	
N	64
VAS-Bewertung	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	66,1 (23,71)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	38
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	71,9 (18,00)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	81,2 (18,41)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	9,3 (15,64)
95 % KI	4,1 – 14,4
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	18
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	72,4 (14,71)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	78,1 (19,82)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	5,6 (20,27)
95 % KI	-4,5 – 15,7
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

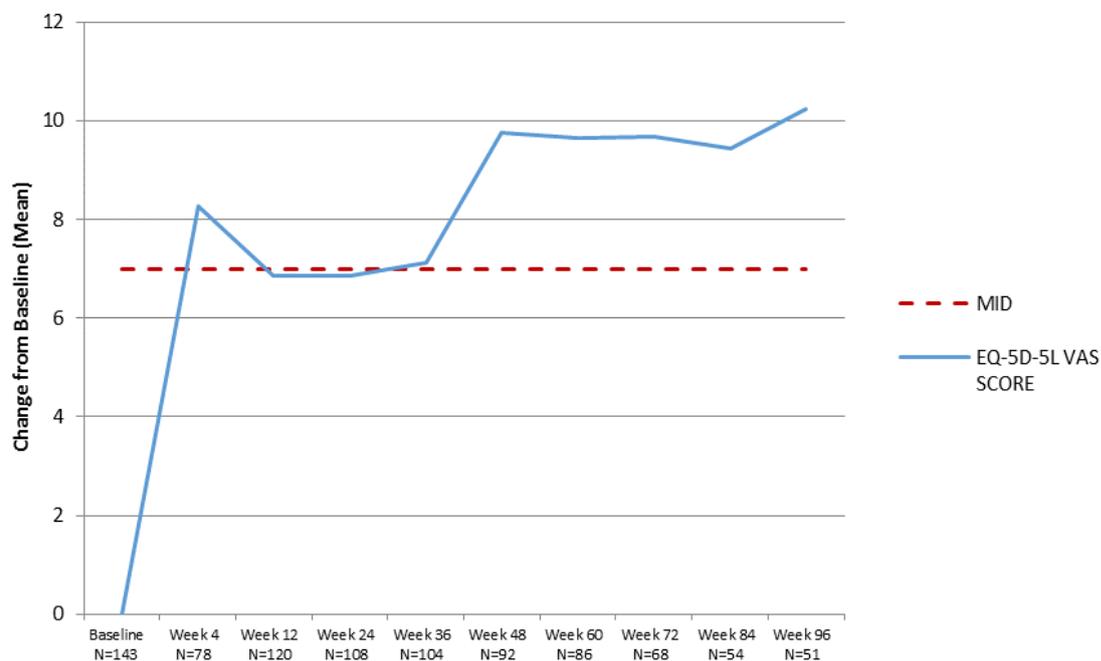


Abbildung 21: Verlauf der EQ-5D-VAS in der Studie M13-982

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) für alle Erhebungszeitpunkte. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

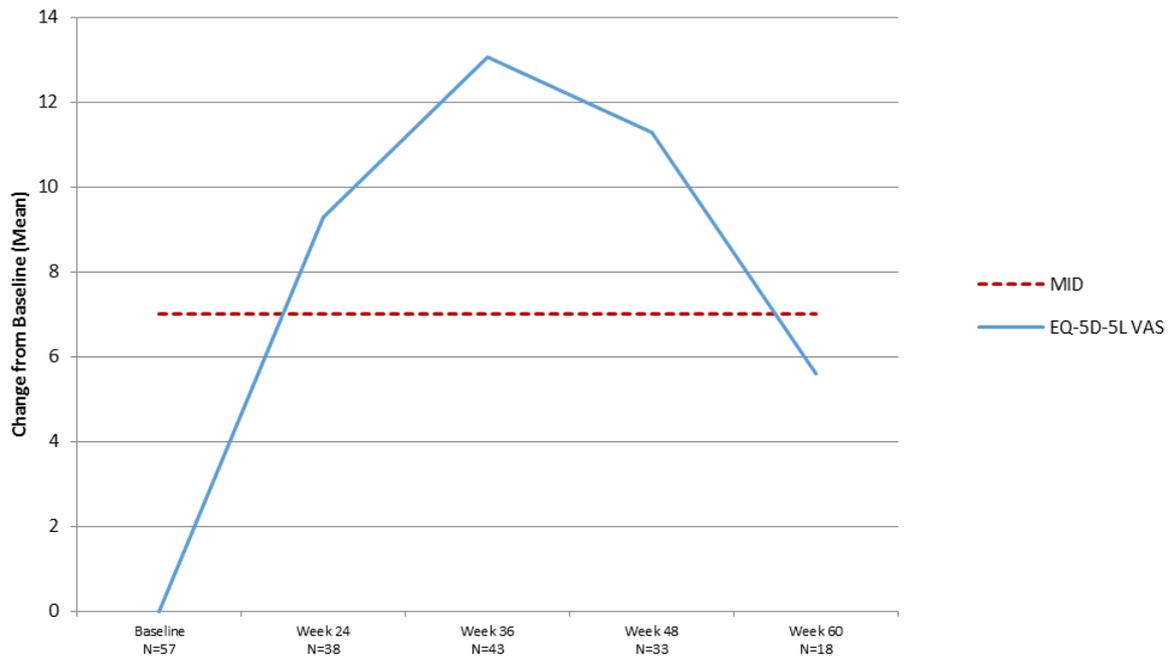


Abbildung 22: Verlauf der EQ-5D-VAS in der Studie M14-032

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „visuelle Analogskala des EQ-5D“ (EQ-5D-VAS)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

In der Studie M13-982 gaben die 143 analysierten Patienten zu Studienbeginn im Durchschnitt 67,94 Punkte (STD: 22,040) auf der VAS des EQ-5D an. Zu Woche 4 wurde für die 78 analysierten Patienten ein mittlerer Ausgangswert von 64,69 Punkten (STD: 22,107) und ein mittlerer Wert von 72,96 Punkten (STD: 16,978) mit einer klinisch relevanten Mittelwertsdifferenz zum Ausgangswert von 8,27 Punkten (STD: 15,975) erreicht. Der Wert für die VAS verbesserte sich zu Woche 96 für die 51 analysierten Patienten von einem Ausgangswert mit 65,71 Punkten (STD: 20,671) um klinisch relevante 10,24 Punkte (STD: 21,598) auf einen mittleren Wert von 75,94 Punkten (STD: 20,705) (Tabelle 4-79 und Abbildung 21).

M14-032

In der Studie M14-032 gaben die 57 analysierten Patienten zu Studienbeginn im Durchschnitt 66,1 Punkte (STD: 23,71) auf der VAS des EQ-5D an. Zu Woche 24 wurden für die 38 analysierten Patienten ein Ausgangswert von 71,9 Punkten (STD: 18,00) und ein mittlerer Wert von 81,2 Punkten (STD: 18,41) mit einer klinisch relevanten Mittelwertsdifferenz zum Ausgangswert von 9,3 Punkten (STD: 15,64) erreicht. Der Wert für die VAS verbesserte sich zu Woche 60 für die 18 analysierten Patienten von 72,4 Punkten (STD: 14,71) um durchschnittlich 5,6 Punkte (STD: 20,27) auf einen mittleren Wert von 78,1 Punkten (STD: 19,82) (Tabelle 4-79 und Abbildung 22).

Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS**M13-982**

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 4, Anzahl zu Woche 96) betragen 91 %, 49 % und 32 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 158 Patienten. Da zum Zeitpunkt des DCO noch nicht alle Patienten über die volle Laufzeit der Studie beobachtet wurden, wurde basierend auf den Ergebnissen zum OS, die Rücklaufquote auf Basis der Patienten berechnet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie unter Beobachtung standen (number of patients at risk). Der Ausschluss von Patienten, die bereits vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorben sind und von Patienten, die noch keine entsprechende Beobachtungsdauer aufweisen und vorher zensiert wurden, erscheint als eine ebenso valide Grundlage für die Berechnung der Rücklaufquoten und wird daher ergänzend dargestellt. Es ergeben sich für diese Patienten Rücklaufquoten von jeweils 91 %, 50 % und 65 %.

M14-032

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 24, Anzahl zu Woche 60) betragen 89 %, 59 % und 28 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 64 Patienten. Bezogen auf die Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie unter Beobachtung standen (number of patients at risk), ergeben sich Rücklaufquoten von jeweils 89 %, 66 % und 67 %.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.16 Skalen des EORTC QLQ und des –CLL16 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Skalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des Datenschnitts (data cut-off, DCO)</p> <p>Erhebung: als Fragebogen zu den Visiten</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: gemäß European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Handbuch, Mittelwertsdifferenz (MWD) zum Ausgangswert mit Angabe des 95 % Konfidenzintervall (KI) und der Standardabweichung (standard deviation, STD)</p> <p>Angaben: Ausgangszahl der analysierten Patienten Anzahl der analysierten Patienten zum frühesten – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen Erhebungszeitpunkt (Woche 4) Anzahl der analysierten Patienten zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 96) mittlerer Ausgangswert der Symptom- und Funktionsbewertungen (STD) mittlerer Ausgangswert der Symptom- und Funktionsbewertungen derjenigen Patienten, die in die Berechnung der jeweiligen MWD eingeschlossen wurden mittlere Werte der frühesten und finalen Symptom- und Funktionsbewertungen (STD) MWD zu den jeweiligen Ausgangswerten (95 % KI, STD) Ergänzende Darstellung: Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten Rücklaufquote bezogen auf die zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten^b</p> <p>Definition: Daten zu patientenberichteten Auswirkungen gemäß des EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ) C30-Fragebogens, mit dem eine Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität (QoL), sowie fünf Funktions- und neun Symptomskalen beurteilt wurden, sowie gemäß des EORTC QLQ-CLL16 Fragebogens, mit dem insgesamt 16 Bestandteile, welche zu sechs Bewertungsbereichen zusammengefasst waren, beurteilt wurden</p>
M14-032	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des DCO</p> <p>Erhebung: als Fragebogen zu den Visiten</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: gemäß EORTC Handbuch, MWD zum Ausgangswert mit Angabe des 95 % KI und der STD</p>

Studie	Operationalisierung ^a
	<p data-bbox="488 286 1398 819"> Angaben: Ausgangszahl der analysierten Patienten Anzahl der analysierten Patienten zum frühesten – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen Erhebungszeitpunkt (Woche 24) Anzahl der analysierten Patienten zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) mittlerer Ausgangswert der Symptom- und Funktionsbewertungen (STD) mittlerer Ausgangswert der Symptom- und Funktionsbewertungen derjenigen Patienten, die in die Berechnung der jeweiligen MWD eingeschlossen wurden mittlere Werte der frühesten und finalen Symptom- und Funktionsbewertungen (STD) MWD zu den jeweiligen Ausgangswerten (95 % KI, STD) Ergänzende Darstellung: Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten Rücklaufquote bezogen auf die zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten^c </p> <p data-bbox="475 837 1398 1016"> Definition: Daten zu patientenberichteten Auswirkungen gemäß des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, mit dem eine Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / QoL, sowie fünf Funktions- und neun Symptomskalen beurteilt wurden, sowie gemäß des EORTC QLQ-CLL16 Fragebogens, mit dem insgesamt 16 Bestandteile, welche zu sechs Bewertungsbereichen zusammengefasst waren, beurteilt wurden. </p>
<p data-bbox="186 1039 1126 1068">a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.</p> <p data-bbox="186 1075 1407 1137">b: Die Anzahlen der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten wurden für die Studie M13-982 aus den Daten zum „Gesamtüberleben“ entnommen (Woche 4 = 156, Woche 96 = 73).</p> <p data-bbox="186 1144 1407 1326">c: Die Anzahlen der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten wurden für die Studie M14-032 aus den Daten zum „Gesamtüberleben“ nachberechnet (Woche 24 = 58, Woche 60 = 27). Die Kaplan-Meier-Auswertung zum „Gesamtüberleben“ in dieser Studie wies statt wochengenauer Angabe zur Anzahl der unter Beobachtung stehenden Patienten (patients at risk) Angaben auf einer Monatsskala aus. Es wurden der Woche 24 (5,54 Monate) und der Woche 60 (13,85 Monate) in einem konservativen Ansatz der Monat 5 bzw. der Monat 13 zugeordnet. Dabei entspricht ein Jahr zwölf Monaten und damit 52 Wochen (52/12 = 4,33).</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Skalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „Skalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16“ erfolgte in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen der Studien M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Für die Analysen der Studien M13-982 und M14-032 zum DCO wurden der Ausgangswert, so wie der frühest- und spätmöglichs Erhebungszeitpunkt herangezogen. Insbesondere zum Letzteren wurden niedrige Rücklaufquoten berechnet (< 70 %). Es ist anzumerken, dass in beiden Studien zum DCO nicht alle Patienten die maximale Beobachtungszeit erreicht hatten. Bei der finalen Studiauswertung wird daher jeweils ein besserer Rücklauf für die späteren Erhebungszeitpunkte erwartet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16“ transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „Skalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „Skalen des EORTC QLQ-C30 und des -CLL16“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-82: Ergebnisse „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (quality of life, QoL)) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (allgemeiner Gesundheitszustand / QoL)
M13-982	
N	158
allgemeiner Gesundheitszustand / QoL	
Anzahl der analysierten Patienten	138
mittlerer Ausgangswert (STD)	60,1 (23,80)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	72
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	55,7 (21,39)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	64,4 (19,39)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	8,7 (20,62)
95 % KI	3,8 – 13,5
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	50
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	58,2 (20,79)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	68,8 (22,51)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	10,7 (21,10)
95 % KI	4,7 – 16,7
M14-032	
N	64
allgemeiner Gesundheitszustand / QoL	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	58,6 (27,64)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	63,5 (22,43)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	75,2 (22,74)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	11,8 (27,95)
95 % KI	2,7 – 20,8

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (allgemeiner Gesundheitszustand / QoL)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	62,7 (20,48)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	71,5 (22,96)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	8,8 (25,98)
95 % KI	-3,7 – 21,3
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Tabelle 4-83: Ergebnisse „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Funktionsskalen) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Funktionsskalen)
M13-982	
Körperfunktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	140
mittlerer Ausgangswert (STD)	78,5 (20,31)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	72
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	75,6 (20,34)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	76,3 (19,98)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	0,8 (15,09)
95 % KI	-2,8 – 4,3
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	76,9 (19,40)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	84,2 (15,37)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	7,3 (16,32)
95 % KI	2,7 – 11,9
Rollenfunktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	140
mittlerer Ausgangswert (STD)	70,5 (30,41)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	72
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	65,0 (30,15)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	73,6 (24,02)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	8,6 (23,57)
95 % KI	3,0 – 14,1
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	66,0 (28,67)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	77,1 (25,81)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	11,1 (31,39)
95 % KI	2,3 – 19,9
emotionale Funktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	142
mittlerer Ausgangswert (STD)	74,6 (21,28)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	75
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	72,7 (21,28)

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Funktionsskalen)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	81,6 (17,77)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	8,9 (15,94)
95 % KI	5,3 – 12,6
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	72,5 (21,41)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	80,0 (21,17)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	7,4 (20,20)
95 % KI	1,7 – 13,1
kognitive Funktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	142
mittlerer Ausgangswert (STD)	84,2 (21,32)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	75
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	84,2 (21,90)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	83,1 (20,23)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-1,1 (19,05)
95 % KI	-5,5 – 3,3
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	85,3 (20,99)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	85,0 (20,62)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-0,3 (16,83)
95 % KI	-5,1 – 4,4
soziale Funktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	142
mittlerer Ausgangswert (STD)	69,2 (30,64)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	75
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	65,6 (31,52)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	72,2 (27,31)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	6,7 (26,71)
95 % KI	0,5 – 12,8
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	65,7 (30,26)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	82,4 (24,81)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	16,7 (28,87)
95 % KI	8,5 – 24,8

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Funktionsskalen)
M14-032	
Körperfunktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	77,0 (23,20)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	79,3 (20,68)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	88,9 (13,36)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	9,6 (18,40)
95 % KI	3,6 – 15,5
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	85,3 (12,68)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	87,4 (13,68)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	2,1 (14,24)
95 % KI	-4,8 – 9,0
Rollenfunktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	70,2 (32,54)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	75,2 (25,90)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	88,5 (22,02)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	13,2 (27,09)
95 % KI	4,5 – 22,0
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	77,2 (23,71)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	88,6 (19,29)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	11,4 (28,36)
95 % KI	-2,3 – 25,1
emotionale Funktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	80,5 (19,63)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	81,9 (18,89)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	89,5 (14,52)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	7,6 (19,00)
95 % KI	1,5 – 13,8

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Funktionsskalen)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	82,5 (15,19)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	88,2 (12,82)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	5,7 (16,68)
95 % KI	-2,3 – 13,7
kognitive Funktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	82,2 (24,57)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	84,6 (21,42)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	87,2 (21,10)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	2,6 (19,70)
95 % KI	-3,8 – 8,9
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	89,5 (11,40)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	86,8 (16,27)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-2,6 (14,97)
95 % KI	-9,8 – 4,6
soziale Funktionalität	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	70,8 (31,07)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	76,1 (24,12)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	86,3 (21,24)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	10,3 (25,54)
95 % KI	2,0 – 18,5
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	77,2 (19,41)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	87,7 (15,56)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	10,5 (15,92)
95 % KI	2,9 – 18,2
Quellen: Analysen (DCO: 10.08.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Tabelle 4-84: Ergebnisse „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen)
M13-982	
Fatigue	
Anzahl der analysierten Patienten	143
mittlerer Ausgangswert (STD)	37,1 (27,28)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	76
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	42,0 (27,12)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	35,7 (23,40)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-6,4 (21,48)
95 % KI	-11,3 – -1,5
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	52
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	35,3 (28,47)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	26,5 (24,12)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-8,8 (25,90)
95 % KI	-16,0 – -1,5
Übelkeit und Erbrechen	
Anzahl der analysierten Patienten	140
mittlerer Ausgangswert (STD)	5,1 (12,47)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	72
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	5,3 (11,13)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	3,9 (8,15)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-1,4 (11,79)
95 % KI	-4,2 – 1,4
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	4,9 (10,69)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	5,6 (15,87)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	0,7 (19,14)
95 % KI	-4,7 – 6,0

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen)
Schmerz	
Anzahl der analysierten Patienten	142
mittlerer Ausgangswert (STD)	16,9 (23,82)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	75
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	18,0 (22,55)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	16,0 (24,57)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-2,0 (25,84)
95 % KI	-7,9 – 3,9
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	14,4 (20,01)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	18,6 (27,42)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	4,2 (28,45)
95 % KI	-3,8, – 12,2
Dyspnoe	
Anzahl der analysierten Patienten	140
mittlerer Ausgangswert (STD)	25,5 (29,00)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	72
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	26,4 (29,04)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	18,5 (25,57)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-7,9 (22,72)
95 % KI	-13,2 – -2,5
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	24,8 (27,36)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	16,3 (25,27)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-8,5 (26,54)
95 % KI	-16,0 – -1,0
Schlaflosigkeit	
Anzahl der analysierten Patienten	140
mittlerer Ausgangswert (STD)	30,5 (32,11)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	72
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	31,0 (30,30)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	21,8 (25,73)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-9,3 (28,65)
95 % KI	-16,0 – -2,5

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	30,1 (30,74)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	25,5 (27,15)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-4,6 (28,30)
95 % KI	-12,5 – 3,4
Appetitlosigkeit	
Anzahl der analysierten Patienten	140
mittlerer Ausgangswert (STD)	13,8 (24,97)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	72
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	13,9 (24,23)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	13,4 (23,51)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-0,5 (23,40)
95 % KI	-6,0 – 5,0
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	11,1 (19,63)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	9,2 (18,95)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-2,0 (24,41)
95 % KI	-8,8 – 4,9
Verstopfung	
Anzahl der analysierten Patienten	142
mittlerer Ausgangswert (STD)	11,7 (22,17)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	74
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	10,8 (21,45)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	13,5 (21,31)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	2,7 (20,46)
95 % KI	-2,0 – 7,4
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	10,5 (21,59)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	11,1 (20,73)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	0,7 (23,56)
95 % KI	-6,0 – 7,3

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen)
Durchfall	
Anzahl der analysierten Patienten	141
mittlerer Ausgangswert (STD)	11,1 (19,38)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	74
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	14,0 (19,90)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	9,5 (17,90)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-4,5 (22,96)
95 % KI	-9,8 – 0,8
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	11,8 (19,80)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	13,1 (21,16)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	1,3 (25,79)
95 % KI	-5,9 – 8,6
finanzielle Beeinträchtigung	
Anzahl der analysierten Patienten	142
mittlerer Ausgangswert (STD)	21,1 (29,03)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	75
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	26,7 (31,95)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	22,2 (30,18)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-4,4 (25,90)
95 % KI	-10,4 – 1,5
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	51
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	24,8 (32,55)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	9,2 (17,74)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-15,7 (25,26)
95 % KI	-22,8 – -8,6
M14-032	
Fatigue	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	41,5 (29,81)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	37,9 (24,14)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	23,2 (19,41)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-14,7 (21,35)
95 % KI	-21,6 – -7,8

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	32,2 (22,50)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	23,4 (20,25)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-8,8 (24,73)
95 % KI	-20,7 – 3,1
Übelkeit und Erbrechen	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	7,9 (16,09)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	6,4 (14,62)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	4,3 (8,31)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-2,1 (16,30)
95 % KI	-7,4 – 3,1
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	4,4 (12,22)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	4,4 (9,37)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-0,0 (15,71)
95 % KI	-7,6 – 7,6
Schmerz	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	27,5 (32,35)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	23,9 (27,52)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	13,2 (21,35)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-10,7 (22,45)
95 % KI	-18,0 – -3,4
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	11,4 (17,61)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	11,4 (16,72)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	0,0 (13,61)
95 % KI	-6,6 – 6,6

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen)
Dyspnoe	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	22,8 (28,28)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	19,7 (25,04)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	10,3 (18,97)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-9,4 (29,57)
95 % KI	-19,0 – 0,2
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	15,8 (17,10)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	10,5 (19,41)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-5,3 (25,49)
95 % KI	-17,5 – 7,0
Schlaflosigkeit	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	35,1 (32,38)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	31,6 (30,54)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	23,9 (21,56)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-7,7 (27,00)
95 % KI	-16,4 – 1,1
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	24,6 (26,86)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	19,3 (25,62)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-5,3 (20,07)
95 % KI	-14,9 – 4,4
Appetitlosigkeit	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	17,5 (26,80)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	12,8 (24,92)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	6,8 (19,01)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-6,0 (27,44)
95 % KI	-14,9 – 2,9

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	12,3 (22,80)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	7,0 (13,96)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-5,3 (20,07)
95 % KI	-14,9 – 4,4
Verstopfung	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	17,0 (26,82)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	12,0 (20,92)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	6,0 (12,96)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-6,0 (24,03)
95 % KI	-13,8 – 1,8
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	3,5 (10,51)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	5,3 (12,49)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	1,8 (17,48)
95 % KI	-6,7 – 10,2
Durchfall	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	10,5 (20,08)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	7,7 (14,23)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	13,7 (16,61)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	6,0 (20,05)
95 % KI	-0,5 – 12,5
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	7,0 (13,96)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	12,3 (19,91)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	5,3 (20,07)
95 % KI	-4,4 – 14,9

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“ (Symptomskalen)
finanzielle Beeinträchtigung	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	22,2 (31,07)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	16,2 (28,48)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	16,2 (20,05)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-0,0 (26,49)
95 % KI	-8,6 – 8,6
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	12,3 (19,91)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	14,0 (20,23)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	1,8 (23,50)
95 % KI	-9,6 – 13,1
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Tabelle 4-85: Ergebnisse „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“ bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“
M13-982	
N	158
Fatigue	
Anzahl der analysierten Patienten	143
mittlerer Ausgangswert (STD)	31,0 (27,66)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	77
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	33,8 (27,96)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	23,4 (21,67)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-10,4 (26,77)
95 % KI	-16,5 – -4,3
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	53
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	30,5 (26,70)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	21,4 (23,66)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-9,1 (28,04)
95 % KI	-16,8 – -1,4
Nebenwirkungen der Behandlung	
Anzahl der analysierten Patienten	143
mittlerer Ausgangswert (STD)	17,5 (15,69)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	77
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	17,7 (15,38)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	14,5 (13,27)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-3,2 (13,41)
95 % KI	-6,2 – -0,1
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	53
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	15,4 (13,42)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	13,7 (15,18)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-1,7 (17,71)
95 % KI	-6,6 – 3,2

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“
krankheitsbedingte Symptome	
Anzahl der analysierten Patienten	143
mittlerer Ausgangswert (STD)	23,3 (19,69)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	77
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	25,6 (19,66)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	17,4 (15,21)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-8,2 (16,79)
95 % KI	-12,0 – -4,4
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	53
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	22,9 (19,65)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	14,4 (15,78)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-8,5 (17,93)
95 % KI	-13,5 – -3,6
Infektionen	
Anzahl der analysierten Patienten	140
mittlerer Ausgangswert (STD)	19,7 (20,62)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	75
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	22,7 (22,16)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	17,0 (17,18)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-5,7 (19,48)
95 % KI	-10,1 – -1,2
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	52
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	18,4 (16,94)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	15,1 (20,86)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-3,3 (19,35)
95 % KI	-8,7 – 2,1
soziale Probleme	
Anzahl der analysierten Patienten	142
mittlerer Ausgangswert (STD)	32,6 (35,61)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	76
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	36,0 (36,01)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	26,8 (30,80)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-9,2 (34,25)
95 % KI	-17,0 – -1,4

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	53
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	34,0 (34,89)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	17,0 (26,65)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-17,0 (37,34)
95 % KI	-27,3 – -6,7
zukünftige Gesundheit	
Anzahl der analysierten Patienten	141
mittlerer Ausgangswert (STD)	52,5 (33,39)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	75
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	55,6 (33,93)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	38,7 (29,53)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-16,9 (27,60)
95 % KI	-23,2 – -10,5
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	49
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	51,0 (30,51)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	31,3 (24,91)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96 (STD)	-19,7 (32,57)
95 % KI	-29,1 – -10,4
M14-032	
N	64
Fatigue	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	38,3 (31,96)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	35,5 (28,40)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	18,8 (23,63)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-16,7 (24,78)
95 % KI	-24,7 – -8,6
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	27,2 (23,05)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	24,6 (25,68)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-2,6 (25,01)
95 % KI	-14,7 – 9,4

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“
Nebenwirkungen der Behandlung	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	17,2 (17,38)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	15,4 (13,59)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	9,6 (9,85)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-5,8 (12,11)
95 % KI	-9,7 – -1,8
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	12,3 (11,58)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	13,7 (11,91)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	1,5 (15,20)
95 % KI	-5,9 – 8,8
krankheitsbedingte Symptome	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	23,1 (23,09)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	19,7 (21,07)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	10,2 (11,62)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-9,5 (16,94)
95 % KI	-15,0 – -4,0
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	14,9 (11,97)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	11,4 (13,95)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-3,5 (12,21)
95 % KI	-9,4 – 2,4
Infektionen	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	18,3 (22,75)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	15,5 (20,22)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	10,0 (12,27)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-5,4 (19,42)
95 % KI	-11,7 – 0,9

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	16,1 (18,04)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	14,9 (17,48)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-1,2 (22,23)
95 % KI	-11,9 – 9,5
soziale Probleme	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	37,4 (38,35)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	33,3 (35,87)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	10,3 (23,14)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-23,1 (34,33)
95 % KI	-34,2 – -11,9
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	35,1 (34,20)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	15,8 (20,39)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-19,3 (33,91)
95 % KI	-35,6 – -3,0
zukünftige Gesundheit	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	49,7 (32,20)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	45,3 (29,11)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	28,2 (25,98)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	-17,1 (35,76)
95 % KI	-28,7 – -5,5
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	47,4 (23,08)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	35,1 (26,00)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	-12,3 (35,50)
95 % KI	-29,4 – 4,8
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

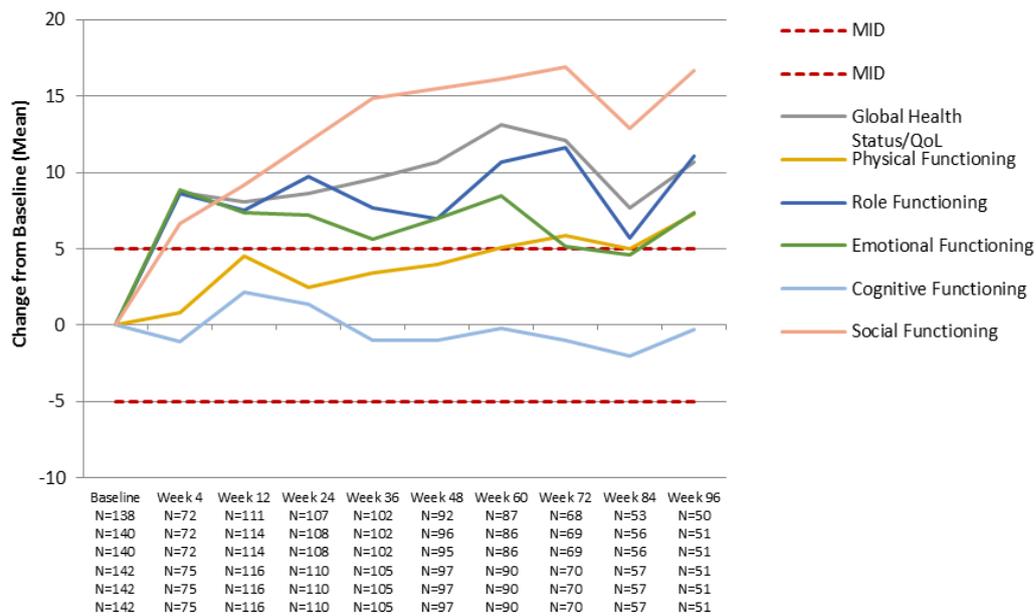


Abbildung 23: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M13-982

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

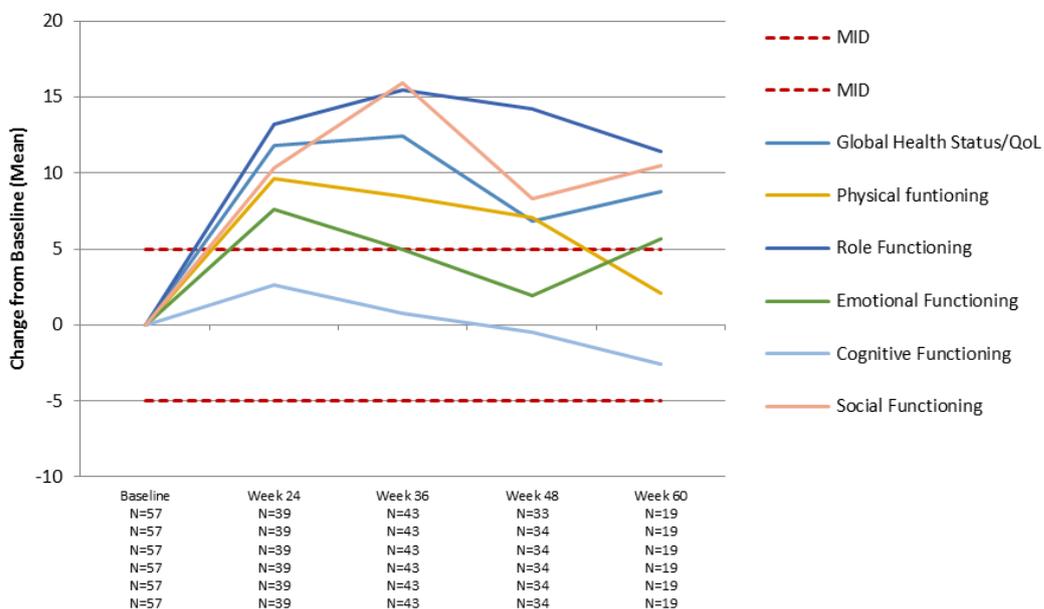


Abbildung 24: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

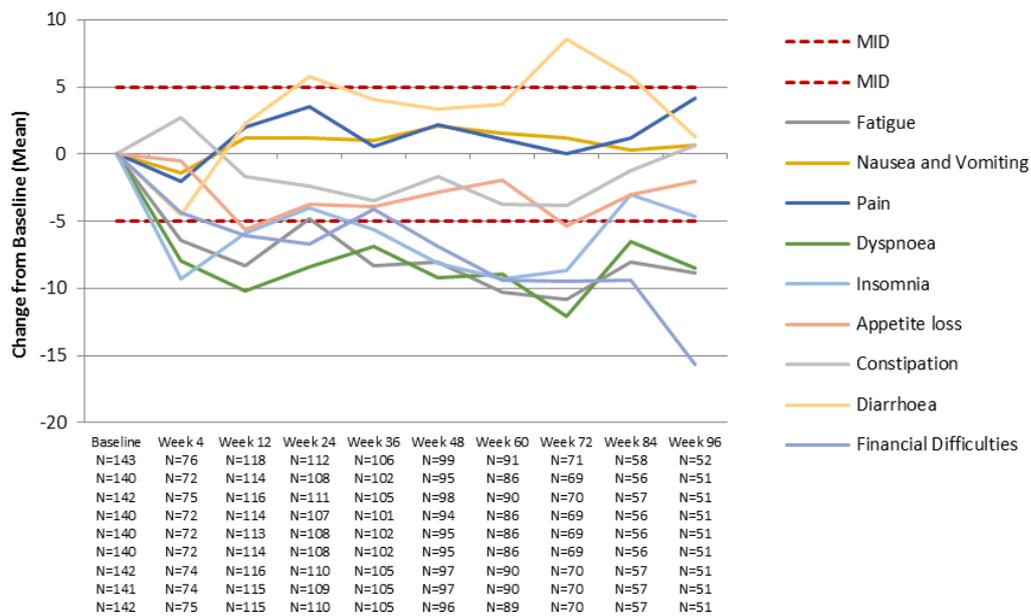


Abbildung 25: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M13-982

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

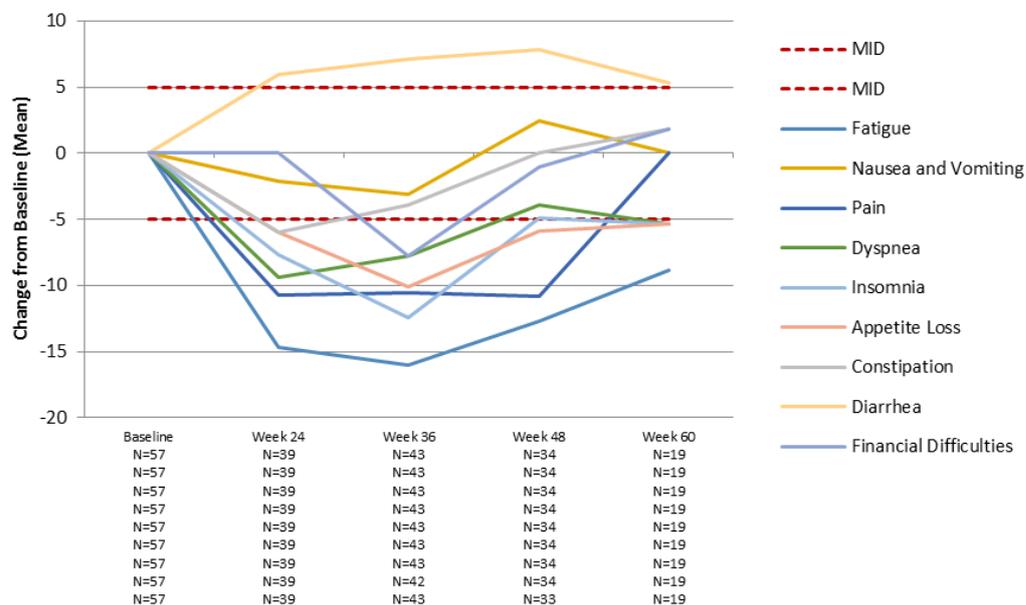


Abbildung 26: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

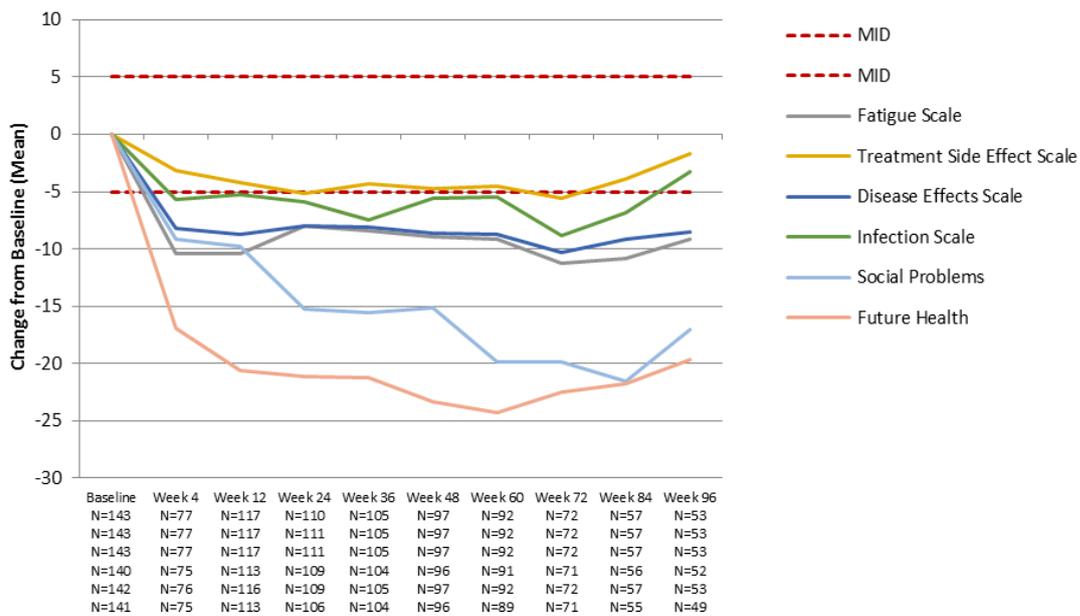


Abbildung 27: Verlauf der Skalen des EORTC QLQ-CLL16 erhoben in der Studie M13-982

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

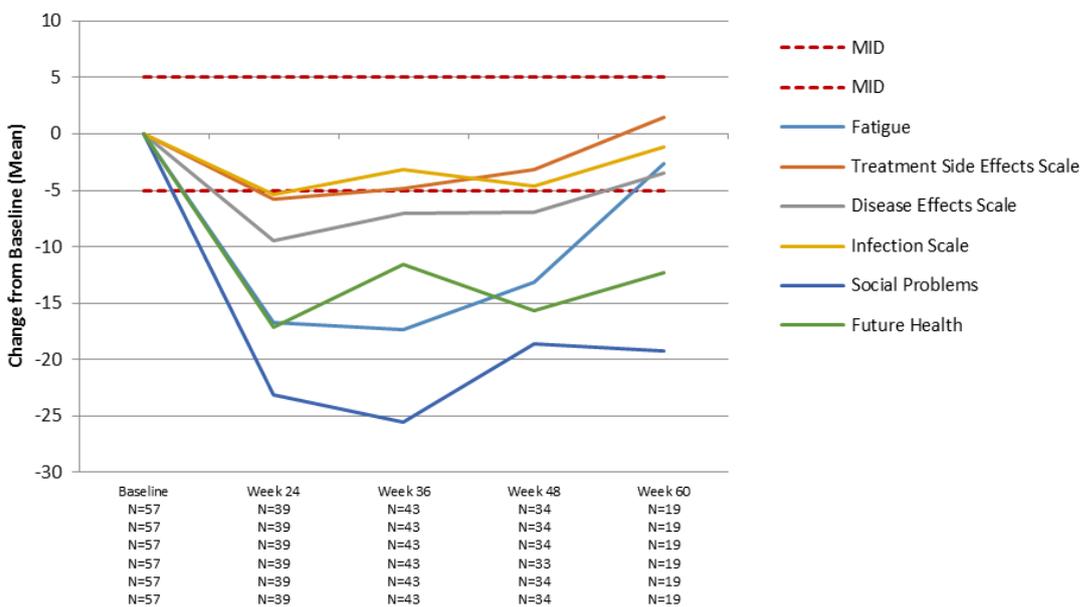


Abbildung 28: Verlauf der Skalen des EORTC QLQ-CLL16 erhoben in der Studie M14-032

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten „Skalen des EORTC QLQ-C30“ für die Studie M13-982

Studie	Rücklaufquote bezogen auf	
	alle behandelten Patienten	Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen (patients at risk)
M13-982		
allgemeiner Gesundheitszustand / QoL		
Ausgangswert	87 %	87 %
Woche 4	46 %	46 %
Woche 96	32 %	64 %
Körperfunktionalität		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	46 %	46 %
Woche 96	32 %	65 %
Rollenfunktionalität		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	46 %	46 %
Woche 96	32 %	65 %
emotionale Funktionalität		
Ausgangswert	90 %	90 %
Woche 4	47 %	48 %
Woche 96	32 %	65 %
kognitive Funktionalität		
Ausgangswert	90 %	90 %
Woche 4	47 %	48 %
Woche 96	32 %	65 %
soziale Funktionalität		
Ausgangswert	90 %	90 %
Woche 4	47 %	48 %
Woche 96	32 %	65 %
Fatigue		
Ausgangswert	91 %	91 %
Woche 4	48 %	49 %
Woche 96	33 %	67 %

Studie	Rücklaufquote bezogen auf	
	alle behandelten Patienten	Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen (patients at risk)
Übelkeit und Erbrechen		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	46 %	46 %
Woche 96	32 %	65 %
Schmerz		
Ausgangswert	90 %	90 %
Woche 4	47 %	48 %
Woche 96	32 %	65 %
Dyspnoe		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	46 %	46 %
Woche 96	32 %	65 %
Schlaflosigkeit		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	46 %	46 %
Woche 96	32 %	65 %
Appetitlosigkeit		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	46 %	46 %
Woche 96	32 %	65 %
Verstopfung		
Ausgangswert	90 %	90 %
Woche 4	47 %	47 %
Woche 96	32 %	65 %
Durchfall		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	47 %	47 %
Woche 96	32 %	65 %
finanzielle Beeinträchtigung		
Ausgangswert	90 %	90 %
Woche 4	47 %	48 %
Woche 96	32 %	65 %
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)		

Tabelle 4-87: Rücklaufquoten „Skalen des EORTC QLQ-C30“ für die Studie M14-032

Studie	Rücklaufquote bezogen auf	
	alle behandelten Patienten	Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen (patients at risk)
M14-032		
allgemeiner Gesundheitszustand / QoL		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Körperfunktionalität		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Rollenfunktionalität		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
emotionale Funktionalität		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
kognitive Funktionalität		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
soziale Funktionalität		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Fatigue		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %

Studie	Rücklaufquote bezogen auf	
	alle behandelten Patienten	Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen (patients at risk)
Übelkeit und Erbrechen		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Schmerz		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Dyspnoe		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Schlaflosigkeit		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Appetitlosigkeit		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	61 %	67 %
Woche 96	30 %	70 %
Verstopfung		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Durchfall		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
finanzielle Beeinträchtigung		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)		

Tabelle 4-88: Rücklaufquoten „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“ für die Studie M13-982

Studie	Rücklaufquote bezogen auf	
	alle behandelten Patienten	Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen (patients at risk)
M13-982		
Fatigue		
Ausgangswert	91 %	91 %
Woche 4	49 %	49 %
Woche 96	34 %	68 %
Nebenwirkungen der Behandlung		
Ausgangswert	91 %	91 %
Woche 4	49 %	49 %
Woche 96	34 %	68 %
krankheitsbedingte Symptome		
Ausgangswert	91 %	91 %
Woche 4	49 %	49 %
Woche 96	34 %	68 %
Infektionen		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	47 %	48 %
Woche 96	33 %	67 %
soziale Probleme		
Ausgangswert	90 %	90 %
Woche 4	48 %	49 %
Woche 96	34 %	68 %
zukünftige Gesundheit		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 4	47 %	48 %
Woche 96	31 %	63 %
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)		

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“ für die Studie M14-032

Studie	Rücklaufquote bezogen auf	
	alle behandelten Patienten	Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen (patients at risk)
M14-032		
Fatigue		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Nebenwirkungen der Behandlung		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
krankheitsbedingte Symptome		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Infektionen		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
soziale Probleme		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
zukünftige Gesundheit		
Ausgangswert	89 %	89 %
Woche 24	61 %	67 %
Woche 60	30 %	70 %
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)		

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-C30“

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

Allgemeiner Gesundheitszustand

In der Studie M13-982 wurde für die 138 analysierten Patienten bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 60,1 Punkten (STD: 23,80) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert mit 55,7 Punkten (STD: 21,39) um durchschnittlich 8,7 Punkte (STD: 20,62) auf 64,4 Punkte (STD: 19,39) zu Woche 4 für die 72 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 68,8 Punkte (STD: 22,51) für die 50 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um 10,7 Punkte (STD: 21,10) zum Ausgangswert von 58,2 Punkten (STD: 20,79) erzielt (Tabelle 4-82 und Abbildung 23).

Funktionsskalen

Körperfunktionalität

Für die 140 analysierten Patienten wurde in der Funktionsskala Körperfunktionalität des EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 78,5 Punkten (STD: 20,31) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich von 75,6 Punkten (STD: 20,34) um durchschnittlich 0,8 Punkte (STD: 15,09) auf 76,3 Punkte (STD: 19,98) zu Woche 4 für die 72 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 84,2 Punkte (STD: 15,37) für die 51 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um 7,3 Punkte (STD: 16,32) zum Ausgangswert von 76,9 Punkten (STD: 19,40) erzielt (Tabelle 4-83 und Abbildung 23).

Rollenfunktionalität

Für die 140 analysierten Patienten wurde in der Funktionsskala Rollenfunktionalität des EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 70,5 Punkten (STD: 30,41) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert von 65,0 Punkten (STD: 30,15) um durchschnittlich 8,6 Punkte (STD: 23,57) auf 73,6 Punkte (STD: 24,02) zu Woche 4 für die 72 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 77,1 Punkte (STD: 25,81) für die 51 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um 11,1 Punkte (STD: 31,39) zum Ausgangswert mit 66,0 Punkten (STD: 28,67) erzielt (Tabelle 4-83 und Abbildung 23).

Emotionale Funktionalität

In der Funktionsskala emotionale Funktionalität des EORTC QLQ-C30 wurde für die 142 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 74,6 Punkten (STD: 21,28) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert mit 72,7 Punkten (STD: 21,28) um durchschnittlich 8,9 Punkte (STD: 15,94) auf 81,6 Punkte (STD: 17,77) zu Woche 4 für die 75 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 80,0 Punkte (STD: 21,17) für die 51 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um 7,4 Punkte (STD: 20,20) zum Ausgangswert von 72,5 Punkten (STD: 21,41) erzielt (Tabelle 4-83 und Abbildung 23).

Kognitive Funktionalität

In der Funktionsskala kognitive Funktionalität des EORTC QLQ-C30 wurde für die 142 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 84,2 Punkten (STD: 21,32) erreicht. Dieser Wert verschlechterte sich leicht im Vergleich zum Ausgangswert von 84,2 Punkten (STD: 21,90) um durchschnittlich -1,1 Punkte (STD: 19,05) auf 83,1 Punkte (STD: 20,23) zu Woche 4 für die 75 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 85,0 Punkte (STD: 20,62) für die 51 analysierten Patienten erreicht und damit eine leichte Verschlechterung um durchschnittlich -0,3 Punkte (STD: 16,83) zum Ausgangswert von 85,3 Punkten (STD: 20,99) berechnet (Tabelle 4-83 und Abbildung 23).

Soziale Funktionalität

Für die 142 analysierten Patienten wurde in der Funktionsskala soziale Funktionalität des EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 69,2 Punkten (STD: 30,64) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant von 65,6 Punkten (STD: 31,52) um durchschnittlich 6,7 Punkte (STD: 26,71) auf 72,2 Punkte (STD: 27,31) zu Woche 4 für die 75 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 82,4 Punkte (STD: 24,81) für die 51 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um 16,7 Punkte (STD: 28,87) zum Ausgangswert von 65,7 Punkten (STD: 30,26) erzielt (Tabelle 4-83 und Abbildung 23).

Symptomskalen

In der Studie M13-982 erreichten die Patienten bezüglich des EORTC QLQ-C30 zu Woche 4 eine Verbesserung in allen Symptomskalen außer Verstopfung. Die Verbesserung kann für die Symptomkategorien Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit als klinisch relevant gewertet werden. Zu Woche 96 wurde für die Symptomskalen Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und finanzielle Beeinträchtigung eine Verbesserung erreicht, welche für Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Beeinträchtigung klinisch relevant ist. Für die Symptomskalen Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und Durchfall ergab sich eine leichte, klinisch nicht relevante Verschlechterung zu Woche 96 (Tabelle 4-84 und Abbildung 25).

M14-032

Allgemeiner Gesundheitszustand

In der Studie M14-032 wurde für die 57 analysierten Patienten bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 58,6 Punkten (STD: 27,64) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert mit 63,5 Punkten (STD: 22,43) um durchschnittlich 11,8 Punkte (STD: 27,95) auf 75,2 Punkte (STD: 22,74) zu Woche 24 für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 71,5 Punkte (STD: 22,96) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um 8,8 Punkte (STD: 25,98) zum Ausgangswert von 62,7 Punkten (STD: 20,48) erzielt (Tabelle 4-82 und Abbildung 24).

Funktionsskalen

Körperfunktionalität

In der Funktionsskala Körperfunktionalität des EORTC QLQ-C30 wurde zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 77,0 Punkten (STD: 23,20) für die 57 analysierten Patienten erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert mit 79,3 Punkten (STD: 20,68) zu Woche 24 um durchschnittlich 9,6 Punkte (STD: 18,40) auf 88,9 Punkte (STD: 13,36) für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 87,4 Punkte (STD: 13,68) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine Verbesserung um 2,1 Punkte (STD: 14,24) zum Ausgangswert von 85,3 Punkten (STD: 12,68) erzielt (Tabelle 4-83 und Abbildung 24).

Rollenfunktionalität

Für die 57 analysierten Patienten wurde in der Funktionsskala Rollenfunktionalität des EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 70,2 Punkten (STD: 32,54) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert mit 75,2 Punkten (STD: 25,90) um durchschnittlich 13,2 Punkte (STD: 27,09) auf 88,5 Punkte (STD: 22,02) zu Woche 24 für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 88,6 Punkte (STD: 19,29) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um 11,4 Punkte (STD: 28,36) zum Ausgangswert mit 77,2 Punkten (STD: 23,71) erzielt (Tabelle 4-83 und Abbildung 24).

Emotionale Funktionalität

In der Funktionsskala emotionale Funktionalität des EORTC QLQ-C30 wurde für die 57 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 80,5 Punkten (STD: 19,63) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert mit 81,9 Punkten (STD: 18,89) um durchschnittlich 7,6 Punkte (STD: 19,00) auf 89,5 Punkte (STD: 14,52) für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 88,2 Punkte (STD: 12,82) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um 5,7 Punkte (STD: 16,68) zum Ausgangswert mit 82,5 Punkten (STD: 15,19) erzielt (Tabelle 4-83 und Abbildung 24).

Kognitive Funktionalität

In der Funktionsskala kognitive Funktionalität des EORTC QLQ-C30 wurde für die 57 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 82,2 Punkten (STD: 24,57) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 24 mit 84,6 Punkten (STD: 21,42) um durchschnittlich 2,6 Punkte (STD: 19,70) auf 87,2 Punkte (STD: 21,10) für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 86,8 Punkte (STD: 16,27) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine Verschlechterung um durchschnittlich -2,6 Punkte (STD: 14,97) zum Ausgangswert mit 89,5 Punkten (STD: 11,40) beobachtet (Tabelle 4-83 und Abbildung 24).

Soziale Funktionalität

Für die 57 analysierten Patienten wurde in der Funktionsskala soziale Funktionalität des EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 70,8 Punkten (STD: 31,07) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert von 76,1 Punkten (STD: 24,12) zu Woche 24 um durchschnittlich 10,3 Punkte (STD: 25,54) auf 86,3 Punkte (STD: 21,24) für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 87,7 Punkte (STD: 15,56) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um 10,5 Punkte (STD: 15,92) zum Ausgangswert von 77,2 Punkten (STD: 19,41) erzielt (Tabelle 4-83 und Abbildung 24).

Symptomskalen

Bezüglich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde für die Patienten in den Kategorien Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Verstopfung eine klinisch relevante Verbesserung zu Woche 24 erzielt. In der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigte sich eine Verbesserung, in der Skala finanzielle Beeinträchtigung wurde keine Veränderung und in der Skala Durchfall eine klinisch relevante Verschlechterung auch zu Woche 60 beobachtet. Zu Woche 60 wurde für die Patienten der Studie M14-032 in den Symptomskalen Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit eine klinisch relevante Verbesserung erreicht. Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen und Schmerz ergab sich keine Veränderung zum Ausgangswert und für die Skalen Verstopfung und finanzielle Beeinträchtigung wurde eine Verschlechterung beobachtet (Tabelle 4-84 und Abbildung 26).

Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

M13-982

Die Rücklaufquoten für die Skalen des EORTC QLQ-C30 zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 4, Anzahl zu Woche 96) liegen in einer Spanne von 87 % – 91 %, 46 % – 48 % und 32 % – 33 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 158 Patienten über alle Skalen hinweg. Da zum Zeitpunkt des DCO noch nicht alle Patienten über die volle Laufzeit der Studie beobachtet wurden, wurde basierend auf den Ergebnissen zum OS, die Rücklaufquote auf Basis der Patienten berechnet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie unter Beobachtung standen (number of patients at risk). Der Ausschluss von Patienten, die bereits vor dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorben sind und von Patienten, die noch keine entsprechende Beobachtungsdauer aufweisen und vorher zensiert wurden, erscheint als eine ebenso valide Grundlage für die Berechnung der Rücklaufquoten und wird daher ergänzend dargestellt. Es ergeben sich für diese Patienten Rücklaufquoten von jeweils 87 % – 91 %, 46 % – 49 % und 64 % – 67 % (Tabelle 4-86).

M14-032

Die Rücklaufquoten für die Skalen des EORTC QLQ-C30 zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 24, Anzahl zu Woche 60) liegen bei jeweils 89 %, 61 % und 30 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 64 Patienten. Bezogen auf die die Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie unter Beobachtung standen (number of patients at risk), ergeben sich Rücklaufquoten von jeweils 89 %, 67 % und 70 % (Tabelle 4-87).

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Skalen des EORTC QLQ-CLL16“

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zum EORTC QLQ-CLL16 auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

Symptomskalen

Fatigue

In der Studie M13-982 wurde für die 143 analysierten Patienten im Bewertungsbereich Fatigue des EORTC QLQ-CLL16 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 31,0 Punkten (STD: 27,66) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 4 von 33,8 Punkten (STD: 27,96) um durchschnittlich -10,4 Punkte (STD: 26,77) auf 23,4 Punkte (STD: 21,67) für die 77 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 21,4 Punkte (STD: 23,66) für die 53 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um -9,1 Punkte (STD: 28,04) zum Ausgangswert mit 30,5 Punkten (STD: 26,70) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 27).

Nebenwirkungen der Behandlung

Für die 143 analysierten Patienten wurde im Bewertungsbereich Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-CLL16 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 17,5 Punkten (STD: 15,69) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich von 17,7 Punkten (STD: 15,38) zu Woche 4 um durchschnittlich -3,2 Punkte (STD: 13,41) auf 14,5 Punkte (STD: 13,27) für die 77 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 13,7 Punkte (STD: 15,18) für die 53 analysierten Patienten erreicht und damit eine Verbesserung um -1,7 Punkte (STD: 17,71) zum Ausgangswert von 15,4 Punkten (STD: 13,42) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 27).

Krankheitsbedingte Symptome

In der Skala krankheitsbedingte Symptome des EORTC QLQ-CLL16 wurde für die 143 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 23,3 Punkten (STD: 19,69) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 4 von 25,6 Punkten (STD: 19,66) um durchschnittlich -8,2 Punkte (STD: 16,79) auf 17,4 Punkte (STD: 15,21) für die 77 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 14,4 Punkte (STD: 15,78) für die 53 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um -8,5 Punkte (STD: 17,93) zum Ausgangswert mit 22,9 Punkten (STD: 19,65) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 27).

Infektionen

In der Skala Infektionen des EORTC QLQ-CLL16 wurde für die 140 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 19,7 Punkten (STD: 20,62) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 4 mit 22,7 Punkten (STD: 22,16) um durchschnittlich -5,7 Punkte (STD: 19,48) auf 17,0 Punkte (STD: 17,18) für die 75 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 15,1 Punkte (STD: 20,86) für die 52 analysierten Patienten erreicht und damit eine Verbesserung um durchschnittlich -3,3 Punkte (STD: 19,35) zum Ausgangswert mit 18,4 Punkten (STD: 16,94) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 27).

Funktionsskalen

Soziale Probleme

Für die 142 analysierten Patienten wurde in der Skala soziale Probleme des EORTC QLQ-CLL16 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 32,6 Punkten (STD: 35,61) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 4 von 36,0 Punkten (STD: 36,01) um durchschnittlich -9,2 Punkte (STD: 34,25) auf 26,8 Punkte (STD: 30,80) für die 76 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 17,0 Punkte (STD: 26,65) für die 53 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um -17,0 Punkte (STD: 37,34) zum Ausgangswert mit 34,0 Punkten (STD: 34,89) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 27).

Zukünftige Gesundheit

In der Skala zukünftige Gesundheit des EORTC QLQ-CLL16 wurde für die 141 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 52,5 Punkten (STD: 33,39) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant zu Woche 4 von 55,6 Punkten (STD: 33,93) um durchschnittlich -16,9 Punkte (STD: 27,60) auf 38,7 Punkte (STD: 29,53) für die 75 analysierten Patienten. Zu Woche 96 wurden 31,3 Punkte (STD: 24,91) für die 49 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um -19,7 Punkte (STD: 32,57) zum Ausgangswert mit 51,0 Punkten (STD: 30,51) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 27).

M14-032

Symptomskalen

Fatigue

In der Studie M14-032 wurde für die 57 analysierten Patienten in der Skala Fatigue des EORTC QLQ-CLL16 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 38,3 Punkten (STD: 31,96) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert von 35,5 Punkten (STD: 28,40) um durchschnittlich -16,7 Punkte (STD: 24,78) auf 18,8 Punkte (STD: 23,63) zu Woche 24 für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 24,6 Punkte (STD: 25,68) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine Verbesserung um -2,6 Punkte (STD: 25,01) zum Ausgangswert von 27,2 Punkten (STD: 23,05) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 28).

Nebenwirkungen der Behandlung

Für die 57 analysierten Patienten wurde in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-CLL16 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 17,2 Punkten (STD: 17,38) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant zu Woche 24 von 15,4 Punkten (STD: 13,59) um durchschnittlich -5,8 Punkte (STD: 12,11) auf 9,6 Punkte (STD: 9,85) für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 13,7 Punkte (STD: 11,91) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine Verschlechterung um 1,5 Punkte (STD: 15,20) zum Ausgangswert von 12,3 Punkten (STD: 11,58) beobachtet (Tabelle 4-85 und Abbildung 28).

Krankheitsbedingte Symptome

In der Skala krankheitsbedingte Symptome des EORTC QLQ-CLL16 wurde für die 57 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 23,1 Punkten (STD: 23,09) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant zu Woche 24 von 19,7 Punkten (STD: 21,07) um durchschnittlich -9,5 Punkte (STD: 16,94) auf 10,2 Punkte (STD: 11,62) zu Woche 24 für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 11,4 Punkte (STD: 13,95) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine Verbesserung um -3,5 Punkte (STD: 12,21) zum Ausgangswert von 14,9 Punkten (STD: 11,97) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 28).

Infektionen

In der Skala Infektionen des EORTC QLQ-CLL16 wurde für die 57 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 18,3 Punkten (STD: 22,75) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 24 von 15,5 Punkten (STD: 20,22) um durchschnittlich -5,4 Punkte (STD: 19,42) auf 10,0 Punkte (STD: 12,27) für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 14,9 Punkte (STD: 17,48) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine Verbesserung um -1,2 Punkte (STD: 22,23) zum Ausgangswert von 16,1 Punkten (STD: 18,04) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 28).

Funktionsskalen

Soziale Probleme

Für die 57 analysierten Patienten wurde in der Skala soziale Probleme des EORTC QLQ-CLL16 zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 37,4 Punkten (STD: 38,35) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 24 von 33,3 Punkten (STD: 35,87) um durchschnittlich -23,1 Punkte (STD: 34,33) auf 10,3 Punkte (STD: 23,14) für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 15,8 Punkte (STD: 20,39) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um -19,3 Punkte (STD: 33,91) zum Ausgangswert von 35,1 Punkten (STD: 34,20) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 28).

Zukünftige Gesundheit

In der Skala zukünftige Gesundheit des EORTC QLQ-CLL16 wurde für die 57 analysierten Patienten zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 49,7 Punkten (STD: 32,20) erreicht. Dieser Wert verbesserte sich klinisch relevant im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 24 von 45,3 Punkten (STD: 29,11) um durchschnittlich -17,1 Punkte (STD: 35,76) auf 28,2 Punkte (STD: 25,98) zu Woche 24 für die 39 analysierten Patienten. Zu Woche 60 wurden 35,1 Punkte (STD: 26,00) für die 19 analysierten Patienten erreicht und damit eine klinisch relevante Verbesserung um -12,3 Punkte (STD: 35,50) zum Ausgangswert von 47,4 Punkten (STD: 23,08) erzielt (Tabelle 4-85 und Abbildung 28).

Rücklaufquoten des EORTC QLQ-CLL16

M13-982

Die Rücklaufquoten für die Skalen des EORTC QLQ-CLL16 zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 4, Anzahl zu Woche 96) liegen in einer Spanne von 89 % – 91 %, 47 % – 49 % und 31 % – 34 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 158 Patienten. Bezogen auf die Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie unter Beobachtung standen (number of patients at risk), ergeben sich Rücklaufquoten von jeweils 89 % – 91 %, 48 % – 49 % und 63 % – 68 % (Tabelle 4-88).

M14-032

Die Rücklaufquoten für die Skalen des EORTC QLQ-CLL16 zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 24, Anzahl zu Woche 60) betragen 89 %, 61 % und 30 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 64 Patienten. Bezogen auf die Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie unter Beobachtung standen (number of patients at risk), ergeben sich Rücklaufquoten von jeweils 89 %, 67 % und 70 % (Tabelle 4-89).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.17 Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des Datenschnitts (data cut-off, DCO)</p> <p>Erhebung: als Fragebogen zu den Visiten</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: deskriptiv, Mittelwertsdifferenz (MWD) zum Ausgangswert mit Angabe des 95 % Konfidenzintervall (KI) und Standardabweichung (standard deviation, STD)</p> <p>Angaben: Ausgangszahl der analysierten Patienten Anzahl der analysierten Patienten zum frühesten – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen Erhebungszeitpunkt (Woche 4) Anzahl der analysierten Patienten zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 96) mittlerer Ausgangswert der Bewertung als Gesundheitsindex (STD) mittlerer Ausgangswert der Bewertung als Gesundheitsindex derjenigen Patienten, die in die Berechnung der jeweiligen MWD eingeschlossen wurden mittlere Werte der frühesten und finalen Bewertung als Gesundheitsindex (STD) MWD zu den jeweiligen Ausgangswerten (95 % KI, STD) Ergänzende Darstellung: Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten Rücklaufquote bezogen auf die zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten^b</p> <p>Definition: Daten basierend auf dem EuroQol-5-Dimensions-5-Levels-(EQ-5D-5L)-Fragebogen mit dem fünf Dimensionen anhand einer fünfstufigen Skala beurteilt wurden.</p>
M14-032	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des DCO</p> <p>Erhebung: als Fragebogen zu den Visiten</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: deskriptiv, MWD zum Ausgangswert mit Angabe des 95 % KI und der STD</p>

Studie	Operationalisierung ^a
	<p>Angaben: Ausgangszahl der analysierten Patienten Anzahl der analysierten Patienten zum frühesten – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen Erhebungszeitpunkt (Woche 24) Anzahl der analysierten Patienten zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) mittlerer Ausgangswert der Bewertung als Gesundheitsindex (STD) mittlerer Ausgangswert der Bewertung als Gesundheitsindex derjenigen Patienten, die in die Berechnung der jeweiligen MWD eingeschlossen wurden mittlere Werte der frühesten und finalen Bewertung als Gesundheitsindex (STD) MWD zu den jeweiligen Ausgangswerten (95 % KI) Ergänzende Darstellung: Rücklaufquote bezogen auf alle behandelten Patienten Rücklaufquote bezogen auf die zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten^c</p> <p>Definition: Daten basierend auf dem EQ-5D-5L Fragebogen mit dem fünf Dimensionen anhand einer fünfstufigen Skala beurteilt wurden.</p>
<p>a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert. b: Die Anzahlen der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten wurden für die Studie M13-982 aus den Daten zum „Gesamtüberleben“ entnommen (Woche 4 = 156, Woche 96 = 73). c: Die Anzahlen der zum Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung stehenden Patienten wurden für die Studie M14-032 aus den Daten zum „Gesamtüberleben“ nachberechnet (Woche 24 = 58, Woche 60 = 27). Die Kaplan-Meier-Auswertung zum „Gesamtüberleben“ in dieser Studie wies statt wochengenauer Angabe zur Anzahl der unter Beobachtung stehenden Patienten (patients at risk) Angaben auf einer Monatsskala aus. Es wurden der Woche 24 (5,54 Monate) und der Woche 60 (13,85 Monate) in einem konservativen Ansatz der Monat 5 bzw. der Monat 13 zugeordnet. Dabei entspricht ein Jahr zwölf Monaten und damit 52 Wochen (52/12 = 4,33).</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	^a	nein	ja	ja	ja	^a
M14-032	^a	nein	ja	ja	ja	^a
<p>a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.</p>						

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“ erfolgte in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen der Studien M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Für die Analysen der Studien M13-982 und M14-032 zum DCO wurden der Ausgangswert, so wie der frühest- und spätmöglichs te Erhebungszeitpunkt herangezogen. Insbesondere zum Letzteren wurden niedrige Rücklaufquoten berechnet (< 70 %). Es ist anzumerken, dass in beiden Studien zum DCO nicht alle Patienten die maximale Beobachtungszeit erreicht hatten. Bei der finalen Studienauswertung wird daher jeweils ein besserer Rücklauf für die späteren Erhebungszeitpunkte erwartet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“ transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-92: Ergebnisse „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“ bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“
M13-982	
N	158
Gesundheitsindex-Bewertung	
Anzahl der analysierten Patienten	143
mittlerer Ausgangswert (STD)	0,82 (0,159)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 4	76
mittlerer Ausgangswert zu Woche 4 (STD)	0,80 (0,155)
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	0,84 (0,138)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	0,05 (0,118)
95 % KI	0,02 – 0,07
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 96	53
mittlerer Ausgangswert zu Woche 96 (STD)	0,79 (0,151)
mittlerer Wert zu Woche 96 (STD)	0,86 (0,146)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 96	0,06 (0,162)
95 % KI	0,02 – 0,11
M14-032	
N	64
Gesundheitsindex-Bewertung	
Anzahl der analysierten Patienten	57
mittlerer Ausgangswert (STD)	0,78 (0,177)
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 24	39
mittlerer Ausgangswert zu Woche 24 (STD)	0,81 (0,120)
mittlerer Wert zu Woche 24 (STD)	0,87 (0,102)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 24 (STD)	0,06 (0,139)
95 % KI	0,01 – 0,10

Studie	Ergebnisse zu „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“
Anzahl der analysierten Patienten zu Woche 60	19
mittlerer Ausgangswert zu Woche 60 (STD)	0,84 (0,067)
mittlerer Wert zu Woche 60 (STD)	0,85 (0,089)
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 60 (STD)	0,02 (0,090)
95 % KI	-0,03 – 0,06

Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)

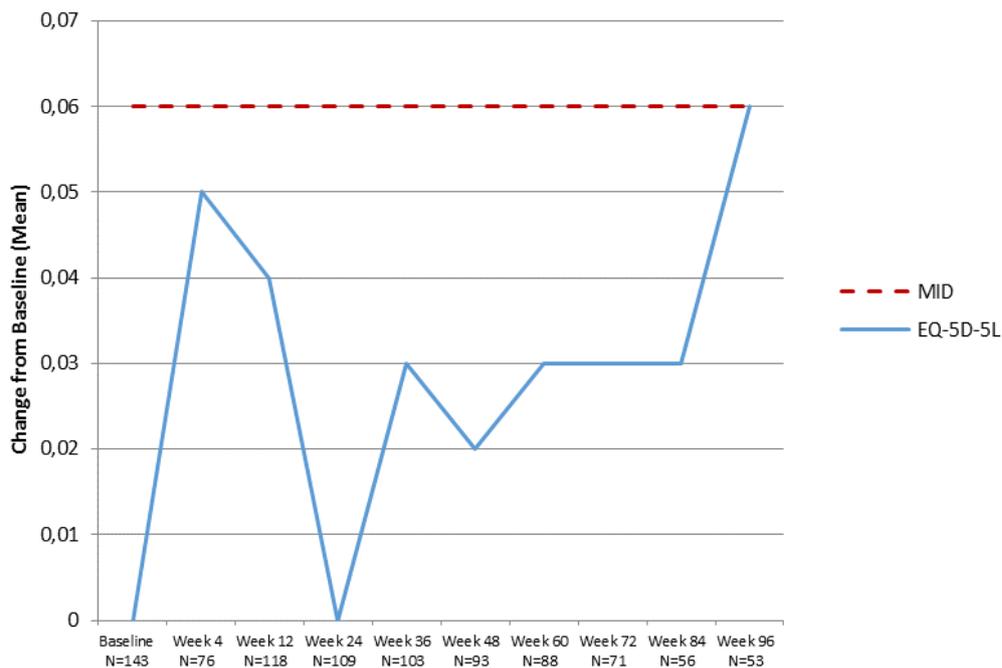


Abbildung 29: Verlauf der EQ-5D-5L Gesundheitsindex-Bewertung erhoben in der Studie M13-982

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)

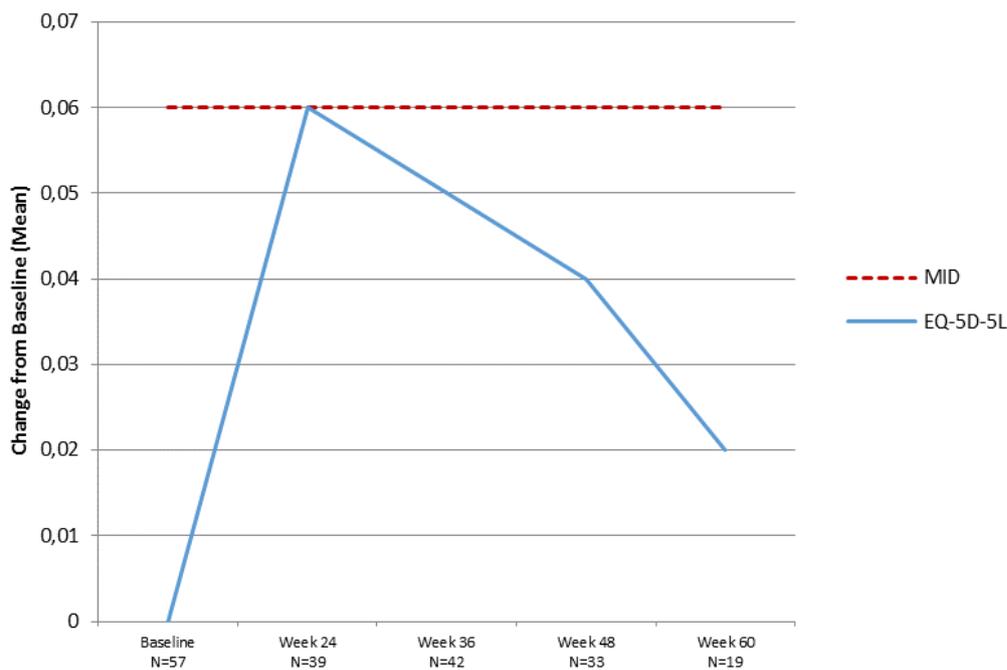


Abbildung 30: Verlauf der EQ-5D-5L Gesundheitsindex-Bewertung erhoben in der Studie M14-032

Dargestellt als MWD (Change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens“

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zum EQ-5D-5L-Fragebogen auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

In der Studie M13-982 wurde für die 143 analysierten Patienten zu Studienbeginn für den EQ-5D-5L Gesundheitsindex ein durchschnittlicher Wert von 0,82 Punkten (STD: 0,159) berechnet. Zu Woche 4 verbesserte sich dieser Wert für die 76 analysierten Patienten von 0,80 Punkten (STD: 0,155) um 0,05 Punkte (STD: 0,118) auf durchschnittlich 0,84 Punkte (STD: 0,138). Zu Woche 96 ergab sich eine klinisch relevante Verbesserung um durchschnittlich 0,06 Punkte (STD: 0,162) für die 53 analysierten Patienten. Dabei veränderte sich der Ausgangswert zu Woche 96 von 0,79 Punkten (STD: 0,151) auf 0,86 Punkte (STD: 0,146) (Tabelle 4-92 und Abbildung 29).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde für die 57 analysierten Patienten zu Studienbeginn für den EQ-5D-5L Gesundheitsindex ein durchschnittlicher Wert von 0,78 Punkten (STD: 0,177) berechnet. Zu Woche 24 verbesserte sich dieser Wert klinisch relevant für die 39 analysierten Patienten von 0,81 Punkten (STD: 0,120) um 0,06 Punkte (STD: 0,139) auf durchschnittlich 0,87 Punkte (STD: 0,102). Zu Woche 60 ergab sich eine Verbesserung um durchschnittlich 0,02 Punkte (STD: 0,090) für die 19 analysierten Patienten. Dabei veränderte sich der Ausgangswert zu Woche 60 von 0,84 Punkte (STD: 0,067) auf 0,85 Punkte (STD: 0,089) (Tabelle 4-92 und Abbildung 30).

Rücklaufquoten des EQ-5D-5L-Fragebogens**M13-982**

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D-5L Gesundheitsindex zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 4, Anzahl zu Woche 96) betragen 91 %, 48 % und 34 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 158 Patienten. Bezogen auf die zu den jeweiligen Zeitpunkten gemäß Überlebenszeitdaten noch lebenden Patienten ergeben sich Rücklaufquoten von jeweils 91 %, 49 % und 68 %.

M14-032

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D-5L Gesundheitsindex zu den unterschiedlichen dargestellten Auswertungszeitpunkten (Ausgangsanzahl, Anzahl zu Woche 24, Anzahl zu Woche 60) betragen 89 %, 61 % und 30 % bezogen auf die Gesamtpopulation von 64 Patienten. Bezogen auf die zu den jeweiligen Zeitpunkten gemäß Überlebenszeitdaten noch lebenden Patienten ergeben sich Rücklaufquoten von jeweils 89 %, 67 % und 70 %.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.18 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von „unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung ^a
M13-982	<p>Erhebungszeitpunkt: zum Datum des Datenschnitts</p> <p>Erhebung: kontinuierlich, anhand der Studiendokumentation</p> <p>Analysepopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben</p> <p>Analysemethode: deskriptiv</p> <p>Angaben: Anzahl und Anteil der unerwünschten Ereignisse (UE) Anzahl und Anteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) Anzahl und Anteil der UE mit Grad 3 oder 4 gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Anzahl und Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von UE Anzahl und Anteil der UE von besonderem Interesse Anzahl und Anteil der UE, die zum Tod führten</p> <p>Ergänzende Darstellung: Anzahl und Anteil der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, die in ≥ 5 % der Patienten auftraten; nach Preferred Term Anzahl und Anteil der SUE, die in ≥ 2 % der Patienten auftraten; nach Preferred Term</p> <p>Definition: Anzahl der UE, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p>
M14-032	siehe M13-982
a: Weitere methodische Details werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben und diskutiert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	a	nein	ja	ja	ja	a
M14-032	a	nein	ja	ja	ja	a

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns können diese Aspekte nicht adressiert werden und sind nicht auszufüllen. In den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde daher keine Einstufung des Verzerrungspotenziales vorgenommen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

Verblindung Endpunkterheber

Die Datenerhebung zu „unerwünschte Ereignisse“ erfolgte in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Studienunterlagen der Studien M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 beschreiben die Ergebnisse zu „unerwünschte Ereignisse“ transparent und übereinstimmend (5-10, 66-74). Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht.

Keine sonstigen Aspekte

Die methodischen Beschreibungen der Analysen zu „unerwünschte Ereignisse“ in den Interimstudienberichten, den entsprechenden statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen waren transparent. Die statistische Datenauswertung war adäquat. Die Analysen zum Datenschnitt wurden methodisch analog zu den in den vorliegenden Interimstudienberichten, statistischen Analyseplänen und Studienprotokollen definierten Analysen durchgeführt. Die Daten zu den unterschiedlichen Datenschnitten waren gemäß Studienunterlagen konsistent.

Verzerrungspotenzial „unerwünschte Ereignisse“

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F). Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell verzerrt.

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.

Tabelle 4-95: Ergebnisse „unerwünschte Ereignisse“ (UE) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „unerwünschte Ereignisse“
M13-982	
N	158
unerwünschte Ereignisse (UE) (insgesamt)	155 (98,1 %)
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	91 (57,6 %)
UE mit Grad 3 oder 4 gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	118 (74,7 %)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	37 (23,4 %)
UE von besonderem Interesse	
Tumorlysesyndrom	8 (5,1 %)
Neutropenie und febrile Neutropenie	72 (45,6 %)
Infektionen	121 (76,6 %)
sekundäres Malignom (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	41 (25,9 %)
UE, die zum Tod führten	19 (12,0 %)
M14-032	
N	64
unerwünschte Ereignisse (UE) (insgesamt)	64 (100 %)
schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)	34 (53,1 %)
UE mit Grad 3 oder 4 gemäß CTCAE	53 (82,8 %)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	6 (9,4 %)
UE von besonderem Interesse	
Tumorlysesyndrom	1 (1,6 %)
Neutropenie und febrile Neutropenie	38 (59,4 %)
Infektionen	39 (60,9 %)
sekundäres Malignom (ohne Nicht-Melanoma-Hautkrebs)	12 (18,8 %)
UE, die zum Tod führten	4 (6,3 %)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Tabelle 4-96: Ergebnisse „unerwünschte Ereignisse“ (UE) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO) mit Grad 3 und 4 gemäß der CTCAE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten, nach Preferred Term (gelistet unter der jeweiligen Systemorganklasse (SOC, system organ class)) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „unerwünschte Ereignisse“ insgesamt
M13-982	
N	158
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	22 (13,9 %)
autoimmunhämolytische Anämie	10 (6,3 %)
febrile Neutropenie	8 (5,1 %)
Neutropenie	62 (39,2 %)
Thrombozytopenie	22 (13,9 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Pneumonie	11 (7,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Tumorlysesyndrom	8 (5,1 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Progression maligner Neoplasmen	9 (5,7 %)
M14-032	
N	64
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	14 (21,9 %)
febrile Neutropenie	7 (10,9 %)
Neutropenie	20 (31,3 %)
Thrombozytopenie	10 (15,6 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fatigue	4 (6,3 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Pneumonie	7 (10,9 %)
Untersuchungen	
Lymphozytenzahl erniedrigt	4 (6,3 %)
Neutrophilenzahl erniedrigt	12 (18,8 %)
Thrombozytenzahl vermindert	9 (14,1 %)
Leukozytenzahl erniedrigt	8 (12,5 %)

Studie	Ergebnisse zu „unerwünschte Ereignisse“ insgesamt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hyperglykämie	5 (7,8 %)
Hypophosphatämie	5 (7,8 %)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Tabelle 4-97: Ergebnisse „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) bis zum Datenschnitt (data cut-off, DCO), die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten, nach Preferred Term (gelistet unter der jeweiligen SOC) aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Ergebnisse zu „unerwünschte Ereignisse“ insgesamt
M13-982	
N	158
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	4 (2,5 %)
autoimmunhämolytische Anämie	8 (5,1 %)
febrile Neutropenie	7 (4,4 %)
Neutropenie	4 (2,5 %)
Thrombozytopenie	4 (2,5 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	8 (5,1 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Pneumonie	13 (8,2 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Tumorlysesyndrom	5 (3,2 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Progression maligner Neoplasmen	21 (13,3 %)
M14-032	
N	64
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
febrile Neutropenie	6 (9,4 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Versagen mehrerer Organe	2 (3,1 %)

Studie	Ergebnisse zu „unerwünschte Ereignisse“ insgesamt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Pneumonie	5 (7,8 %)
Septischer Schock	2 (3,1 %)
Untersuchungen	
Kalium im Blut erhöht	2 (3,1 %)
Quellen: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 und M14-032 (8, 10)	

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „unerwünschte Ereignisse“ (UE)

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

M13-982

Insgesamt zeigten 98,1 % der Patienten in der Studie M13-982 ein unerwünschtes Ereignis und 57,6 % ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die Progression maligner Neoplasmen (13,3 %), eine Pneumonie (8,2 %), autoimmunhämolytische Anämie (5,1 %), Fieber (5,1 %) sowie eine febrile Neutropenie (4,4 %) wurden unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit mehr als 2 % der Patienten am häufigsten dokumentiert (Tabelle 4-97).

Unerwünschte Ereignisse mit einem Grad 3 oder 4 gemäß der CTCAE-Kriterien traten bei 74,7 % der Patienten auf. Als häufigste unerwünschte Ereignisse mit einem Grad 3 oder 4, die in ≥ 5 % der Patienten dokumentiert wurden, zeigten sich dabei das Auftreten einer Neutropenie (39,2 %), Thrombozytopenie (13,9 %), Anämie (13,9 %), Pneumonie (7,0 %) und autoimmunhämolytischen Anämie (6,3 %) (Tabelle 4-96).

Des Weiteren brachen 23,4 % der Patienten die Therapie ab. Es wurden insgesamt 19 unerwünschte Ereignisse (12,0 %) dokumentiert, die zum Tod führten.

Unter den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse traten mit 5,1 % das Tumolyse-syndrom, mit 45,6 % Neutropenie und febrile Neutropenie, mit 76,6 % Infektionen und mit 25,9 % ein sekundäres Malignom (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs) auf (Tabelle 4-95). Es ist anzumerken, dass es sich bei allen registrierten Fällen eines TLS um ein TLS gemäß Laborwerten (kritische Veränderungen bestimmter Elektrolytwerte oder ≥ 30 %ige Reduktion der ALC im Vergleich zu vor der Gabe von Venetoclax) handelte. In keinem Fall trat ein klinisch manifestiertes TLS auf (fortgeschrittene kritische Veränderung bestimmter Laborwerte, Herzrhythmusstörungen oder plötzlicher Tod, Krampfanfälle) (7). Die Neutropenie ist unter anderem auf die starke Schädigung des Knochenmarks zurückzuführen, die durch Vorbehandlungen entstanden ist.

M14-032

Insgesamt wurde für alle Patienten (100 %) in der Studie M14-032 ein unerwünschtes Ereignis und 53,1 % der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Dabei wurden unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen am häufigsten das Auftreten einer febrile Neutropenie (9,4 %), Pneumonie (7,8 %), das Versagen mehrerer Organe (3,1 %), septischer Schock (3,1 %) sowie Kalium im Blut erhöht (3,1 %) dokumentiert (Tabelle 4-97).

Unerwünschte Ereignisse mit einem Grad 3 oder 4 gemäß der CTCAE-Kriterien traten bei 82,8 % der Patienten auf. Als häufigste unerwünschte Ereignisse mit einem Grad 3 oder 4, die in ≥ 5 % der Patienten dokumentiert wurden, zeigten sich dabei das Auftreten einer Neutropenie (31,3 %), Anämie (21,9 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (18,8 %), Thrombozytopenie (15,6 %) und Thrombozytenzahl vermindert (14,1 %) (Tabelle 4-96).

Therapieabbrüche wurden mit einer geringen Anzahl bei 9,4 % der Patienten verzeichnet und es gab vier (6,3 %) unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führten.

Unter den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse traten mit 1,6 % (n = 1) das Tumorlysesyndrom (nur als TLS gemäß Laborwerten, kein klinisches TLS, vgl. (9)), mit 59,4 % Neutropenie und febrile Neutropenien, mit 60,9 % Infektionen und mit 18,8 % ein sekundäres Malignom (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs) auf (Tabelle 4-95). Die Neutropenie ist unter anderem auf die starke Schädigung des Knochenmarks zurückzuführen, die durch Vorbehandlungen entstanden ist.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

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 4.3.1.3.2.

Nachfolgend werden durchgeführte Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen deskriptiv dargestellt. Auf die Durchführung von Homogenitäts- und Interaktionstests wurde verzichtet, da in den vorliegenden Studien kein aktiver Komparator vorhanden ist. Die Darstellung der in Abschnitt 4.2.5.5 festgelegten Subgruppenanalysen erfolgt für jede Studie einzeln, zunächst durch eine zusammenfassende tabellarische Übersicht und anschließend detailliert. Die Analysen beschränken sich darauf Einflüsse der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe auf die Wirksamkeit der Therapie darzustellen.

Subgruppenanalysen zu den Studien M13-982 und M14-032

Für den Endpunkt ORR wurden für die pivotale Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 die in Abschnitt 4.2.5.5 genannten a priori-geplanten, sowie an gleicher Stelle post hoc-avisierten, deskriptiven Subgruppenanalysen durchgeführt. Für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurden analoge Subgruppenanalysen durchgeführt. Aufgrund der geringen Größe der Gesamtstudienpopulationen sind die Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen teilweise klein. Dies ist bei der Interpretation der Subgruppenanalysen generell zu berücksichtigen. Die vollständigen Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten sind in Modul 5 hinterlegt. Im Folgenden sind die Ergebnisse für die ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.5 festgelegten Endpunkte

- Gesamtansprechrates (ORR) – Tabelle 4-98 und Tabelle 4-99
- Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) – Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101
- ereignisfreies Überleben (EFS) – Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103
- progressionsfreies Überleben (PFS) – Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105

gezeigt und beschrieben (8, 10).

Es gilt zu beachten, dass aufgrund zu geringer Fallzahlen in einzelnen Merkmalsausprägungen in dem vorliegenden Dossier in der Regel keine validen Aussagen im Rahmen der deskriptiven Darstellung der Subgruppenanalysen getroffen werden können.

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen „Gesamtansprechrates“ (overall response rate, ORR) gemäß Prüfarzt in der Studie M13-982

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in der Subgruppe	ORR in der Subgruppe n (%)	95 % KI
Geschlecht	männlich	99	72 (72,7 %)	62,9 – 81,2
	weiblich	59	50 (84,7 %)	73,0 – 92,8
Alter	< 65 J.	66	53 (80,3 %)	68,7 – 89,1
	≥ 65 J.	92	69 (75,0 %)	64,9 – 83,4
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs- Behandlungen	0	5	4 (80,0 %)	n. a.
	1	49	44 (89,8 %)	77,8 – 96,6
	2	36	26 (72,2 %)	54,8 – 85,8
	3	27	23 (85,2 %)	66,3 – 95,8
	4	17	12 (70,6 %)	44,0 – 89,7
	≥ 5	24	13 (54,2 %)	32,8 – 74,4
LDH-Status	≤ 1-fach ULN	64	49 (76,6 %)	64,3 – 86,2
	> 1-fach ULN	94	73 (77,7 %)	67,9 – 85,6
Ausgangstatus gemäß ECOG	0	69	59 (85,5 %)	75,0 – 92,8
	≥ 1 Grad	89	63 (70,8 %)	60,2 – 79,9
Fludarabin- refraktär	ja	45	35 (77,8 %)	62,9 – 88,8
	nein	97	75 (77,3 %)	67,7 – 85,2
IgV _H -Mutation	positiv	13	8 (61,5 %)	31,6 – 86,1
	negativ	45	39 (86,7 %)	73,2 – 94,9
TP53-Mutation	positiv	93	70 (75,3 %)	65,2 – 83,6
	negativ	26	22 (84,6 %)	65,1 – 95,6
Tumorlast anhand Lymphknoten- größe	< 5 cm	82	62 (75,6 %)	64,9 – 84,4
	≥ 5 cm	76	60 (78,9 %)	68,1 – 87,5
ALC	< 25×10 ⁹ /l	79	60 (75,9 %)	65,0 – 84,9
	≥ 25×10 ⁹ /l	79	62 (78,5 %)	67,8 – 86,9
Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung	ja	18	11 (61,1 %)	35,7 – 82,7
	nein	140	111 (79,3 %)	71,6 – 85,7
Region	USA	35	26 (74,3 %)	56,7 – 87,5
	Europa	99	77 (77,8 %)	68,3 – 85,5
	andere	24	19 (79,2 %)	57,8 – 92,9
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)				

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen „Gesamtansprechrates“ (overall response rate, ORR) gemäß Prüfarzt in der Studie M14-032

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in der Subgruppe	ORR in der Subgruppe n (%)	95 % KI
Geschlecht	männlich	48	32 (66,7 %)	51,6 – 79,6
	weiblich	16	9 (56,3 %)	29,9 – 80,2
Alter	< 65 J.	23	14 (60,9 %)	38,5 – 80,3
	≥ 65 J.	41	27 (65,9 %)	49,4 – 79,9
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs- Behandlungen	1	7	4 (57,1 %)	18,4 – 90,1
	2	12	8 (66,7 %)	34,9 – 90,1
	3	9	4 (44,4 %)	13,7 – 78,8
	4	7	6 (85,7 %)	42,1 – 99,6
	≥ 5	29	19 (65,5 %)	45,7 – 82,1
LDH-Status	≤ 1-fach ULN	22	16 (72,7 %)	49,8 – 89,3
	> 1-fach ULN	42	25 (59,5 %)	43,3 – 74,4
Ausgangstatus gemäß ECOG	0	18	12 (66,7 %)	41,0 – 86,7
	≥ 1 Grad	46	29 (63,0 %)	47,5 – 76,8
Fludarabin- refraktär	ja	9	2 (22,2 %)	2,8 – 60,0
	nein	31	21 (67,7 %)	48,6 – 83,3
IgV _H -Mutation	positiv	6	3 (50,0 %)	11,8 – 88,2
	negativ	36	25 (69,4 %)	51,9 – 83,7
TP53-Mutation	positiv	16	9 (56,3 %)	29,9 – 80,2
	negativ	38	27 (71,1 %)	54,1 – 84,6
Tumorlast anhand Lymphknotengröße	< 5 cm	38	25 (65,8 %)	48,6 – 80,4
	≥ 5 cm	26	16 (61,5 %)	40,6 – 79,8
ALC	< 25×10 ⁹ /l	40	24 (60,0 %)	43,3 – 75,1
	≥ 25×10 ⁹ /l	24	17 (70,8 %)	48,9 – 87,4
Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung	alle Patienten zeigten ein Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung			
Region	alle Patienten waren aus der Region USA			

Merkmals	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in der Subgruppe	ORR in der Subgruppe n (%)	95 % KI
TP53-Mutation / 17p-Deletion	Patienten, die eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufweisen	23	15 (65,2 %)	42,7 – 83,6
	Patienten, die weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufweisen	32	21 (65,6 %)	46,8 – 81,4
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)				

Gesamtansprechrates

Die ORR aller behandelten Patienten betrug gemäß Analysen zum DCO am 10.06.2016 in der Studie M13-982 77,2 % (95 % KI: 69,9 – 83,5) und in der Studie M14-032 64,1 % (95 % KI: 51,1 – 75,7) nach der Bewertung durch den Prüfarzt (Tabelle 4-40).

Die ORR in den Subgruppen lag in der Studie M13-982 in einer Spanne von 54,2 % – 89,8 % und in der Studie M14-032 in einer Spanne von 22,2 % – 85,7 % (Tabelle 4-98 und Tabelle 4-99).

In den Subgruppen der Studie M13-982 zeigen sich bei dem Endpunkt „Gesamtansprechrates“ für die Merkmale Geschlecht, Anzahl vorhergehender Anti-Krebs-Behandlungen, Ausgangsstatus gemäß ECOG und IgV_H-Mutation geringe numerische Unterschiede, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl als nicht aussagekräftig erachtet werden. Besonders für Patienten mit einer IgV_H-Mutation liegen sehr kleine Fallzahlen vor. Bezüglich des Merkmals Geschlecht werden die Werte als vergleichbar angesehen. Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Merkmal Ausgangsstatus gemäß ECOG muss beachtet werden, dass ein besserer Allgemeinzustand zu Beginn der Therapie das klinische Ergebnis im weiteren Behandlungsverlauf positiv beeinflussen kann. Ähnliches gilt auch für die Anzahl der Vortherapien: eine bessere Prognose für Patienten im ersten Rezidiv kann sich bspw. in einem besseren Ansprechen bei nur einer Vortherapie widerspiegeln.

In den Subgruppen der Studie M14-032 könnte bei dem Endpunkt „Gesamtansprechrates“ für das Merkmal Fludarabin-refraktär ein möglicher relevanter Unterschied vorliegen. Generell wird bei Fludarabin-refraktären Patienten ein schlechteres Ansprechen auf Folgetherapien vermutet. Es liegen in der Gruppe der Patienten jedoch zu kleine Fallzahlen vor, um fundierte Aussagen treffen zu können.

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (time to first response, TTR) in der Studie M13-982

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	mittlere TTR in der Subgruppe in Monaten (STD)	95 % KI	mediane TTR in der Subgruppe in Monaten (Spanne)
Geschlecht	männlich	72	1,0 (0,48)	0,9 – 1,2	0,9 (0,5 – 2,6)
	weiblich	50	1,3 (0,83)	1,1 – 1,6	1,0 (0,7 – 4,4)
Alter	< 65 J.	53	1,2 (0,61)	1,0 – 1,3	1,0 (0,7 – 2,7)
	≥ 65 J.	69	1,2 (0,70)	1,0 – 1,3	1,0 (0,5 – 4,4)
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs- Behandlungen	0	4	1,2 (0,58)	0,3 – 2,2	1,0 (1,0 – 2,1)
	1	44	1,2 (0,75)	0,9 – 1,4	0,9 (0,7 – 4,4)
	2	26	1,1 (0,35)	0,9 – 1,2	1,0 (0,7 – 1,7)
	3	23	1,2 (0,66)	0,9 – 1,5	1,0 (0,5 – 2,6)
	4	12	1,4 (0,87)	0,8 – 2,0	1,1 (0,7 – 3,5)
	≥ 5	13	1,1 (0,68)	0,7 – 1,5	0,7 (0,7 – 2,6)
LDH-Status	≤ 1-fach ULN	49	1,1 (0,60)	0,9 – 1,3	0,9 (0,5 – 3,5)
	> 1-fach ULN	73	1,2 (0,70)	1,1 – 1,4	1,0 (0,7 – 4,4)
Ausgangstatus gemäß ECOG	0	59	1,1 (0,48)	1,0 – 1,2	1,0 (0,5 – 2,7)
	≥ 1 Grad	63	1,2 (0,79)	1,0 – 1,4	0,9 (0,7 – 4,4)
Fludarabin- refraktär	ja	35	1,1 (0,51)	0,9 – 1,3	0,9 (0,7 – 2,6)
	nein	75	1,2 (0,73)	1,1 – 1,4	1,0 (0,5 – 4,4)
IgV _H -Mutation	positiv	8	1,2 (0,93)	0,4 – 2,0	1,0 (0,7 – 3,5)
	negativ	39	1,1 (0,45)	1,0 – 1,3	1,0 (0,7 – 2,6)
TP53-Mutation	positiv	70	1,1 (0,49)	1,0 – 1,2	1,0 (0,5 – 2,7)
	negativ	22	1,2 (0,70)	0,9 – 1,5	1,0 (0,7 – 3,5)
Tumorlast anhand Lymphknotengröße	< 5 cm	62	1,1 (0,61)	0,9 – 1,2	1,0 (0,5 – 4,4)
	≥ 5 cm	60	1,3 (0,70)	1,1 – 1,4	1,0 (0,7 – 3,5)
ALC	< 25×10 ⁹ /l	60	1,1 (0,65)	1,0 – 1,3	1,0 (0,5 – 4,4)
	≥ 25×10 ⁹ /l	62	1,2 (0,67)	1,0 – 1,4	1,0 (0,7 – 3,5)
Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung	ja	11	1,5 (0,76)	1,0 – 2,0	1,2 (0,7 – 2,7)
	nein	111	1,1 (0,64)	1,0 – 1,3	1,0 (0,5 – 4,4)
Region	USA	26	1,2 (0,68)	0,9 – 1,5	1,0 (0,7 – 3,5)
	Europa	77	1,2 (0,71)	1,0 – 1,4	1,0 (0,7 – 4,4)
	andere	19	0,9 (0,29)	0,8 – 1,1	1,0 (0,5 – 1,6)
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)					

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (time to first response, TTR) in der Studie M14-032

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	mittlere TTR in der Subgruppe in Monaten (STD)	95 % KI	mediane TTR in der Subgruppe in Monaten (Spanne)
Geschlecht	männlich	32	2,7 (2,11)	2,0 – 3,5	1,6 (1,6 – 11,0)
	weiblich	9	2,8 (2,33)	1,0 – 4,6	1,7 (1,6 – 8,1)
Alter	< 65 J.	14	3,2 (2,25)	1,9 – 4,5	1,6 (1,6 – 8,1)
	≥ 65 J.	27	2,5 (2,07)	1,7 – 3,3	1,6 (1,6 – 11,0)
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs- Behandlungen	1	4	1,7 (0,04)	1,6 – 1,8	1,7 (1,6 – 1,7)
	2	8	2,9 (2,44)	0,9 – 5,0	1,6 (1,6 – 8,1)
	3	4	2,1 (0,94)	0,6 – 3,6	1,6 (1,6 – 3,5)
	4	6	3,1 (2,03)	0,9 – 5,2	1,9 (1,6 – 5,7)
	≥ 5	19	3,0 (2,47)	1,8 – 4,1	1,6 (1,6 – 11,0)
LDH-Status	≤ 1-fach ULN	16	2,9 (1,81)	1,9 – 3,8	1,7 (1,6 – 5,7)
	> 1-fach ULN	25	2,7 (2,35)	1,7 – 3,7	1,6 (1,6 – 11,0)
Ausgangstatus gemäß ECOG	0	12	2,6 (2,68)	0,9 – 4,3	1,6 (1,6 – 11,0)
	≥ 1 Grad	29	2,8 (1,91)	2,1 – 3,5	1,7 (1,6 – 8,1)
Fludarabin- refraktär	ja	2	3,5 (2,61)	-19,9 – 26,9	3,5 (1,6 – 5,3)
	nein	21	3,4 (2,63)	2,2 – 4,6	1,7(1,6 – 11,0)
IgV _H -Mutation	positiv	3	1,6 (0,02)	1,6 – 1,7	1,6 (1,6 – 1,6)
	negativ	25	3,1 (2,47)	2,1 – 4,1	1,6 (1,6 – 11,0)
TP53-Mutation	positiv	9	2,1 (1,22)	1,2 – 3,0	1,6 (1,6 – 5,3)
	negativ	27	3,0 (2,43)	2,1 – 4,0	1,6 (1,6 – 11,0)
Tumorlast anhand Lymphknotengröße	< 5 cm	25	2,7 (2,24)	1,8 – 3,7	1,6 (1,6 – 11,0)
	≥ 5 cm	16	2,8 (2,02)	1,7 – 3,9	1,7 (1,6 – 8,1)
ALC	< 25×10 ⁹ /l	24	2,4 (2,12)	1,5 – 3,3	1,6 (1,6 – 11,0)
	≥ 25×10 ⁹ /l	17	3,3 (2,08)	2,2 – 4,4	1,9 (1,6 – 8,1)
Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung	alle Patienten zeigten ein Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung				
Region	alle Patienten waren aus der Region USA				

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	mittlere TTR in der Subgruppe in Monaten (STD)	95 % KI	mediane TTR in der Subgruppe in Monaten (Spanne)
TP53-Mutation / 17p-Deletion	Patienten, die eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufweisen	15	2,4 (1,57)	1,6 – 3,3	1,6 (1,6 – 5,7)
	Patienten, die weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufweisen	21	3,1 (2,58)	1,9 – 4,2	1,7 (1,6 – 11,0)
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)					

Zeit bis zum ersten Ansprechen

Die mittlere TTR aller behandelten Patienten betrug gemäß Analysen zum DCO am 10.06.2016 in der Studie M13-982 1,2 Monate (STD: 0,66; 95 % KI: 1,1 – 1,3) und in der Studie M14-032 2,8 Monate (STD: 2,13; 95 % KI: 2,1 – 3,4) (Tabelle 4-43). Für die mediane TTR wurden für alle behandelten Personen in der Studie M13-982 1,0 Monate (Spanne: 0,5 – 4,4) und in der Studie M14-032 1,6 Monate (Spanne: 1,6 – 11,0) erreicht.

Die mediane TTR in den Subgruppen lag in der Studie M13-982 in einer Spanne von 0,7 – 1,2 Monaten und in der Studie M14-032 in einer Spanne von 1,6 – 3,5 Monaten. Für die mittlere TTR ergab sich eine Spanne von 0,9 – 1,5 Monaten in der Studie M13-982 und eine Spanne von 1,6 – 3,5 Monaten in der Studie M14-032 (Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101).

In den Subgruppen der Studie M13-982 könnte bezüglich des Endpunktes „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ ein relevanter Unterschied in dem Merkmal Geschlecht vorliegen, der jedoch basierend auf den eingangs beschriebenen Problematiken bezüglich der Subgruppenanalysen als nicht aussagekräftig erachtet wird.

In den Subgruppen der Studie M14-032 könnte bei dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ für das Merkmal IgV_H-Mutation ein möglicher relevanter Unterschied vorliegen. Es liegen jedoch für Patienten mit einer IgV_H-Mutation zu kleine Fallzahlen vor.

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen „ereignisfreies Überleben“ (event-free survival, EFS) in der Studie M13-982

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	Patienten ohne Ereignis in der Subgruppe n (%)	mediane EFS in der Subgruppe in Monaten (95 % KI)	Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)
Geschlecht	männlich	99	51 (51,5 %)	22,1 (19,1 – n. a.)	70,2 % (60,0 – 78,3)
	weiblich	59	39 (66,1 %)	27,2 (21,9 – n. a.)	82,6 % (70,1 – 90,2)
Alter	< 65 J.	66	36 (54,5 %)	22,0 (16,4 – n. a.)	75,3 % (62,9 – 84,1)
	≥ 65 J.	92	54 (58,7 %)	27,2 (21,9 – n. a.)	74,4 % (64,0 – 82,2)
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs- Behandlungen	0	5	5 (100 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	100,0 % (100,0 – 100,0)
	1	49	37 (75,5 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	85,6 % (72,2 – 92,9)
	2	36	15 (41,7 %)	16,4 (9,8 – 21,9)	65,1 % (46,8 – 78,5)
	3	27	13 (48,1 %)	24,1 (16,4 – 28,2)	77,4 % (56,5 – 89,2)
	4	17	10 (58,8 %)	n. a. (5,8 – n. a.)	70,1 % (42,3 – 86,3)
	≥ 5	24	10 (41,7 %)	22,1 (5,3 – 27,4)	60,9 % (38,3 – 77,4)
LDH-Status	≤ 1-fach ULN	64	42 (65,6 %)	27,4 (24,7 – n. a.)	81,1 % (69,1 – 88,8)
	> 1-fach ULN	94	48 (51,1 %)	20,6 (16,4 – n. a.)	70,6 % (60,1 – 78,8)
Ausgangstatus gemäß ECOG	0	69	42 (60,9 %)	27,2 (19,4 – n. a.)	79,2 % (67,5 – 87,2)
	≥ 1 Grad	89	48 (53,9 %)	24,7 (19,1 – n. a.)	71,3 % (60,6 – 79,6)
Fludarabin- refraktär	ja	45	23 (51,1 %)	27,2 (16,4 – n. a.)	71,1 % (55,5 – 82,1)
	nein	97	58 (59,8 %)	24,7 (19,1 – n. a.)	75,9 % (66,0 – 83,3)

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	Patienten ohne Ereignis in der Subgruppe n (%)	mediane EFS in der Subgruppe in Monaten (95 % KI)	Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)
IgV _H -Mutation	positiv	13	7 (53,8 %)	19,0 (4,2 – n. a.)	61,5 % (30,8 – 81,8)
	negativ	45	23 (51,1 %)	21,9 (16,3 – n. a.)	70,5 % (54,6 – 81,7)
TP53-Mutation	positiv	93	53 (57,0 %)	24,1 (17,0 – n. a.)	71,3 % (60,8 – 79,5)
	negativ	26	15 (57,7 %)	21,9 (16,3 – n. a.)	80,8 % (59,8 – 91,5)
Tumorlast anhand Lymphknoten- größe	< 5 cm	82	52 (63,4 %)	28,2 (21,9 – n. a.)	75,1 % (64,1 – 83,2)
	≥ 5 cm	76	38 (50,0 %)	21,9 (18,9 – 27,4)	74,6 % (63,1 – 83,0)
ALC	< 25×10 ⁹ /l	79	46 (58,2 %)	27,4 (19,7 – n. a.)	74,5 % (63,3 – 82,7)
	≥ 25×10 ⁹ /l	79	44 (55,7 %)	23,4 (19,0 – n. a.)	75,2 % (63,9 – 83,4)
Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung	ja	18	9 (50,0 %)	n. a. (4,2 – n. a.)	50,0 % (25,9 – 70,1)
	nein	140	81 (57,9 %)	27,2 (21,9 – n. a.)	78,1 % (70,2 – 84,1)
Region	USA	35	22 (62,9 %)	27,2 (16,4 – n. a.)	74,0 % (55,9 – 85,5)
	Europa	99	53 (53,5 %)	24,1 (19,1 – n. a.)	75,2 % (65,3 – 82,6)
	andere	24	15 (62,5 %)	28,2 (20,6 – 28,2)	75,0 % (52,6 – 87,9)
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)					

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen „ereignisfreies Überleben“ (event-free survival, EFS) in der Studie M14-032

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	Patienten ohne Ereignis in der Subgruppe n (%)	mediane EFS in der Subgruppe in Monaten (95 % KI)	Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)
Geschlecht	männlich	48	36 (75,0 %)	n. a. (13,7 – n. a.)	73,2 % (56,2 – 84,4)
	weiblich	16	12 (75,0 %)	n. a. (11,4 – n. a.)	65,0 % (25,5 – 87,3)
Alter	< 65 J.	23	12 (52,2 %)	13,7 (7,3 – n. a.)	51,1 % (27,1 – 70,8)
	≥ 65 J.	41	36 (87,8 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	83,9 % (63,9 – 93,3)
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs- Behandlungen	1	7	7 (100,0 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	100,0 % (100,0 – 100,0)
	2	12	9 (75,0 %)	n. a. (5,3 – n. a.)	62,5 % (17,3 – 88,2)
	3	9	7 (77,8 %)	n. a. (0,4 – n. a.)	72,9 % (27,6 – 92,5)
	4	7	3 (42,9 %)	12,4 (8,5 – n. a.)	50,0 % (11,1 – 80,4)
	≥ 5	29	22 (75,9 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	75,3 % (54,9 – 87,4)
LDH-Status	≤ 1-fach ULN	22	19 (86,4 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	83,7 % (56,5 – 94,6)
	> 1-fach ULN	42	29 (69,0 %)	n. a. (11,4 – n. a.)	64,9 % (45,0 – 79,2)
Ausgangstatus gemäß ECOG	0	18	12 (66,7 %)	n. a. (11,1 – n. a.)	68,8 % (39,3 – 86,1)
	≥ 1 Grad	46	36 (78,3 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	73,6 % (55,3 – 85,3)
Fludarabin- refraktär	ja	9	7 (77,8 %)	n. a. (0,4 – n. a.)	77,8 % (36,5 – 93,9)
	nein	31	21 (67,7 %)	n. a. (11,1 – n. a.)	67,3 % (45,6 – 81,9)
IgV _H -Mutation	positiv	6	2 (33,3 %)	6,0 (1,7 – n. a.)	33,3 % (4,6 – 67,6)
	negativ	36	27 (75,0 %)	n. a. (13,7 – n. a.)	73,4 % (52,6 – 86,1)

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	Patienten ohne Ereignis in der Subgruppe n (%)	mediane EFS in der Subgruppe in Monaten (95 % KI)	Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)
TP53-Mutation	positiv	16	9 (56,3 %)	n. a. (6,7 – n. a.)	50,8 % (22,3 – 73,6)
	negativ	38	31 (81,6 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	83,5 % (66,8 – 92,3)
Tumorlast anhand Lymphknoten- größe	< 5 cm	38	32 (84,2 %)	n. a. (13,7 – n. a.)	83,1 % (62,3 – 93,0)
	≥ 5 cm	26	16 (61,5 %)	n. a. (8,5 – n. a.)	56,2 % (33,0 – 74,1)
ALC	< 25×10 ⁹ /l	40	29 (72,5 %)	n. a. (13,7 – n. a.)	70,9 % (52,1 – 83,5)
	≥ 25×10 ⁹ /l	24	19 (79,2 %)	n. a. (11,4 – n. a.)	72,1 % (41,3 – 88,6)
Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung	alle Patienten zeigten ein Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung				
Region	alle Patienten waren aus der Region USA				
TP53-Mutation / 17p-Deletion	Patienten, die eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufweisen	23	15 (65,2 %)	n. a. (9,4 – n. a.)	54,9 % (27,3 – 75,9)
	Patienten, die weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufweisen	32	25 (78,1 %)	n. a. (13,7 – n. a.)	80,8 % (62,1 – 90,9)
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)					

Ereignisfreies Überleben

Das mediane EFS aller behandelten Patienten betrug gemäß Analysen zum DCO am 10.06.2016 in der Studie M13-982 27,2 Monate (95 % KI: 21,7 – n. a.). Der Kaplan-Meier-Schätzer nach zwölf Monaten wurde auf 74,8 % (95 % KI: 67,2 – 80,9) berechnet. In der Studie M14-032 wurde das mediane EFS zum DCO noch nicht erreicht, der Kaplan-Meier-Schätzer nach zwölf Monaten lag bei 71,7 % (95 % KI: 56,6 – 82,4) (Tabelle 4-58).

Da das mediane EFS größtenteils in den Subgruppen nicht erreicht wurde, wurde der Kaplan-Meier-Schätzer nach zwölf Monaten zur Einschätzung möglicher Unterschiede zwischen den Subgruppen herangezogen. Die Kaplan-Meier-Schätzer nach zwölf Monaten des Endpunktes „ereignisfreies Überleben“ in den Subgruppen lag in der Studie M13-982 in einer Spanne von 50 – 100 % und in der Studie M14-032 in einer Spanne von 33,3 – 100 % (Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103).

In den Subgruppen der Studie M13-982 könnte bei dem Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ für das Merkmal Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung ein möglicher relevanter Unterschied vorliegen. Es liegen für die Patienten mit einem Versagen auf eine vorhergehenden Therapie sehr kleine Fallzahlen vor. Im Allgemeinen werden für Patienten mit Versagen einer BCRi-Behandlung gemäß Leitlinie weitere, nicht erfolgreiche, vorhergehende Anti-CLL-Behandlungen vermutet. Im Verlauf der vorherigen Therapien – insbesondere mit BCRi – könnten unter wiederholtem Selektionsdruck aggressivere CLL-Formen entstanden sein (klonale Evolution, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2), welche früher zu einem Fortschreiten der Erkrankung, Tod oder einem erneuten Wechsel der Anti-CLL-Behandlung führen könnten.

In den Subgruppen der Studie M14-032 könnte bei dem Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ für die Merkmale Alter, IgV_H-Mutation, TP53-Mutation, Tumorlast anhand Lymphknotengröße sowie TP53-Mutation / 17p-Deletion ein möglicher relevanter Unterschied vorliegen. Bezüglich des Alters liegen in den Subgruppen stark unterschiedliche Fallzahlen vor. Es wird von einem vergleichbaren Ergebnis ausgegangen. Für das Merkmal IgV_H-Mutation liegen in der Ausprägung positiv zu geringe Fallzahlen vor, um zuverlässige Aussagen treffen zu können. Die Ergebnisse zum Merkmal TP53-Mutation spiegeln ein schlechteres Ansprechen bei positivem Mutationsstatus wider. Eine erhöhte Tumorlast zu Therapiebeginn zeigt eine weiter vorangeschrittene Erkrankung und könnte zu einem früheren Fortschreiten der Erkrankung, Tod oder Wechsel zu einer anderen Anti-CLL-Behandlung führen. Der Unterschied in diesen Ergebnissen wird ebenso wie beim Alter als zufällig gewertet.

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen „progressionsfreies Überleben“ (progression-free survival, PFS) in der Studie M13-982

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	Patienten ohne Ereignis in der Subgruppe n (%)	mediane PFS in der Subgruppe in Monaten (95 % KI)	Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)
Geschlecht	männlich	99	51 (51,5 %)	23,6 (19,7 – n. a.)	72,3 % (62,2 – 80,1)
	weiblich	59	40 (67,8 %)	n. a. (21,9 – n. a.)	84,1 % (71,6 – 91,4)
Alter	< 65 J.	66	36 (54,5 %)	23,6 (17,0 – n. a.)	78,5 % (66,3 – 86,6)
	≥ 65 J.	92	55 (59,8 %)	27,2 (21,9 – n. a.)	75,3 % (64,9 – 83,0)
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs- Behandlungen	0	5	5 (100 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	100,0 % (100,0 %,100,0)
	1	49	38 (77,6 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	87,5 % (74,3 – 94,2)
	2	36	15 (41,7 %)	16,4 (10,2 – 22,0)	68,1 % (49,8 – 80,9)
	3	27	13 (48,1 %)	24,1 (16,4 – 28,2)	77,4 % (56,5 – 89,2)
	4	17	10 (58,8 %)	n. a. (5,8 – n. a.)	70,1 % (42,3 – 86,3)
	≥ 5	24	10 (41,7 %)	23,6 (5,3 – 27,4)	65,2 % (42,3 – 80,8)
LDH-Status	≤ 1-fach ULN	64	42 (65,6 %)	27,4 (24,7 – n. a.)	82,7 % (71,0 – 90,0)
	> 1-fach ULN	94	49 (52,1 %)	21,7 (16,4 – n. a.)	72,5 % (62,1 – 80,5)
Ausgangstatus gemäß ECOG	0	69	42 (60,9 %)	27,2 (19,4 – n. a.)	79,2 % (67,5 – 87,2)
	≥ 1 Grad	89	49 (55,1 %)	24,7 (21,9 – n. a.)	74,6 % (64,0 – 82,5)
Fludarabin- refraktär	ja	45	23 (51,1 %)	27,2 (16,4 – n. a.)	73,3 % (57,8 – 83,9)
	nein	97	59 (60,8 %)	24,7 (19,7 – n. a.)	77,8 % (68,1 – 85,0)

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	Patienten ohne Ereignis in der Subgruppe n (%)	mediane PFS in der Subgruppe in Monaten (95 % KI)	Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)
IgV _H -Mutation	positiv	13	7 (53,8 %)	19,0 (4,2 – n. a.)	61,5 % (30,8 – 81,8)
	negativ	45	24 (53,3 %)	21,9 (16,3 – n. a.)	74,5 % (58,6 – 85,0)
TP53-Mutation	positiv	93	54 (58,1 %)	24,1 (19,4 – n. a.)	74,4 % (64,0 – 82,2)
	negativ	26	15 (57,7 %)	21,9 (16,3 – n. a.)	80,8 % (59,8 – 91,5)
Tumorlast anhand Lymphknoten- größe	< 5 cm	82	53 (64,6 %)	28,2 (22,0 – n. a.)	76,1 % (65,1 – 84,1)
	≥ 5 cm	76	38 (50,0 %)	22,1 (19,1 – 27,4)	77,3 % (66,0 – 85,2)
ALC	< 25×10 ⁹ /l	79	46 (58,2 %)	27,4 (21,7 – n. a.)	75,8 % (64,7 – 83,8)
	≥ 25×10 ⁹ /l	79	45 (57,0 %)	23,4 (19,1 – n. a.)	77,6 % (66,4 – 85,4)
Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung	ja	18	9 (50,0 %)	n. a. (4,2 – n. a.)	50,0 % (25,9 – 70,1)
	nein	140	82 (58,6 %)	27,2 (21,9 – n. a.)	80,2 % (72,4 – 86,0)
Region	USA	35	23 (65,7 %)	27,2 (16,4 – n. a.)	76,3 % (58,0 – 87,4)
	Europa	99	53 (53,5 %)	23,6 (19,4 – n. a.)	77,2 % (67,5 – 84,4)
	andere	24	15 (62,5 %)	28,2 (20,6 – 28,2)	75,0 % (52,6 – 87,9)
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M13-982 (8)					

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen „progressionsfreies Überleben“ (progression-free survival, PFS) in der Studie M14-032

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	Patienten ohne Ereignis in der Subgruppe n (%)	mediane PFS in der Subgruppe in Monaten (95 % KI)	Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)
Geschlecht	männlich	48	36 (75,0 %)	n. a. (13,7 – n. a.)	73,2 % (56,2 – 84,4 %)
	weiblich	16	12 (75,0 %)	n. a. (11,4 – n. a.)	65,0 % (25,5 – 87,3)
Alter	< 65 J.	23	12 (52,2 %)	13,7 (7,3 – n. a.)	51,1 % (27,1 – 70,8)
	≥ 65 J.	41	36 (87,8 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	83,9 % (63,9 – 93,3)
Anzahl vorhergehender Anti-Krebs- Behandlungen	1	7	7 (100,0 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	100,0 % (100,0 - 100,0)
	2	12	9 (75,0 %)	n. a. (5,3 – n. a.)	62,5 % (17,3 – 88,2)
	3	9	7 (77,8 %)	n. a. (0,4 – n. a.)	72,9 % (27,6 – 92,5)
	4	7	3 (42,9 %)	12,4 (8,5 – n. a.)	50,0 % (11,1 – 80,4)
	≥ 5	29	22 (75,9 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	75,3 % (54,9 – 87,4)
LDH-Status	≤ 1-fach ULN	22	19 (86,4 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	83,7 % (56,5 – 94,6)
	> 1-fach ULN	42	29 (69,0 %)	n. a. (11,4 – n. a.)	64,9 % (45,0 – 79,2)
Ausgangstatus gemäß ECOG	0	18	12 (66,7 %)	n. a. (11,1 – n. a.)	68,8 % (39,3 – 86,1)
	≥ 1 Grad	46	36 (78,3 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	73,6 % (55,3 – 85,3)
Fludarabin- refraktär	ja	9	7 (77,8 %)	n. a. (0,4 – n. a.)	77,8 % (36,5 – 93,9)
	nein	31	21 (67,7 %)	n. a. (11,1 – n. a.)	67,3 % (45,6 – 81,9)
IgV _H -Mutation	positiv	6	2 (33,3 %)	6,0 (1,7 – n. a.)	33,3 % (4,6 – 67,6)
	negativ	36	27 (75,0 %)	n. a. (13,7 – n. a.)	73,4 % (52,6 – 86,1)

Merkmal	subgruppen- definierender Trennpunkt	N in Subgruppe	Patienten ohne Ereignis in der Subgruppe n (%)	mediane PFS in der Subgruppe in Monaten (95 % KI)	Kaplan-Meier Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)
TP53-Mutation	positiv	16	9 (56,3 %)	n. a. (6,7 – n. a.)	50,8 % (22,3 – 73,6)
	negativ	38	31 (81,6 %)	n. a. (n. a. – n. a.)	83,5 % (66,8 – 92,3)
Tumorlast anhand Lymphknoten- größe	< 5 cm	38	32 (84,2 %)	n. a. (13,7 – n. a.)	83,1 % (62,3 – 93,0)
	≥ 5 cm	26	16 (61,5 %)	n. a. (8,5 – n. a.)	56,2 % (33,0 – 74,1)
ALC	< 25×10 ⁹ /l	40	29 (72,5 %)	n. a. (13,7 – n. a.)	70,9 % (52,1 – 83,5)
	≥ 25×10 ⁹ /l	24	19 (79,2 %)	n. a. (11,4 – n. a.)	72,1 % (41,3 – 88,6)
Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung	alle Patienten zeigten ein Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung				
Region	alle Patienten waren aus der Region USA				
TP53-Mutation / 17p-Deletion	Patienten, die eine TP53-Mutation oder eine 17p-Deletion aufweisen	23	15 (65,2 %)	n. a. (9,4 – n. a.)	54,9 % (27,3 – 75,9)
	Patienten, die weder eine TP53-Mutation noch eine 17p-Deletion aufweisen	32	25 (78,1 %)	n. a. (13,7– n. a.)	80,8 % (62,1 – 90,9)
Quelle: Analysen (DCO: 10.06.2016) M14-032 (10)					

Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS aller behandelten Patienten betrug gemäß Analysen zum DCO am 10.06.2016 in der Studie M13-982 27,2 Monate (95 % KI: 21,9 – n. a.). In der Studie M14-032 wurde das mediane PFS noch nicht erreicht (Tabelle 4-58). Die Kaplan-Meier-Schätzer nach zwölf Monaten des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ lagen bei 76,7 % (95 % KI: 69,1 – 82,6) bzw. 71,7 % (95 % KI: 56,6 – 82,4).

Da das mediane PFS teilweise in den Subgruppen nicht erreicht wurde, wurde der Kaplan-Meier-Schätzer nach zwölf Monaten zur Einschätzung möglicher Unterschiede zwischen den Subgruppen herangezogen. In den Subgruppen wurden in der Studie M13-982 Kaplan-Meier-Schätzer in einer Spanne von 50 – 100 % und in der Studie M14-032 in einer Spanne von 33,3 – 100 % berechnet (Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105).

In den Subgruppen der Studie M13-982 könnte bei dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ für Versagen einer vorhergehenden BCRi-Behandlung ein möglicher relevanter Unterschied vorliegen. Es ergeben sich jedoch für die Patienten mit einem Versagen einer vorhergehenden Therapie mit BCRi sehr kleine Fallzahlen. Im Allgemeinen werden für Patienten mit Versagen einer BCRi-Behandlung gemäß Leitlinie weitere, nicht erfolgreiche, vorhergehende Anti-CLL-Behandlungen vermutet. Im Verlauf der vorherigen Therapien – insbesondere mit BCRi – könnten unter wiederholtem Selektionsdruck aggressivere CLL-Formen entstanden sein (klonale Evolution, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2), welche früher zu einem Fortschreiten der Erkrankung oder Tod führen könnten.

In den Subgruppen der Studie M14-032 könnte bei dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ für die Merkmale Alter, IgV_H-Mutation, TP53-Mutation, Tumorlast anhand Lymphknotengröße sowie TP53-Mutation / 17p-Deletion ein möglicher relevanter Unterschied vorliegen. Bezüglich des Alters liegen in den Subgruppen stark unterschiedliche Fallzahlen vor. Es wird von einem vergleichbaren Ergebnis ausgegangen. Für das Merkmal IgV_H-Mutation liegen in der Ausprägung positiv zu geringe Fallzahlen vor, um zuverlässige Aussagen treffen zu können. Die Ergebnisse zum Merkmal TP53-Mutation könnten ein schlechteres Ansprechen bei positivem Mutationsstatus widerspiegeln. Eine erhöhte Tumorlast zu Therapiebeginn zeigt eine stärker vorangeschrittene Erkrankung und könnte zu einem früheren Fortschreiten der Erkrankung oder Tod führen. Für das Merkmal TP53-Mutation / 17p-Deletion liegen stark unterschiedliche Fallzahlen vor. Der Unterschied in diesen Ergebnissen wird ebenso wie beim Alter als zufällig gewertet.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die pivotale Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 sind die beiden weiteren Untersuchungen, die der Nutzenbewertung von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, zugrunde liegen. Die in Abschnitt 4.3.2.3.1 durchgeführten systematischen Recherchen nach weiteren Untersuchungen gemäß der Selektionskriterien in Abschnitt 4.2.2 – sowohl in bibliographischen Datenbanken, als auch in den Studienregistern – konnten keine weiteren relevanten Informationsquellen zur Bewertung gemäß der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 identifizieren. Die 158 Patienten der Studie M13-982 bilden dabei erwachsene CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion aufweisen, als eine Teilpopulation der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet ab. Die 64 Patienten der Studie M14-032 bilden die Population der erwachsenen CLL-Patienten ab, die auf eine BCRi-Behandlung nicht angesprochen haben.

Bei den Ergebnissen dieser Studien handelt es sich um Nachweise der besten verfügbaren Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV. Die ausführlichen Ergebnisdarstellungen zu beiden Studien sind der jeweiligen Nutzendimension zugeordnet und je Endpunkt im Abschnitt 4.3.2.3.2 zu finden. Im Folgenden sind die Studienergebnisse zusammengefasst. Dabei fand aufgrund der Unterschiedlichkeit der Studienpopulationen keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse statt.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien M13-982 und M14-032

Tabelle 4-106: Ergebniszusammenfassung zu den patientenrelevanten Endpunkt der Studien M13-982 und M14-032

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	noch lebende Patienten zum DCO	118 (74,7 %)	58 (90,6 %)
	medianes OS in Monaten (95 %-KI)	n. a. (28,8 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)
	Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	86,5 % (80,1 – 91,0)	90,2 % (79,3 – 95,5)
	Kaplan-Meier-Schätzer nach 24 Monaten (95 % KI)	71,6 % (62,8 – 78,7)	n. a. (n. a. – n. a.)
Morbidität			
Gesamtansprechrates (ORR)	ORR zum DCO gemäß Prüfarzt 95 % KI	122 (77,2 %) 69,9 – 83,5	41 (64,1 %) 51,1 – 75,7
Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR)	Anzahl Patienten mit Ansprechen zum DCO	122	41
	mittlere TTR in Monaten (STD)	1,2 (0,66)	2,8 (2,13)
	mediane TTR in Monaten (Spanne)	1,0 (0,5 – 4,4)	1,6 (1,6 – 11,0)
Ansprechdauer (DOR)	Anzahl Patienten mit Ansprechen zum DCO	122	41
	Patienten mit PD oder Tod zum DCO	36 (29,5 %)	5 (12,2 %)
	Patienten ohne PD oder Tod bis zum DCO	86 (70,5 %)	36 (87,8 %)
	mediane DOR in Monaten (95 % KI)	27,5 (26,5 – n. a.)	n. a. (12,0 – n. a.)
komplette Remissionsrate (CRR)	Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	90,9 % (84,1 – 94,8)	88,0 % (71,2 – 95,3)
	CRR zum DCO gemäß Prüfarzt 95 % KI	29 (18,4 %) 12,7 – 25,3	6 (9,4 %) 3,5 – 19,3
partielle Remissionsrate (PRR)	PRR zum DCO gemäß Prüfarzt 95 % KI	93 (58,9 %) 50,8 – 66,6	35 (54,7 %) 41,7 – 67,2
minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate)	MRD-negative Patienten zum DCO	42 (26,6 %)	16 (25,0 %)
	95 % KI	19,9 – 34,2	15,0 – 37,4

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
ereignisfreies Überleben (EFS)	Patienten ohne Ereignis zum DCO	90 (57,0 %)	48 (75,0 %)
	medianes EFS in Monaten (95 %-KI)	27,2 (21,7 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)
	Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	74,8 % (67,2 – 80,9)	71,7 % (56,6 – 82,4)
progressionsfreies Überleben (PFS)	Patienten ohne Ereignis zum DCO	91 (57,6 %)	48 (75,0 %)
	medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	27,2 (21,9 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)
	Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	76,7 % (69,1 – 82,6)	71,7 % (56,6 – 82,4)
Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP)	Patienten ohne Ereignis zum DCO	101 (63,9 %)	51 (79,7 %)
	mediane TTP in Monaten (95 %-KI)	27,4 (21,9 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)
	Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	79,6 % (72,1 – 85,3)	75,3 % (59,7 – 85,6)
Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC (TTRALC)	Anzahl Patienten, die bei der Baseline-Visite eine Gesamtlymphozytenanzahl größer als $> 5 \times 10^9/l$ aufwiesen und jemals eine 50 %ige Reduktion der ALC zeigten	125	- ^a
	mittlere TTRALC in Wochen (STD)	1,2 (0,88)	- ^a
	mediane TTRALC in Wochen (Spanne)	1,1 (0,3 – 4,1)	- ^a
Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten	Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten	4 (2,5 %)	- ^a
	95 % KI	0,7 – 6,4	- ^a
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT)	Patienten ohne Ereignis zum DCO	100 (63,3 %)	55 (85,9 %)
	mediane TTNT in Monaten (95 %-KI)	28,6 (24,9 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)
	Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	78,2 % (70,8 – 83,9)	85,4 % (73,8 – 92,1)

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums Symptomschwere	mittlerer Ausgangswert (STD)	1,5 (1,48)	– ^a
	mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	1,3 (1,19)	– ^a
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-0,3 (1,17)	– ^a
	95 % KI	-0,6 – -0,1	– ^a
	mittlerer finaler Wert (Woche 96) (STD)	1,4 (1,63)	– ^a
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96) (STD)	-0,2 (1,62)	– ^a
	95 % KI	-0,7 – 0,2	– ^a
Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums Beeinträchtigungsschwere	mittlerer Ausgangswert (STD)	2,0 (2,39)	– ^a
	mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	1,6 (1,60)	– ^a
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-0,6 (1,98)	– ^a
	95 % KI	-1,1 – -0,1	– ^a
	mittlerer finaler Wert (Woche 96) (STD)	1,6 (2,18)	– ^a
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96) (STD)	-0,6 (2,43)	– ^a
	95 % KI	-1,3 – 0,1	– ^a
EQ-5D-VAS	mittlerer Ausgangswert (STD)	67,94 (22,040)	66,1 (23,71)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	72,96 (16,978)	81,2 (18,41)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	8,27 (15,975)	9,3 (15,64)
	95 % KI	4,67 – 11,87	4,1 – 14,4
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	75,94 (20,705)	78,1 (19,82)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	10,24 (21,598)	5,6 (20,27)
	95 % KI	4,16 – 16,31	-4,5 – 15,7

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fatigue	analysierte Patienten	143	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	37,1 (27,28)	41,5 (29,81)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	35,7 (23,40)	23,2 (19,41)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-6,4 (21,48)	-14,7 (21,35)
	95 % KI	-11,3 – -1,5	-21,6 – -7,8
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	26,5 (24,12)	23,4 (20,25)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-8,8 (25,90)	-8,8 (24,73)
	95 % KI	-16,0 – -1,5	-20,7 – 3,1
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	analysierte Patienten	140	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	5,1 (12,47)	7,9 (16,09)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	3,9 (8,15)	4,3 (8,31)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-1,4 (11,79)	-2,1 (16,30)
	95 % KI	-4,2 – 1,4	-7,4 – 3,1
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	5,6 (15,87)	4,4 (9,37)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	0,7 (19,14)	-0,0 (15,71)
	95 % KI	-4,7 – 6,0	-7,6 – 7,6

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schmerz	analysierte Patienten	142	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	16,9 (23,82)	27,5 (32,35)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	16,0 (24,57)	13,2 (21,35)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-2,0 (25,84)	-10,7 (22,45)
	95 % KI	-7,9 – 3,9	-18,0 – -3,4
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	18,6 (27,42)	11,4 (16,72)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	4,2 (28,45)	0,0 (13,61)
	95 % KI	-3,8 – 12,2	-6,6 – 6,6
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	analysierte Patienten	140	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	25,5 (29,00)	22,8 (28,28)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	18,5 (25,57)	10,3 (18,97)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-7,9 (22,72)	-9,4 (29,57)
	95 % KI	-13,2 – -2,5	-19,0 – 0,2
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	16,3 (25,27)	10,5 (19,41)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-8,5 (26,54)	-5,3 (25,49)
	95 % KI	-16,0 – -1,0	-17,5 – 7,0

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	analysierte Patienten	140	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	30,5 (32,11)	35,1 (32,38)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	21,8 (25,73)	23,9 (21,56)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-9,3 (28,65)	-7,7 (27,00)
	95 % KI	-16,0 – -2,5	-16,4 – 1,1
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	25,5 (27,15)	19,3 (25,62)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-4,6 (28,30)	-5,3 (20,07)
	95 % KI	-12,5 – 3,4	-14,9 – 4,4
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	analysierte Patienten	140	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	13,8 (24,97)	17,5 (26,80)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	13,4 (23,51)	6,8 (19,01)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-0,5 (23,40)	-6,0 (27,44)
	95 % KI	-6,0 – 5,0	-14,9 – 2,9
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	9,2 (18,95)	7,0 (13,96)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-2,0 (24,41)	-5,3 (20,07)
	95 % KI	-8,8 – 4,9	-14,9 – 4,4

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Verstopfung	analysierte Patienten	142	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	11,7 (22,17)	17,0 (26,82)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	13,5 (21,31)	6,0 (12,96)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	2,7 (20,46)	-6,0 (24,03)
	95 % KI	-2,0 – 7,4	-13,8 – 1,8
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	11,1 (20,73)	5,3 (12,49)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	0,7 (23,56)	1,8 (17,48)
	95 % KI	-6,0 – 7,3	-6,7 – 10,2
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Durchfall	analysierte Patienten	141	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	11,1 (19,38)	10,5 (20,08)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	9,5 (17,90)	13,7 (16,61)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-4,5 (22,96)	6,0 (20,05)
	95 % KI	-9,8 – 0,8	-0,5 – 12,5
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	13,1 (21,16)	12,3 (19,91)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	1,3 (25,79)	5,3 (20,07)
	95 % KI	-5,9 – 8,6	-4,4 – 14,9

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 finanzielle Beeinträchtigung	analysierte Patienten	142	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	21,1 (29,03)	22,2 (31,07)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	22,2 (30,18)	16,2 (20,05)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-4,4 (25,90)	-0,0 (26,49)
	95 % KI	-10,4 – 1,5	-8,6 – 8,6
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	9,2 (17,74)	14,0 (20,23)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-15,7 (25,26)	1,8 (23,50)
	95 % KI	-22,8 – -8,6	-9,6 – 13,1
Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 Fatigue	analysierte Patienten	143	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	31,0 (27,66)	38,3 (31,96)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	23,4 (21,67)	18,8 (23,63)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-10,4 (26,77)	-16,7 (24,78)
	95 % KI	-16,5 – -4,3	-24,7 – -8,6
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	21,4 (23,66)	24,6 (25,68)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-9,1 (28,04)	-2,6 (25,01)
	95 % KI	-16,8 – -1,4	-14,7 – 9,4

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 Nebenwirkungen der Behandlung	analysierte Patienten	143	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	17,5 (15,69)	17,2 (17,38)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	14,5 (13,27)	9,6 (9,85)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-3,2 (13,41)	-5,8 (12,11)
	95 % KI	-6,2 – -0,1	-9,7 – -1,8
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	13,7 (15,18)	13,7 (11,91)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-1,7 (17,71)	1,5 (15,20)
	95 % KI	-6,6 – 3,2	-5,9 – 8,8
Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 krankheitsbedingte Symptome	analysierte Patienten	143	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	23,3 (19,69)	23,1 (23,09)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	17,4 (15,21)	10,2 (11,62)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-8,2 (16,79)	-9,5 (16,94)
	95 % KI	-12,0 – -4,4	-15,0 – -4,0
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	14,4 (15,78)	11,4 (13,95)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-8,5 (17,93)	-3,5 (12,21)
	95 % KI	-13,5 – -3,6	-9,4 – 2,4

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 Infektionen	analysierte Patienten	140	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	19,7 (20,62)	18,3 (22,75)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	17,0 (17,18)	10,0 (12,27)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-5,7 (19,48)	-5,4 (19,42)
	95 % KI	-10,1 – -1,2	-11,7 – 0,9
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	15,1 (20,86)	14,9 (17,48)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-3,3 (19,35)	-1,2 (22,23)
	95 % KI	-8,7 – 2,1	-11,9 – 9,5
Lebensqualität			
Skalen des EORTC QLQ-C30 allgemeiner Gesundheitszustand	analysierte Patienten	138	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	60,1 (23,80)	58,6 (27,64)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	64,4 (19,39)	75,2 (22,74)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	8,7 (20,62)	11,8 (27,95)
	95 % KI	3,8 – 13,5	2,7 – 20,8
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	68,8 (22,51)	71,5 (22,96)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	10,7 (21,10)	8,8 (25,98)
	95 % KI	4,7 – 16,7	-3,7 – 21,3

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Körperfunktionalität	analysierte Patienten	140	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	78,5 (20,31)	77,0 (23,20)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	76,3 (19,98)	88,9 (13,36)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	0,8 (15,09)	9,6 (18,40)
	95 % KI	-2,8 – 4,3	3,6 – 15,5
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	84,2 (15,37)	87,4 (13,68)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	7,3 (16,32)	2,1 (14,24)
	95 % KI	2,7 – 11,9	-4,8 – 9,0
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionalität	analysierte Patienten	140	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	70,5 (30,41)	70,2 (32,54)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	73,6 (24,02)	88,5 (22,02)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	8,6 (23,57)	13,2 (27,09)
	95 % KI	3,0 – 14,1	4,5 – 22,0
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	77,1 (25,81)	88,6 (19,29)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	11,1 (31,39)	11,4 (28,36)
	95 % KI	2,3 – 19,9	-2,3 – 25,1

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 emotionale Funktionalität	analysierte Patienten	142	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	74,6 (21,28)	80,5 (19,63)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	81,6 (17,77)	89,5 (14,52)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	8,9 (15,94)	7,6 (19,00)
	95 % KI	5,3 – 12,6	1,5 – 13,8
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	80,0 (21,17)	88,2 (12,82)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	7,4 (20,20)	5,7 (16,68)
	95 % KI	1,7 – 13,1	-2,3 – 13,7
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 kognitive Funktionalität	analysierte Patienten	142	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	84,2 (21,32)	82,2 (24,57)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	83,1 (20,23)	87,2 (21,10)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-1,1 (19,05)	2,6 (19,70)
	95 % KI	-5,5 – 3,3	-3,8 – 8,9
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	85,0 (20,62)	86,8 (16,27)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-0,3 (16,83)	-2,6 (14,97)
	95 % KI	-5,1 – 4,4	-9,8 – 4,6

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 soziale Funktionalität	analysierte Patienten	142	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	69,2 (30,64)	70,8 (31,07)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	72,2 (27,31)	86,3 (21,24)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	6,7 (26,71)	10,3 (25,54)
	95 % KI	0,5 – 12,8	2,0 – 18,5
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	82,4 (24,81)	87,7 (15,56)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	16,7 (28,87)	10,5 (15,92)
	95 % KI	8,5 – 24,8	2,9 – 18,2
Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 soziale Probleme	analysierte Patienten	142	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	32,6 (35,61)	37,4 (38,35)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	26,8 (30,80)	10,3 (23,14)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-9,2 (34,25)	-23,1 (34,33)
	95 % KI	-17,0 – -1,4	-34,2 – -11,9
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	17,0 (26,65)	15,8 (20,39)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-17,0 (37,34)	-19,3 (33,91)
	95 % KI	-27,3 – -6,7	-35,6 – -3,0

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 zukünftige Gesundheit	analysierte Patienten	141	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	52,5 (33,39)	49,7 (32,20)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	38,7 (29,53)	28,2 (25,98)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-16,9 (27,60)	-17,1 (35,76)
	95 % KI	-23,2 – -10,5	-28,7 – -5,5
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	31,3 (24,91)	35,1 (26,00)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-19,7 (32,57)	-12,3 (35,50)
	95 % KI	-29,1 – -10,4	-29,4 – 4,8
Skalen des EQ-5D-5L Gesundheitsindex- Bewertung	analysierte Patienten	143	57
	mittlerer Ausgangswert (STD)	0,82 (0,159)	0,78 (0,177)
	mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	0,84 (0,138)	0,87 (0,102)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	0,05 (0,118)	0,06 (0,139)
	95 % KI	0,02 – 0,07	0,01 – 0,10
	mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	0,86 (0,146)	0,85 (0,089)
	Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	0,06 (0,162)	0,02 (0,090)
	95 % KI	0,02 – 0,11	-0,03 – 0,06

Endpunkt / Nutzendimension		Ergebniszusammenfassung für	
		Studie M13-982 (N = 158)	Studie M14-032 (N = 64)
Verträglichkeit			
unerwünschte Ereignisse (UE)	UE	155 (98,1 %)	64 (100 %)
	schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)	91 (57,6 %)	34 (53,1 %)
	UE mit Grad 3 oder 4 gemäß CTCAE	118 (74,7 %)	53 (82,8 %)
	Therapieabbrüche aufgrund von UE	37 (23,4 %)	6 (9,4 %)
	UE von besonderem Interesse		
	Tumorlysesyndrom	8 (5,1 %)	1 (1,6 %)
	Neutropenie und febrile Neutropenie	72 (45,6 %)	38 (59,4 %)
	Infektionen	121 (76,6 %)	39 (60,9 %)
	sekundäres Malignom (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	41 (25,9 %)	12 (18,8 %)
	UE, die zum Tod führten	19 (12,0 %)	4 (6,3 %)
a: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben und nicht ausgewertet.			

Die im Dossier dargelegten Ergebnisse zu den Studien M13-982 und M14-032 basieren auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Für beide Studien resultieren diese aus Analysen mit einem DCO vom 10.06.2016.

Mortalität

In der Nutzendimension Mortalität werden die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ präsentiert. In den Studien M13-982 und M14-032 wurde für beide Studienpopulationen das mediane OS aufgrund der kurzen Beobachtungszeiten und der hohen Zahl der bis zum DCO überlebenden Patienten noch nicht erreicht.

M13-982

In der Studie M13-982 erreichten 25 % der Patienten ein OS kleiner als 22,3 Monate (95 % KI: 16,4 – n. a.). Die angegebenen geschätzten Überlebensraten nach zwölf Monaten bzw. 24 Monaten lagen bei 86,5 % (95 % KI: 80,1 – 91,0) bzw. 71,6 % (95 % KI: 62,8 – 78,7) (Tabelle 4-37 und Abbildung 8).

M14-032

In der Studie M14-032 konnten 58 Patienten (90,6 %) zum DCO als lebend verzeichnet werden. Die geschätzte Überlebensrate nach zwölf Monaten lag bei 90,2 % (95 % KI: 79,3 – 95,5) (Tabelle 4-37 und Abbildung 9).

Morbidität

Für die Bewertung der Nutzendimension Morbidität wurden im Dossier zusammenfassend die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR)
- Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response, TTR)
- Ansprechdauer (duration of overall response, DOR)
- komplette Remissionsrate (complete remission rate, CRR)
- partielle Remissionsrate (partial remission rate, PRR)
- minimalen Resterkrankungsrate (minimal residual disease rate, MRD-Rate)
- ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS)
- progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)
- Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (time to progression, TTP)
- Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count, ALC; time to 50 % reduction of ALC, TTRALC)
- Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment, TTNT)
- Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums (M. D. Anderson Symptom Inventory, MDASI)
- EuroQol-5-Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)
- Symptomskalen der Fragebögen:
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 und CLL16 (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16)

Es ist zu beachten, dass die Endpunkte „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“, „Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten“ und „Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums“ in der Studie M14-032 nicht erhoben wurden.

M13-982

Insgesamt zeigten 122 Patienten in der Studie M13-982 nach der Bewertung durch den Prüfarzt ein Ansprechen mit einer ORR von 77,2 % (95 % KI: 69,9 – 83,5). Die durch das unabhängige Bewertungsgremium bestimmte ORR bestätigt die Bewertung der Prüfarzte (Tabelle 4-40). Die mediane TTR in dieser Studie betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,5 – 4,4) (Tabelle 4-43) und die mediane DOR lag bei 27,5 Monaten (95 % KI: 26,5 – n. a.) (Tabelle 4-46). Gemäß der Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 10) wiesen 90,9 % der Patienten (95 % KI: 84,1 – 94,8) nach zwölf Monaten weiterhin ein Ansprechen auf. Nach der Bewertung durch den Prüfarzt zeigten 29 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) und 93 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Daraus resultieren eine CRR von 18,4 % (95 % KI: 12,7 – 25,3) und eine PRR von 58,9 % (95 % KI: 50,8 – 66,6) (Tabelle 4-49 und Tabelle 4-52).

Insgesamt 42 Patienten waren MRD-negativ. Dies entspricht einer Rate an MRD-negativen Patienten von 26,6 % (95 % KI: 19,9 – 34,2) (Tabelle 4-55).

Bis zum DCO betrug das mediane EFS 27,2 Monaten (95 % KI: 21,7 – n. a.). Nach 12 Monaten überlebten 74,8 % (95 % KI: 67,2 – 80,9) der Patienten in Studie M13-982 ohne ein Ereignis (Tabelle 4-58 und Abbildung 12). Das mediane PFS betrug 27,2 Monate (95 % KI: 21,9 – n. a.), wobei die progressionsfreie Überlebensrate nach zwölf Monaten 76,7 % (95 % KI: 69,1 – 82,6) war (Tabelle 4-61 und Abbildung 14). Für die TTP wurden im Median 27,4 Monate (95 % KI: 21,9 – n. a.) erreicht. Es wiesen geschätzt 79,6 % (95 % KI: 72,1 – 85,3) der Patienten nach zwölf Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung auf (Tabelle 4-64 und Abbildung 16).

Eine 50 %ige Reduktion der ALC erreichten die Patienten im Durchschnitt nach 1,2 Monaten (STD: 0,88). Die mediane TTRALC betrug dabei 1,1 Monate (Spanne: 0,3 – 4,1) (Tabelle 4-67).

Insgesamt vier Patienten (2,5 %) wechselten zu einer Stammzelltransplantation (Tabelle 4-70). Zum DCO betrug die mediane TTNT 28,6 Monate (95 % KI: 24,9 – n. a.). Nach der Kaplan-Meier-Auswertung waren nach zwölf Monaten 78,2 % der Patienten (95 % KI: 70,8 – 83,9) nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt (Tabelle 4-73 und Abbildung 18).

Für die Bewertungen der Symptom- und auch der Beeinträchtigungsschwere der MDASI wurde zu Woche 4 und Woche 96 eine Verbesserung bezüglich der Differenz zwischen gemitteltem Ausgangswert und Wert in der jeweiligen Woche erreicht. So wurde zu Woche 4 für die Symptomschwere ein mittlerer Wert von 1,3 Punkten (STD: 1,19) mit einer Differenz zum Ausgangswert von -0,3 Punkten (STD: 1,17) berechnet. Zu Woche 96 wurden durchschnittlich 1,4 Punkte (STD: 1,63) mit einer Veränderung zum Ausgangswert von -0,2 Punkten (STD: 1,62) erzielt (Tabelle 4-76 und Abbildung 20). Für die Beeinträchtigungsschwere wurde zu Woche 4 ein mittleren Wert von 1,6 Punkten (STD: 1,60) mit einer Differenz zum Ausgangswert von -0,6 Punkten (STD: 1,98) erreicht. Zu Woche 96 wurden durchschnittlich 1,6 Punkte (STD: 2,18) mit einer Veränderung zum Ausgangswert von -0,6 Punkten (STD: 2,43) erzielt (Tabelle 4-76 und Abbildung 20).

Für die Patienten der Studie M13-982 konnte auf der VAS des EQ-5D zu Woche 4 und Woche 96 eine klinisch relevante Verbesserung erreicht werden. Zu Woche 4 gaben die Patienten durchschnittlich 72,96 Punkte (STD: 16,978) an, womit sich der Wert zum Ausgangswert um 8,27 Punkte (STD: 15,975) verbessert hatte. Zu Woche 96 wurden im Durchschnitt 75,94 Punkte (STD: 20,705) mit einer Veränderung zum Ausgangswert von 10,24 Punkten (STD: 21,598) berechnet (Tabelle 4-79 und Abbildung 21).

Ergänzend wurde zu Woche 4 eine Verbesserung in allen Symptomskalen außer Verstopfung des EORTC QLQ-C30 berechnet. Diese Verbesserung ist für die Symptomkategorien Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit klinisch relevant. Zu Woche 96 wurden für die Symptomkategorien Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und finanzielle Beeinträchtigung eine Verbesserung erreicht, welche für Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Beeinträchtigung klinisch relevant war. Für die Symptomkategorien Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und Durchfall ergab sich im Durchschnitt eine leichte Verschlechterung (Tabelle 4-84 und Abbildung 25).

Insgesamt erreichten die Patienten in der Studie M13-982 in allen Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 zu Woche 4 und Woche 96 eine Verbesserung. In den Symptomkategorien Fatigue und krankheitsbedingte Symptome war die Verbesserung zu Woche 4 und Woche 96 klinisch relevant. Bei der Kategorie Infektionen konnte zudem zu Woche 4 eine klinisch relevante Verbesserung verzeichnet werden (Tabelle 4-85 und Abbildung 27).

M14-032

Insgesamt zeigten 41 Patienten ein Ansprechen nach der Bewertung durch den Prüfarzt, welches einer ORR von 64,1 % (95 % KI: 51,1 – 75,7) entspricht (Tabelle 4-40). Die durch das unabhängige Bewertungsgremium bestimmte ORR bestätigt die Bewertung der Prüfarzte (Tabelle 4-40).

Im Median wurde ein erstes Ansprechen nach 1,6 Monaten (Spanne: 1,6 – 11,0) ermittelt (Tabelle 4-43). Für die Studienpopulation der Studie M14-032 wurde die mediane DOR aufgrund der zu geringen Anzahl von Ereignissen zum DCO noch nicht erreicht. Es zeigten 25 % der Patienten ein DOR kleiner als 12,0 Monate (95 % KI: 7,8 – n. a.). Gemäß der Kaplan-Meier-Auswertung wiesen 88,0 % (95 % KI: 71,2 – 95,3) der Patienten nach zwölf Monaten weiterhin ein Ansprechen auf (Tabelle 4-46 und Abbildung 11). Für insgesamt sechs Patienten konnte eine komplette Remission (CR + CRi) und für 35 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch den Prüfarzt erreicht werden. Daraus ergibt sich jeweils eine CRR von 9,4 % (95 % KI: 3,5 – 19,3) und eine PRR von 54,7 % (95 % KI: 41,7 – 67,2) (Tabelle 4-49 und Tabelle 4-52).

Insgesamt 16 Patienten erreichten eine MRD-Negativität, woraus sich eine Rate an MRD-negativen Patienten von 25 % (95 % KI: 15,0 – 37,4) in der Studie zum DCO ergab (Tabelle 4-55).

Da für keinen der Patienten ein Wechsel zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung als zeitlich erstes Ereignis dokumentiert wurde, waren aufgrund der Operationalisierungen der Endpunkte die Kaplan-Meier-Auswertungen für EFS und PFS identisch. Für die Studienpopulation der Studie M14-032 wurde das mediane EFS und das mediane PFS sowie die mediane TTP zum DCO noch nicht erreicht. Ein Viertel der Patienten wiesen ein EFS und auch ein PFS kleiner als 11,1 Monate (95 % KI: jeweils 7,3 – n. a.) auf. Die geschätzte ereignisfreie Überlebensrate und auch die geschätzte progressionsfreie Überlebensrate lag nach zwölf Monaten bei 71,7 % (95 % KI: 56,6 – 82,4) (Tabelle 4-58, Tabelle 4-61, Abbildung 13 und Abbildung 15). Es zeigten 25 % der Patienten eine TTP kleiner als 13,7 Monate (95 % KI: 8,3 – n. a.), wobei geschätzt 75,3 % (95 % KI: 59,7 – 85,6) der Patienten nach zwölf Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen (Tabelle 4-64 und Abbildung 17).

Die mediane TTNT wurde zum DCO noch nicht erreicht. Gemäß Kaplan-Meier-Auswertung (Abbildung 19) waren nach zwölf Monaten 85,4 % der Patienten (95 % KI: 73,8 – 92,1) nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt (Tabelle 4-73).

Für die Patienten der Studie M14-032 konnte auf der VAS des EQ-5D zu Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung und Woche 60 eine Verbesserung erreicht werden. Zu Woche 4 ergab die Bewertung 81,2 Punkte (STD: 18,41), womit sich der Wert zum Ausgangswert um 9,3 Punkte (STD: 15,64) verbessert hatte. Zu Woche 60 wurden 78,1 Punkte (STD: 19,82) mit einer Veränderung zum Ausgangswert von 5,6 Punkten (STD: 20,27) berechnet (Tabelle 4-79 und Abbildung 22).

Bezüglich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde für die Patienten in den Kategorien Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Verstopfung eine klinisch relevante Verbesserung zu Woche 24 verzeichnet. In der Symptomkategorie Übelkeit und Erbrechen zeigte sich eine Verbesserung, in der Kategorie finanzielle Beeinträchtigung wurde keine Veränderung und in der Kategorie Durchfall eine klinisch relevante Verschlechterung, auch zu Woche 60, beobachtet. Zu Woche 60 erreichten Patienten der Studie M14-032 in den Symptomkategorien Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit eine klinisch relevante Verbesserung. Für die Symptomkategorien Übelkeit und Erbrechen und Schmerz ergab sich keine Veränderung zum Ausgangswert und für Verstopfung sowie finanzielle Beeinträchtigung wurde eine Verschlechterung beobachtet. (Tabelle 4-84 und Abbildung 26).

Auch erreichten die Patienten in allen Bewertungsbereichen des EORTC QLQ-CLL16 eine Verbesserung zu Woche 24. Diese war in allen Bereichen klinisch relevant. Zu Woche 60 wurde in den Symptomskalen Fatigue, krankheitsbedingte Symptome und Infektionen eine Verbesserung sowie in den Nebenwirkungen der Behandlung eine Verschlechterung verzeichnet (Tabelle 4-85 und Abbildung 28).

Lebensqualität

Die Nutzendimension Lebensqualität wurde durch die Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -CLL16 sowie EQ-5D-5L operationalisiert.

M13-982

In der Studie M13-982 wurde für die Patienten bezüglich des EQ-5D-5L Gesundheitsindex eine Verbesserung zu Woche 4 und zu Woche 96 erzielt. Zu Woche 96 war diese klinisch relevant. Zusammenfassend gaben die Patienten zu Woche 4 0,84 Punkte (STD: 0,138) an, womit eine Veränderung um 0,05 Punkte (STD: 0,118) zum Ausgangswert erreicht wurde. Zu Woche 96 wurden 0,86 Punkte (STD: 0,146) mit einer Veränderung zum Ausgangswert von 0,06 Punkten (STD: 0,162) erzielt (Tabelle 4-92 und Abbildung 29).

Des Weiteren erreichten alle analysierten Patienten im Durchschnitt in der Studie M13-982 eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes erhoben durch den EORTC QLQ-C30 zu Woche 4 und Woche 96 (Tabelle 4-82 und Abbildung 23). Bezüglich des EORTC QLQ-C30 wurde für die Patienten zu Woche 4 und zu Woche 96 in den Funktionsskalen Rollenfunktionalität, emotionale Funktionalität und soziale Funktionalität eine klinisch relevante Verbesserung erreicht. In der Funktionsskala Körperfunktionalität wurde für die Patienten zu Woche 4 eine Verbesserung und zu Woche 96 eine klinisch relevante Verbesserung verzeichnet, während in der Skala kognitive Funktionalität zu Woche 4 und Woche 96 eine geringe Verschlechterung beobachtet werden konnte (Tabelle 4-83 und Abbildung 23).

Insgesamt erreichten die Bewertungen durch die Patienten in der Studie M13-982 in beiden Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 – soziale Probleme und zukünftige Gesundheit – zu Woche 4 und Woche 96 eine klinisch relevante Verbesserung (Tabelle 4-85 und Abbildung 27).

M14-032

Zusammenfassend wurden in der Studie M14-032 im Gesundheitsindex des EQ-5D-5L für die Patienten zu Woche 24 eine klinisch relevante und Woche 60 eine Verbesserung angegeben. Zu Woche 24 wurde eine Veränderung zum Ausgangswert von 0,06 Punkten (STD: 0,139) auf 0,87 Punkte (STD: 0,102) erreicht. Zu Woche 60 wurden 0,85 Punkte (STD: 0,089) mit einer Veränderung zum Ausgangswert von 0,02 Punkten (STD: 0,090) errechnet (Tabelle 4-92 und Abbildung 30).

In der Studie M14-032 erreichten alle durch die analysierten Patienten abgegebenen Bewertungen eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes erhoben durch den EORTC QLQ-C30 zu Woche 24 und Woche 60 (Tabelle 4-82 und Abbildung 24).

Die Patienten erzielten bezüglich der Funktionsskalen zu Woche 24 und zu Woche 60 in den Kategorien Rollenfunktionalität, emotionale Funktionalität und soziale Funktionalität eine klinisch relevante Verbesserung. Zu Woche 24 konnte eine klinisch relevante Verbesserung und zu Woche 60 eine Verbesserung der Körperfunktionalität beobachtet werden. Die kognitive Funktionalität verbesserte sich zu Woche 24, während sie sich zu Woche 60 verschlechterte (Tabelle 4-83 und Abbildung 24).

Auch erreichten die Patienten in allen Bewertungsbereichen des EORTC QLQ-CLL16 eine Verbesserung zu Woche 24. Diese war in allen Bereichen klinisch relevant. Zu Woche 60 wurde in den Funktionsskalen soziale Probleme und zukünftige Gesundheit eine klinische relevante Verbesserung verzeichnet (Tabelle 4-85 und Abbildung 28).

Verträglichkeit

In Rahmen der Darstellung der Verträglichkeit wurden die Ergebnisse zu

- UE,
- schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE),
- UE mit gemeinsamen terminologischen Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) Grad 3 oder 4,
- UE, die zum Therapieabbruch führten,
- UE von besonderem Interesse und
- UE, die zum Tod führten,

betrachtet.

M13-982

In der Studie M13-982 trat bei insgesamt 98,1 % ein unerwünschtes Ereignis und bei 57,6 % der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Eine Progression maligner Neoplasmen (13,3 %), Pneumonie (8,2 %), autoimmunhämolytische Anämie (5,1 %), Fieber (5,1 %) sowie febrile Neutropenie (4,4 %) wiesen die Patienten unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen am häufigsten auf (Tabelle 4-97).

Dabei wurden unerwünschte Ereignisse mit einem Grad 3 oder 4 gemäß der CTCAE-Kriterien bei 74,7 % der Patienten dokumentiert. Als häufigste unerwünschte Ereignisse mit einem Grad 3 oder 4, die in ≥ 5 % der Patienten dokumentiert wurden, zeigten sich dabei das Auftreten einer Neutropenie (39,2 %), Thrombozytopenie (13,9 %), Anämie (13,9 %), Pneumonie (7,0 %) und autoimmunhämolytische Anämie (6,3 %) (Tabelle 4-96). Des Weiteren brachen 23,4 % der Patienten die Therapie ab. Es wurden insgesamt 19 unerwünschte Ereignisse (12,0 %) dokumentiert, die zum Tode führten. Unter den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse traten mit 5,1 % das Tumorlysesyndrom (nur als TLS gemäß Laborwerten, kein klinisches TLS, vgl. (7)), mit 45,6 % Neutropenie und febrile Neutropenie, mit 76,6 % Infektionen und mit 25,9 % ein sekundäres Malignom (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs) auf (Tabelle 4-95). Die Neutropenie ist unter anderem auf die starke Schädigung des Knochenmarks zurückzuführen, die durch Vorbehandlungen entstanden ist.

M14-032

Insgesamt wurde für alle Patienten (100 %) in der Studie M14-032 ein unerwünschtes Ereignis und 53,1 % der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Dabei wurden unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen am häufigsten das Auftreten einer febrile Neutropenie (9,4 %), Pneumonie (7,8 %), das Versagen mehrerer Organe (3,1 %), septischer Schock (3,1 %) sowie Kalium im Blut erhöht (3,1 %) beobachtet (Tabelle 4-97).

Unerwünschte Ereignisse mit einem Grad 3 oder 4 gemäß der CTCAE-Kriterien traten bei 82,8 % der Patienten auf. Als häufigste unerwünschte Ereignisse mit einem Grad 3 oder 4, die in ≥ 5 % der Patienten dokumentiert wurden, zeigten sich dabei das Auftreten einer Neutropenie (31,3 %), Anämie (21,9 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (18,8 %), Thrombozytopenie (15,6 %) und Thrombozytenzahl vermindert (14,1 %) (Tabelle 4-96). Therapieabbrüche wurden mit einer geringen Häufigkeit bei 9,4 % der Patienten verzeichnet und es traten vier (6,3 %) unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führten, auf. Unter den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse traten mit 1,6 % das Tumorlysesyndrom (nur als TLS gemäß Laborwerten, kein klinisches TLS, vgl. (9)), mit 59,4 % Neutropenie und febrile Neutropenie, mit 60,9 % Infektionen und mit 18,8 % ein sekundäres Malignom (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs) auf (Tabelle 4-95). Die Neutropenie ist unter anderem auf die starke Schädigung des Knochenmarks zurückzuführen, die durch Vorbehandlungen entstanden ist.

Subgruppenanalysen

Zusammenfassend wird in den Subgruppen nicht davon ausgegangen, dass durch eine Merkmalsausprägung das Ausmaß eines Ergebnisses relevant beeinflusst wird. Gegebenenfalls auftretende Unterschiede werden als mögliche zufällige Ergebnisse gewertet.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gelten die Vorschriften des 5. Kapitels der VerFO, § 12 Anforderungen an das Dossier für Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drugs). Der medizinische Zusatznutzen gilt als durch die Zulassung belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Evidenzstufe

Die vorliegenden Studien erlaubten keine Untersuchung der vorliegenden Fragestellung auf Evidenzstufe Ib. Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Venetoclax liegen keine Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit aus randomisierten und kontrollierten Studien vor. Für diesen Fall sind gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.

Beste verfügbare Evidenz vorgelegt

Wie durch die Ergebnisse der Informationsbeschaffung im Rahmen der systematischen Literaturrecherchen sowie der Studienregistersuchen in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1 dargestellt, stellen die Daten zu den beiden zulassungsrelevanten Studien (pivotale Studie M13-982 und supportive Studie M14-032) die beste verfügbare Evidenz für die datenbasierte Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, dar. Herangezogen werden dazu die aktuellsten Daten der Studien in Form von Analysen mit einem Datenschnitt (DCO) vom 10.06.2016. Diese Daten wurden im Rahmen der Zulassung (Tag 180 Response) bei der EMA eingereicht.

Studienqualität

Die herangezogenen klinischen Studien wurden anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Tabelle 4-112 und Tabelle 4-113 im Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft.

Für die Herleitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die Studienunterlagen der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 (5-10, 66, 69-74) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt.

Nicht vergleichende Studien mit hoher Qualität herangezogen

Die Qualitätsprüfung ergab, dass es sich bei den zulassungsrelevanten Studien M13-982 und M14-032 um nicht vergleichende Studien mit hohem Qualitätsstandard handelt. Die hohe Qualität begründet sich dabei auf einen konsekutiven Patienteneinschluss, ein präspezifiziertes Studienziel, eine adäquate statistische Planung und Auswertung sowie auf ergänzende Endpunktauswertungen durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) und eine konsequente Anwendung von festgelegten Studienprotokollen. Die Methodik der Studien entspricht damit den internationalen Standards der GCP. Da die meisten Patienten der Studie M13-982 in Deutschland rekrutiert wurden und mit Blick auf die weiteren Patientencharakteristika, sind die Studienpopulationen mit einer Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen im deutschen Versorgungskontext vergleichbar. Dadurch ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf diesen gewährleistet. Da es sich bei den zulassungsrelevanten Studien M13-982 und M14-032 um nicht randomisierte Studien handelt, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, wird das Verzerrungspotenzial aus methodischen Gründen auf Studienebene für beide Studien als potenziell hoch bewertet (65). Bei der Adressierung einzelner Aspekte, beispielsweise auf Endpunktebene, wurden keine zusätzlich verzerrenden Einflüsse auf die Aussagekraft der Ergebnisse identifiziert. Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gehen aus den vollständig vorliegenden Studiendokumenten nicht hervor. Die Analysen wurden wie geplant durchgeführt.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet.

Valide Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten getroffen

Die Aussagen auf Basis des inhärent objektiv messbaren Endpunktes „Gesamtüberleben“ wurden durch eine objektive Beurteilung des Lymphomstatus anhand der NCI-WG-Kriterien ergänzt. Diese Evaluierung wurde für die entsprechenden Endpunkte (ORR, PRR, CRR, DOR, TTR, EFS, PFS, TTP) zum Ansprechen der Therapie zusätzlich von einem IRC durchgeführt und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte „Gesamtansprechrage“, „partielle Remissionsrate“ und „komplette Remissionsrate“ mit den Ergebnissen aus den Endpunkterhebungen der Prüffärzte verglichen. Weitere Endpunkte (MRD-Rate, TTRALC, Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten, TTNT) wurden aufgrund pathophysiologischer und epidemiologischer Überlegungen aufgeführt, um die Bewertung des Zusatznutzens zu unterstützen.

Krankheits- und therapiebedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit den Fragebögen MDASI, EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16 erfasst, die in der klinischen Krebsforschung etabliert sind.

Die Daten zur Verträglichkeit von Venetoclax basieren auf den im Studienverlauf und in einer 30-tägigen Nachverfolgungsphase erfassten unerwünschten Ereignissen.

Die jeweiligen Erhebungsinstrumente der Endpunkte sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Venetoclax wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen wodurch der medizinische Zusatznutzen als belegt gilt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Daher wird die Beleglage für den Zusatznutzen nicht abschließend abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gelten die Vorschriften des 5. Kapitels der Verfo, § 12 Anforderungen an das Dossier für Arzneimittel für seltene Leiden. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Ein Vergleich von Venetoclax gegenüber einer ZVT ist gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) demnach nicht erforderlich. Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens auf der Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Auf Basis der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 wird, bezugnehmend auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens, entsprechend der Anlage II zum 5. Kapitel der Verfo, im Folgenden beschrieben.

Sowohl in der im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführten systematischen bibliografischen Literaturrecherche, als auch in der Suche in den Studienregistern wurden keine vergleichenden Studien mit Venetoclax identifiziert, die den Selektionskriterien bspw. bezüglich dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprachen. Dabei wurden die Suchen nicht auf randomisierte kontrollierte Studien eingeschränkt (Abschnitt 4.3.1.1), sondern zusätzliche Recherchen nach weiteren Untersuchungen durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.3.1), um die beste verfügbare Evidenz abzubilden. Die pivotalen Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 sind nicht randomisierte, nicht kontrollierte, offene Interventionsstudien zur Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Ergebnisse aus Analysen zu einem DCO am 10.06.2016 dieser beiden zulassungsrelevanten Studien wurden in Abschnitt 4.3.2.3.2 als beste verfügbare Evidenz dargestellt und zur Nutzenbewertung herangezogen. Diese Daten wurden im Rahmen der Zulassung (Tag 180 Response) bei der EMA eingereicht.

Aus Sicht der EMA waren die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax ausreichend, um Venetoclax (Venclyxto®) im Rahmen der Zulassung (EU/1/16/1138) ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bescheinigen. In den USA erhielt Venetoclax von der FDA die Bezeichnung „breakthrough therapy“, wodurch ein beschleunigtes Verfahren zu einer Marktzulassung am 11. April 2016 führte (77, 78). Venetoclax bietet als schnell wirksame und effektive Substanz – insbesondere bei der Behandlung von CLL-Höchstisikopatienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für einen BCRi nicht geeignet sind, sowie auch bei Patienten mit R/R-CLL, die unter einem BCRi ein Therapieversagen durch Unverträglichkeit oder Progress zeigten – eine neue Behandlungsoption für die betroffenen Patienten in Deutschland. Die Studiendaten zeigen, dass die durch Venetoclax induzierte Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit der CLL-Zellen eine schnelle Remission bei gleichzeitig tiefem Ansprechen bewirkt. Durch den zielgerichteten Wirkmechanismus wird eine hohe Effektivität und gute Verträglichkeit erzielt.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, die in den dem Dossier zugrunde liegenden Studien anhand patientenrelevanter Endpunkte operationalisiert wurden.

Die Mortalität wurde anhand des Endpunktes „Gesamtüberleben“ operationalisiert, welches als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod jeglicher Ursache definiert war.

Die Morbidität wurde anhand der Endpunkte:

- Gesamtansprechrate
- Zeit bis zum ersten Ansprechen
- Ansprechdauer
- komplette Remissionsrate
- partielle Remissionsrate
- minimale Resterkrankungsrate
- ereignisfreies Überleben
- progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung
- Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl
- Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung
- Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums
- visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D)
- Symptomskalen der Fragebögen:
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 und CLL16 (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16)

operationalisiert.

Daten zur Lebensqualität wurden durch die Fragebögen

- EORTC QLQ-C30 und -CLL16
- EQ-5D

erhoben.

Die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS und zu den Skalen des EQ-5D-5L-Fragebogens wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.15 bzw. Abschnitt 4.3.2.3.3.1.17 berichtet. In Abschnitt 4.3.2.3.3.1.16 wurden alle Ergebnisse – zu Symptomskalen und Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16 sowie des EQ-5D-5L – zusammenfassend dargestellt.

In der Nutzendimension Verträglichkeit wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- UE
- SUE
- UE mit CTCAE Grad 3 oder 4
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse
- UE, die zum Tod führten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Studien mit Venetoclax

Tabelle 4-107: Ausmaß des Zusatznutzens – Mortalität und Morbidität

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)			nicht quantifizierbar
medianes OS in Monaten (95 % KI)	n. a. (28,8 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)	
Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	86,5 % (80,1 – 91,0)	90,2 % (79,3 – 95,5)	
Kaplan-Meier-Schätzer nach 24 Monaten (95 % KI)	71,6 % (62,8 – 78,7)	n. a. (n. a. – n. a.)	
Morbidität			
Gesamtansprechrates (ORR)			nicht quantifizierbar
ORR zum DCO gemäß Prüfarzt 95 % KI	122 (77,2 %) 69,9 – 83,5	41 (64,1 %) 51,1 – 75,7	
Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR)			
Anzahl Patienten mit Ansprechen zum DCO mediane TTR in Monaten (Spanne)	122 1,0 (0,5 – 4,4)	41 1,6 (1,6 – 11,0)	
Ansprechdauer (DOR)			
Anzahl Patienten mit Ansprechen zum DCO mediane DOR in Monaten (95 % KI)	122 27,5 (26,5 – n. a.)	41 n. a. (12,0 – n. a.)	
Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	90,9 % (84,1 – 94,8)	88,0 % (71,2 – 95,3)	
komplette Remissionsrate (CRR)			
CRR zum DCO gemäß Prüfarzt 95 % KI	29 (18,4 %) 12,7 – 25,3	6 (9,4 %) 3,5 – 19,3	
partielle Remissionsrate (PRR)			
PRR zum DCO gemäß Prüfarzt 95 % KI	93 (58,9 %) 50,8 – 66,6	35 (54,7 %) 41,7 – 67,2	
minimale Resterkrankungsrate (MRD)			
MRD-negative Patienten zum DCO 95 % KI	42 (26,6 %) 19,9 – 34,2	16 (25,0 %) 15,0 – 37,4	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
ereignisfreies Überleben (EFS)			nicht quantifizierbar
medianes EFS in Monaten (95 % KI)	27,2 (21,7 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)	
Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	74,8 % (67,2 – 80,9)	71,7 % (56,6 – 82,4)	
progressionsfreies Überleben (PFS)			
medianes PFS in Monaten (95 % KI)	27,2 (21,9 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)	
Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	76,7 % (69,1 – 82,6)	71,7 % (56,6 – 82,4)	
Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP)			
mediane TTP in Monaten (95 %-KI)	27,4 (21,9 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)	
Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	79,6 % (72,1 – 85,3)	75,3 % (59,7 – 85,6)	
Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC (TTRALC)			
Anzahl Patienten, die bei der Baseline-Visite eine Gesamtlymphozytenanzahl größer als $5 \times 10^9/l$ aufwiesen und jemals eine 50 %ige Reduktion der ALC zeigten	125	- ^a	
mediane TTRALC in Wochen (Spanne)	1,1 (0,3 – 4,1)	- ^a	
Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten (95 % KI)	4 (2,5 %) 0,7 – 6,4	- ^a	
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT)			
mediane TTNT in Monaten (95 %-KI)	28,6 (24,9 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)	
Kaplan-Meier-Schätzer nach 12 Monaten (95 % KI)	78,2 % (70,8 – 83,9)	85,4 % (73,8 – 92,1)	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums Symptomschwere			nicht quantifizierbar
mittlerer Ausgangswert (STD)	1,5 (1,48)	- ^a	
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	1,3 (1,19)	- ^a	
MWD (Mittelwertsdifferenz) zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-0,3 (1,17)	- ^a	
95 % KI	-0,6 – -0,1	- ^a	
mittlerer finaler Wert (Woche 96) (STD)	1,4 (1,63)	- ^a	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96) (STD)	-0,2 (1,62)	- ^a	
95 % KI	-0,7 – 0,2	- ^a	
Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums Beeinträchtigungsschwere			
mittlerer Ausgangswert (STD)	2,0 (2,39)	- ^a	
mittlerer Wert zu Woche 4 (STD)	1,6 (1,60)	- ^a	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 (STD)	-0,6 (1,98)	- ^a	
95 % KI	-1,1 – -0,1	- ^a	
mittlerer finaler Wert (Woche 96) (STD)	1,6 (2,18)	- ^a	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96) (STD)	-0,6 (2,43)	- ^a	
95 % KI	-1,3 – 0,1	- ^a	
EQ-5D-VAS			
mittlerer Ausgangswert (STD)	67,94 (22,040)	66,1 (23,71)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	72,96 (16,978)	81,2 (18,41)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	8,27 (15,975)	9,3 (15,64)	
95 % KI	4,67 – 11,87	4,1 – 14,4	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	75,94 (20,705)	78,1 (19,82)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	10,24 (21,598)	5,6 (20,27)	
95 % KI	4,16 – 16,31	-4,5 – 15,7	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fatigue			nicht quantifizierbar
mittlerer Ausgangswert (STD)	37,1 (27,28)	41,5 (29,81)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	35,7 (23,40)	23,2 (19,41)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-6,4 (21,48)	-14,7 (21,35)	
95 % KI	-11,3 – -1,5	-21,6 – -7,8	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	26,5 (24,12)	23,4 (20,25)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalelem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-8,8 (25,90)	-8,8 (24,73)	
95 % KI	-16,0 – -1,5	-20,7 – 3,1	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen			
mittlerer Ausgangswert (STD)	5,1 (12,47)	7,9 (16,09)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	3,9 (8,15)	4,3 (8,31)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-1,4 (11,79)	-2,1 (16,30)	
95 % KI	-4,2 – 1,4	-7,4 – 3,1	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	5,6 (15,87)	4,4 (9,37)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalelem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	0,7 (19,14)	-0,0 (15,71)	
95 % KI	-4,7 – 6,0	-7,6 – 7,6	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schmerz			
mittlerer Ausgangswert (STD)	16,9 (23,82)	27,5 (32,35)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	16,0 (24,57)	13,2 (21,35)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-2,0 (25,84)	-10,7 (22,45)	
95 % KI	-7,9 – 3,9	-18,0 – -3,4	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	18,6 (27,42)	11,4 (16,72)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalelem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	4,2 (28,45)	0,0 (13,61)	
95 % KI	-3,8, – 12,2	-6,6 – 6,6	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe			nicht quantifizierbar
mittlerer Ausgangswert (STD)	25,5 (29,00)	22,8 (28,28)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	18,5 (25,57)	10,3 (18,97)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-7,9 (22,72)	-9,4 (29,57)	
95 % KI	-13,2 – -2,5	-19,0 – 0,2	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	16,3 (25,27)	10,5 (19,41)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-8,5 (26,54)	-5,3 (25,49)	
95 % KI	-16,0 – -1,0	-17,5 – 7,0	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit			
mittlerer Ausgangswert (STD)	30,5 (32,11)	35,1 (32,38)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	21,8 (25,73)	23,9 (21,56)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-9,3 (28,65)	-7,7 (27,00)	
95 % KI	-16,0 – -2,5	-16,4 – 1,1	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	25,5 (27,15)	19,3 (25,62)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-4,6 (28,30)	-5,3 (20,07)	
95 % KI	-12,5 – 3,4	-14,9 – 4,4	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit			
mittlerer Ausgangswert (STD)	13,8 (24,97)	17,5 (26,80)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	13,4 (23,51)	6,8 (19,01)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-0,5 (23,40)	-6,0 (27,44)	
95 % KI	-6,0 – 5,0	-14,9 – 2,9	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	9,2 (18,95)	7,0 (13,96)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-2,0 (24,41)	-5,3 (20,07)	
95 % KI	-8,8 – 4,9	-14,9 – 4,4	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Verstopfung			nicht quantifizierbar
mittlerer Ausgangswert (STD)	11,7 (22,17)	17,0 (26,82)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	13,5 (21,31)	6,0 (12,96)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	2,7 (20,46)	-6,0 (24,03)	
95 % KI	-2,0 – 7,4	-13,8 – 1,8	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	11,1 (20,73)	5,3 (12,49)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	0,7 (23,56)	1,8 (17,48)	
95 % KI	-6,0 – 7,3	-6,7 – 10,2	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Durchfall			
mittlerer Ausgangswert (STD)	11,1 (19,38)	10,5 (20,08)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	9,5 (17,90)	13,7 (16,61)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-4,5 (22,96)	6,0 (20,05)	
95 % KI	-9,8 – 0,8	-0,5 – 12,5	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	13,1 (21,16)	12,3 (19,91)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	1,3 (25,79)	5,3 (20,07)	
95 % KI	-5,9 – 8,6	-4,4 – 14,9	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 finanzielle Beeinträchtigung			
mittlerer Ausgangswert (STD)	21,1 (29,03)	22,2 (31,07)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	22,2 (30,18)	16,2 (20,05)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-4,4 (25,90)	-0,0 (26,49)	
95 % KI	-10,4 – 1,5	-8,6 – 8,6	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	9,2 (17,74)	14,0 (20,23)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-15,7 (25,26)	1,8 (23,50)	
95 % KI	-22,8 – -8,6	-9,6 – 13,1	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 Fatigue			nicht quantifizierbar
mittlerer Ausgangswert (STD)	31,0 (27,66)	38,3 (31,96)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	23,4 (21,67)	18,8 (23,63)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-10,4 (26,77)	-16,7 (24,78)	
95 % KI	-16,5 – -4,3	-24,7 – -8,6	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	21,4 (23,66)	24,6 (25,68)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-9,1 (28,04)	-2,6 (25,01)	
95 % KI	-16,8 – -1,4	-14,7 – 9,4	
Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 Nebenwirkungen der Behandlung			
mittlerer Ausgangswert (STD)	17,5 (15,69)	17,2 (17,38)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	14,5 (13,27)	9,6 (9,85)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-3,2 (13,41)	-5,8 (12,11)	
95 % KI	-6,2 – -0,1	-9,7 – -1,8	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	13,7 (15,18)	13,7 (11,91)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-1,7 (17,71)	1,5 (15,20)	
95 % KI	-6,6 – 3,2	-5,9 – 8,8	
Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 krankheitsbedingte Symptome			
mittlerer Ausgangswert (STD)	23,3 (19,69)	23,1 (23,09)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	17,4 (15,21)	10,2 (11,62)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-8,2 (16,79)	-9,5 (16,94)	
95 % KI	-12,0 – -4,4	-15,0 – -4,0	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	14,4 (15,78)	11,4 (13,95)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-8,5 (17,93)	-3,5 (12,21)	
95 % KI	-13,5 – -3,6	-9,4 – 2,4	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16			nicht quantifizierbar
Infektionen			
mittlerer Ausgangswert (STD)	19,7 (20,62)	18,3 (22,75)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	17,0 (17,18)	10,0 (12,27)	
MWD zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-5,7 (19,48)	-5,4 (19,42)	
95 % KI	-10,1 – -1,2	-11,7 – 0,9	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	15,1 (20,86)	14,9 (17,48)	
MWD zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-3,3 (19,35)	-1,2 (22,23)	
95 % KI	-8,7 – 2,1	-11,9 – 9,5	
a: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.			

Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Lebensqualität und Verträglichkeit

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Lebensqualität			
Skalen des EORTC QLQ-C30 allgemeiner Gesundheitszustand			nicht quantifizierbar
mittlerer Ausgangswert (STD)	60,1 (23,80)	58,6 (27,64)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	64,4 (19,39)	75,2 (22,74)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	8,7 (20,62)	11,8 (27,95)	
95 % KI	3,8 – 13,5	2,7 – 20,8	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	68,8 (22,51)	71,5 (22,96)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	10,7 (21,10)	8,8 (25,98)	
95 % KI	4,7 – 16,7	-3,7 – 21,3	
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Körperfunktionalität			
mittlerer Ausgangswert (STD)	78,5 (20,31)	77,0 (23,20)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	76,3 (19,98)	88,9 (13,36)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	0,8 (15,09)	9,6 (18,40)	
95 % KI	-2,8 – 4,3	3,6 – 15,5	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	84,2 (15,37)	87,4 (13,68)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	7,3 (16,32)	2,1 (14,24)	
95 % KI	2,7 – 11,9	-4,8 – 9,0	
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionalität			
mittlerer Ausgangswert (STD)	70,5 (30,41)	70,2 (32,54)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	73,6 (24,02)	88,5 (22,02)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	8,6 (23,57)	13,2 (27,09)	
95 % KI	3,0 – 14,1	4,5 – 22,0	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	77,1 (25,81)	88,6 (19,29)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	11,1 (31,39)	11,4 (28,36)	
95 % KI	2,3 – 19,9	-2,3 – 25,1	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 emotionale Funktionalität			nicht quantifizierbar
mittlerer Ausgangswert (STD)	74,6 (21,28)	80,5 (19,63)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	81,6 (17,77)	89,5 (14,52)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	8,9 (15,94)	7,6 (19,00)	
95 % KI	5,3 – 12,6	1,5 – 13,8	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	80,0 (21,17)	88,2 (12,82)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalelem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	7,4 (20,20)	5,7 (16,68)	
95 % KI	1,7 – 13,1	-2,3 – 13,7	
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 kognitive Funktionalität			
mittlerer Ausgangswert (STD)	84,2 (21,32)	82,2 (24,57)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	83,1 (20,23)	87,2 (21,10)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-1,1 (19,05)	2,6 (19,70)	
95 % KI	-5,5 – 3,3	-3,8 – 8,9	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	85,0 (20,62)	86,8 (16,27)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalelem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-0,3 (16,83)	-2,6 (14,97)	
95 % KI	-5,1 – 4,4	-9,8 – 4,6	
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 soziale Funktionalität			
mittlerer Ausgangswert (STD)	69,2 (30,64)	70,8 (31,07)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	72,2 (27,31)	86,3 (21,24)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	6,7 (26,71)	10,3 (25,54)	
95 % KI	0,5 – 12,8	2,0 – 18,5	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	82,4 (24,81)	87,7 (15,56)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalelem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	16,7 (28,87)	10,5 (15,92)	
95 % KI	8,5 – 24,8	2,9 – 18,2	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 soziale Probleme			nicht quantifizierbar
mittlerer Ausgangswert (STD)	32,6 (35,61)	37,4 (38,35)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	26,8 (30,80)	10,3 (23,14)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-9,2 (34,25)	-23,1 (34,33)	
95 % KI	-17,0 – -1,4	-34,2 – -11,9	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	17,0 (26,65)	15,8 (20,39)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalelem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-17,0 (37,34)	-19,3 (33,91)	
95 % KI	-27,3 – -6,7	-35,6 – -3,0	
Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 zukünftige Gesundheit			
mittlerer Ausgangswert (STD)	52,5 (33,39)	49,7 (32,20)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	38,7 (29,53)	28,2 (25,98)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	-16,9 (27,60)	-17,1 (35,76)	
95 % KI	-23,2 – -10,5	-28,7 – -5,5	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	31,3 (24,91)	35,1 (26,00)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalelem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	-19,7 (32,57)	-12,3 (35,50)	
95 % KI	-29,1 – -10,4	-29,4 – 4,8	
Skalen des EQ-5D-5L Gesundheitsindex-Bewertung			
mittlerer Ausgangswert (STD)	0,82 (0,159)	0,78 (0,177)	
mittlerer Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	0,84 (0,138)	0,87 (0,102)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und Wert zu Woche 4 / 24 (STD)	0,05 (0,118)	0,06 (0,139)	
95 % KI	0,02 – 0,07	0,01 – 0,10	
mittlerer finaler Wert (Woche 96 / 60) (STD)	0,86 (0,146)	0,85 (0,089)	
Mittelwertsdifferenz zwischen Ausgangswert und finalelem Wert (Woche 96 / 60) (STD)	0,06 (0,162)	0,02 (0,090)	
95 % KI	0,02 – 0,11	-0,03 – 0,06	

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Verträglichkeit			
unerwünschte Ereignisse			kein zusätzlicher Schaden
unerwünschte Ereignisse (UE)	155 (98,1 %)	64 (100 %)	
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	91 (57,6 %)	34 (53,1 %)	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	118 (74,7 %)	53 (82,8 %)	
UE, die zum Therapieabbruch führten	37 (23,4 %)	6 (9,4 %)	
UE von besonderem Interesse			
Tumorlysesyndrom	8 (5,1 %)	1 (1,6 %)	
Neutropenie und febrile Neutropenie	72 (45,6 %)	38 (59,4 %)	
Infektionen	121 (76,6 %)	39 (60,9 %)	
sekundäres Malignom (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	41 (25,9 %)	12 (18,8 %)	
UE, die zum Tod führten	19 (12,0 %)	4 (6,3 %)	

Venetoclax wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen und der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Anhand der dargestellten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (Tabelle 4-107) und Lebensqualität (Tabelle 4-108) lässt sich insgesamt **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten. Anhand der Ergebnisse zur Verträglichkeit (Tabelle 4-108) ist auf **keinen zusätzlichen Schaden** zu schließen.

Zusammenfassende Schlussfolgerung zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Mortalität

Für die Bewertung der Nutzendimension Mortalität wird der in beiden Studien erhobene patientenrelevante Endpunkt „Gesamtüberleben“ herangezogen.

Die hier zur Nutzenbewertung dargelegten Analysen (DCO: 10.06.2016) zeigten für die Studie M13-982 geschätzte Überlebensraten nach zwölf Monaten bzw. 24 Monaten von 86,5 % (95 % KI: 80,1 – 91,0) bzw. 71,6 % (95 % KI: 62,8 – 78,7). In der Studie M14-032 lag die geschätzte Überlebensrate nach zwölf Monaten bei 90,2 % (95 % KI: 79,3 – 95,5).

Aufgrund der kurzen Beobachtungszeiten und der hohen Zahl der bis zum DCO überlebenden Patienten sind keine Aussagen zu medianen Überlebenszeiten unter Behandlung mit Venetoclax möglich. In der Studie M13-982 wurden ausschließlich Hochstrisikopatienten, die eine 17p-Deletion aufweisen, eingeschlossen. Die meisten Patienten waren zudem vorbehandelt (mediane Anzahl an Vortherapien = 2,0) (8). Für ein ähnliches Patientenkollektiv wurden unter Anti-CLL-Behandlung mit dem BCRi Ibrutinib geschätzte Überlebensraten nach 26 Monaten von 70 % (Studie NCT01105247) bzw. nach 24 Monaten von 75 % (Studie RESONATE-17, NCT01744691) berichtet (79, 80). Die geschätzte Überlebensrate nach 24 Monaten in der Studie M13-982 deutet für diese Patientenpopulation auf mindestens ein vergleichbares Überleben unter einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin. Patienten, die Ibrutinib aufgrund von Progress oder Unverträglichkeit absetzen müssen, haben normalerweise eine sehr kurze mediane Überlebenszeit von nur 3,1 Monaten (81). In der Studie M14-032 resultierte eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für Patienten, die auf eine Behandlung mit einem BCRi nicht angesprochen haben, mit 90,2 % ebenfalls in einer guten geschätzten Überlebensrate nach zwölf Monaten. Eine Überlebensrate nach 24 Monaten liegt für die Studie M14-032 noch nicht vor, da kein Patient bis zum aktuellen DCO 24 Monate lang beobachtet wurde.

Für die Nutzendimension Mortalität lässt sich daher **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Für die Bewertung der Nutzendimension Morbidität wurden im Dossier zusammenfassend patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die ein Ansprechen auf die Therapie, Progression der Erkrankung sowie die Symptomausprägung des Patienten betrachten.

Tiefes und schnelles Ansprechen unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

Insgesamt zeigten 122 Patienten in der Studie M13-982 nach der Bewertung durch den Prüfarzt ein Ansprechen (ORR: 77,2 % (95 % KI: 69,9 – 83,5)). Davon wiesen 29 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi; CRR: 18,4 % (95 % KI: 12,7 – 25,3)) und 93 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR; PRR: 58,9 % (95 % KI: 50,8 – 66,6)) auf. Die mediane TTR in dieser Studie betrug 1,0 Monate (Spanne: 0,5 – 4,4). Eine 50 %ige Reduktion der ALC erreichten die Patienten im Median nach 1,1 Monaten (Spanne: 0,3 – 4,1). Eine MRD-Negativität zeigten insgesamt 42 Patienten (negative MRD-Rate: 26,6 % (95 % KI: 19,9 – 34,2)).

In der Studie M14-032 wurde für insgesamt 41 Patienten ein Ansprechen verzeichnet (ORR: 64,1 % (95 % KI: 51,1 – 75,7)). Für insgesamt sechs Patienten konnte eine komplette Remission (CR + CRi; CRR: 9,4 % (95 % KI: 3,5 – 19,3)) und für 35 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR; PRR: 54,7 % (95 % KI: 41,7 – 67,2)) gezeigt werden. Im Median wurde ein erstes Ansprechen nach 1,6 Monaten (Spanne: 1,6 – 11,0) erzielt. Eine MRD-Negativität zeigten insgesamt 16 Patienten (negative MRD-Rate: 25 % (95 % KI: 15,0 – 37,4)).

Gesamtansprechen, partielle und komplette Remission sowie das Erreichen von MRD-Negativität bilden das Ansprechen auf eine Therapie ab. Von besonderer Bedeutung bei der Anti-CLL-Behandlung ist ein tiefes Ansprechen, welches bei einer kompletten Remission und insbesondere bei Erzielen von MRD-Negativität vorliegt. Bei Erreichen einer kompletten Remission resultiert dieses tiefe Ansprechen für den Patienten in einer Symptomlinderung. Zu einem spürbar gesteigerten Wohlbefinden tragen beim Ansprechen auf eine Therapie die verminderte Tumorlast und das damit verbundene Abschwollen von Lymphknoten bei. Weiter beeinflusst ein tiefes Ansprechen den klinischen Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung positiv, indem die Gefahr von Resistenzbildung verringert und der durch Neutropenien bedingten Infektionsanfälligkeit sowie der durch Anämien bedingten Fatigue entgegengewirkt wird. Ein vergleichbar tiefes Ansprechen mit einer kompletten Remission sowie MRD-Negativität konnte bisher nur durch sehr intensive Therapien mit Chemo-Immunkombinationen erreicht werden. Selbst in der Erstlinientherapie mit der sehr intensiven und daher auch toxischen Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab konnten bei 63 % der Patienten im peripheren Blut eine MRD-Negativität erzielt werden (Studie CLL8, NCT00281918) (34). Je nach Arzneistoffkombination sind Chemo-Immuntherapien aber für Patienten mit Komorbiditäten oft nicht geeignet (82). Außerdem zeigten sie bei Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation keinen oder zumindest keinen länger anhaltenden Effekt (82, 83). Mit den seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit Ibrutinib in der Monotherapie oder der Kombination aus Idelalisib und Rituximab werden in der Regel auch nur partielle Remissionen erreicht – komplette Remissionen sind sehr selten (79, 84-86). In einem ähnlichen Patientenkollektiv (Studie RESONATE-17, NCT01744691) erzielten 64 % der Patienten eine partielle Remission nach Ibrutinib-Monotherapie, aber keine komplette Remission (80). Bislang besteht die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung der CLL nur durch eine allogene Stammzelltransplantation (15). Im Gegensatz zu den palliativen Therapiezielsetzung derzeitiger konservativer Chemo-Immuntherapien oder zielgerichteter Therapien besteht durch das mit Venetoclax erzielte tiefe Ansprechen erstmals die Perspektive auf eine Therapie mit einer zeitlich definierten Therapiedauer und lang anhaltenden Remissionen. Vor allem Kombinationen von Venetoclax mit CD20-Antikörpern und BCRi stellen vielversprechende Anti-CLL-Behandlungen dar (87).

Die Ergebnisse zur TTR – sowie ergänzend in der Studie M13-982 die „Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC“ – zeigen, dass unter Behandlung mit Venetoclax ein besonders schnelles Ansprechen erzielt wird. Die schnelle Reduktion der Tumorlast verringert die Gefahr, dass Therapieresistenzen oder aggressivere CLL-Formen entstehen (88). Die erwähnten weiteren positiven Auswirkungen eines tiefen Ansprechen sind für den Patienten möglicherweise zu einem früheren Zeitpunkt als bei anderen Anti-CLL-Behandlungen in Form einer Symptomlinderung spürbar. Ein vergleichbar schnelles Ansprechen – d. h. eine TTR von einem bzw. etwa 1,5 Monaten im Median – konnte weder mit einer der intensiveren klassischen antineoplastischen Chemotherapieregime noch mit einer der seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit BCRi (Ibrutinib in Monotherapie oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab) erzielt werden.

Andauerndes Ansprechen mit langer Symptombefreiheit und wenigen Therapiewechseln unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

In der Studie M13-982 wurde bis zum DCO eine mediane DOR von 27,5 Monaten (95 % KI: 26,5 – n. a.) bestimmt. Bei 90,9 % der Patienten, die zu Therapiebeginn auf eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax ansprachen, lag nach zwölf Monaten weiterhin ein Ansprechen vor. Das mediane EFS lag zum DCO bei 27,2 Monaten (95 % KI: 21,7 – n. a.). Nach zwölf Monaten wurde das EFS auf 74,8 % (95 % KI: 67,2 – 80,9) geschätzt. Das mediane PFS betrug 27,2 Monate (95 % KI: 21,9 – n. a.), woraus sich nach 12 Monaten eine progressionsfreie Überlebensrate von 76,7 % (95 % KI: 69,1 – 82,6) ergab. Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist und eine hohe Anzahl Patienten zensiert wurden, sind die Analysen zum EFS und PFS zum DCO unausgereift und präfinal: Im weiteren Verlauf der Studien sind nur wenige Ereignisse notwendig, um im Rahmen der Kaplan-Meier-Auswertungen das entsprechende mediane EFS oder PFS zu erreichen. Für die TTP wurden im Median 27,4 Monate (95 % KI: 21,9 – n. a.) erreicht. Nach zwölf Monaten wiesen 79,6 % (95 % KI: 72,1 – 85,3) der Patienten kein Fortschreiten der Erkrankung auf. Zum DCO betrug die mediane TTNT 28,6 Monate (95 % KI: 24,9 – n. a.) und nach zwölf Monaten waren 78,2 % (95 % KI: 70,8 – 83,9) der Patienten nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt. Der Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten, lag mit insgesamt vier Patienten bei 2,5 %.

Für die Studienpopulation der Studie M14-032 wurden die mediane DOR, das mediane EFS, das mediane PFS sowie die mediane TTP aufgrund der noch geringen Anzahl von Ereignissen zum DCO noch nicht erreicht. Ein Anteil von 88,0 % (95 % KI: 71,2 – 95,3) der Patienten, die zu Therapiebeginn auf eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax ansprachen, wiesen nach zwölf Monaten noch immer ein Ansprechen auf. Da für keinen der Patienten ein Wechsel zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung als zeitlich erstes Ereignis dokumentiert wurde, waren aufgrund der Operationalisierungen der Endpunkte die Kaplan-Meier-Auswertung identisch. Die ereignis- und progressionsfreie Überlebensraten lagen nach zwölf Monaten bei 71,7 % (95 % KI: 56,6 – 82,4). Ein Anteil von 75,3 % (95 % KI: 59,7 – 85,6) der Patienten wiesen nach zwölf Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung auf. Zum DCO war keine mediane TTNT erreicht und nach zwölf Monaten waren 85,4 % der Patienten (95 % KI: 73,8 – 92,1) nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt.

Die Ergebnisse zu der DOR, dem EFS, dem PFS und der TTP bestätigen ein andauerndes Ansprechen auf eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Ein über einen langen Zeitraum anhaltendes Ansprechen führt zu einer patientenrelevanten langen Symptombefreiheit. Die Raten zu PFS, EFS und TTP nach zwölf Monaten deuten für alle behandelten Patienten, insbesondere im Vergleich zu klassischen antineoplastischen Chemo-Immuntherapien, auf eine relevante Verbesserung bezüglich einer andauernden symptomfreien Phase der Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin (68, 89, 90).

Weiter weisen die Ergebnisse zu EFS, PFS und TTP u. a. auf eine geringe Notwendigkeit eines Therapiewechsels unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin. Dieser Aspekt wird dadurch gestützt, dass ein Wechsel zu einer neuen Therapie erst zu einem späten Zeitpunkt nötig wird. Eine späte oder vollständig ausbleibende Notwendigkeit für einen Therapiewechsel ist von hoher Patientenrelevanz, da jede neue Anti-CLL-Behandlung für Patienten mit Stress, Aufwand und Angst verbunden ist. Herauszustellen ist, dass insbesondere für die in den Studien eingeschlossenen Höchststrisikopatienten kürzere Abstände zwischen unterschiedlichen Therapien die Regel sind. Ein Wechsel zu einer Stammzelltransplantation wird für Höchststrisikopatienten als einzige Möglichkeit eines kurativen Ansatzes gesehen. Das tiefe und dauerhafte Ansprechen und die lange Symptombefreiheit unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax werden als wichtige Beiträge bewertet, um bei den betroffenen Höchststrisikopatienten den für eine kurative Stammzelltransplantation benötigten sehr guten Allgemeinzustand mit einer Remission zu erreichen.

Schnelle Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

In der Studie M13-982 wurde für die Bewertung der Symptomschwere und der damit einhergehenden Beeinträchtigung basierend auf der MDASI schon zum frühesten (Woche 4) – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen – und zusätzlich zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 96) eine Verbesserung in der Differenz zwischen gemitteltem Ausgangswert und Wert zur entsprechenden Woche erreicht. Für die Patienten konnte auf der EQ-5D-VAS zum frühesten und finalen Zeitpunkt eine klinisch relevante Verbesserung erzielt werden. Ergänzend wurde zum frühen Erhebungszeitpunkt eine Verbesserung in allen Symptomskalen außer Verstopfung des EORTC QLQ-C30 erreicht. Diese Verbesserung ist für die Skalen Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit klinisch relevant. Zu Woche 96 wurden für die Symptomkategorien Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und finanzielle Beeinträchtigung eine Verbesserung erreicht, welche für Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Beeinträchtigung klinisch relevant war. Für die Symptomskalen Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und Durchfall ergab sich im Durchschnitt eine geringfügige und dabei nicht klinisch relevante Verschlechterung. Des Weiteren erreichten die Patienten in der Studie M13-982 in allen Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 zu beiden beschriebenen Erhebungszeitpunkten eine Verbesserung. In den Skalen Fatigue und krankheitsbedingte Symptome war diese Verbesserung klinisch relevant. Bei der Kategorie Infektionen konnte zudem schon zur vierten Woche eine klinisch relevante Verbesserung verzeichnet werden.

Für Patienten der Studie M14-032 konnte auf der EQ-5D-VAS zum frühesten (Woche 24) – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen – Erhebungszeitpunkt eine klinisch relevante Verbesserung und zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) eine Verbesserung erreicht werden. Bezüglich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 trat für die Patienten in den Kategorien Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Verstopfung eine klinisch relevante Verbesserung zum frühesten Zeitpunkt (Woche 24) auf. In der Symptomkategorie Übelkeit und Erbrechen zeigte sich eine Verbesserung, in der Kategorie finanzielle Beeinträchtigung wurde keine Veränderung und in der Kategorie Durchfall eine klinisch relevante Verschlechterung, auch zum finalen Zeitpunkt (Woche 60), beobachtet. Zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) wurde für die Patienten der Studie M14-032 in den Symptomkategorien Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit eine klinisch relevante Verbesserung erreicht. Für die Symptomkategorien Übelkeit und Erbrechen und Schmerz ergab sich keine Veränderung zum Ausgangswert und für Verstopfung sowie finanzielle Beeinträchtigung wurde eine Verschlechterung beobachtet. Auch erreichten die Patienten in allen Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 eine Verbesserung zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 24). Diese war in allen Skalen klinisch relevant. Zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) wurde in den Symptomskalen Fatigue, krankheitsbedingte Symptome und Infektionen eine Verbesserung sowie in den Nebenwirkungen der Behandlung eine Verschlechterung verzeichnet.

Die Ergebnisse der PRO bestimmt anhand der EQ-5D-VAS, den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -CLL16 sowie ergänzend für die Studie M13-982 durch die MDASI zeigen im zeitlichen Verlauf eine schnelle Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Die schnelle Verbesserung der PRO ist auf das schnelle Ansprechen unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax zurückzuführen: Eine schnelle Wiederherstellung der normalen Hämatopoese verursacht die Linderung der Anämie und den Rückgang der Neutropenien, die zu Infektionen führen können. Letzteres ist als positiver Einfluss auf wichtige und potenziell lebensgefährliche Symptome der CLL auch für den weiteren Verlauf der Erkrankung entscheidend. Weiter bewirken geschrumpfte Lymphknoten in vielen Fällen eine geringere Schmerzsymptomatik. Zusammengefasst ist die schnelle, durch den Patient wahrnehmbare, positive Auswirkung auf relevante Symptome der CLL sowie auf dadurch hervorgerufene Beeinträchtigungen des Alltags unmittelbar patientenrelevant. Die u. a. durch die CLL-bedingte Anämie verursachten Symptome Fatigue (Erschöpfungssyndrom), Schmerz, Dyspnoe (Atemnot) und Schlaflosigkeit stellen für Patienten eine schwere Beeinträchtigung dar. Eine möglichst schnelle Linderung dieser Symptomatik ermöglicht den Patienten, rasch wieder in den normalen Lebensalltag zurück zu finden. Als besonders wichtigen positiven Einfluss auf die Beeinträchtigung des Alltags sind dabei die schnelle und konstante Verbesserung der Fatigue in den Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16 hervorzuheben.

Zusammengefasst lässt sich aufgrund des tiefen, schnellen und andauernden Ansprechens, der langen Symptommfreiheit und wenigen Therapiewechsel sowie der schnellen Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für die Nutzendimension Morbidität **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Lebensqualität

Für die Bewertung der Nutzendimension Lebensqualität wurden im Dossier zusammenfassend PRO aus den EORTC- und EQ-5D-Fragebögen dargestellt, die Aussagen über die Verbesserung oder den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen.

Schnelle und klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

In der Studie M13-982 wurde für die Patienten bezüglich des EQ-5D-5L Gesundheitsindex eine Verbesserung zum frühesten – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen – und finalen Erhebungszeitpunkt erzielt (Woche 4 und 96). Zum finalen Zeitpunkt (Woche 96) war diese klinisch relevant. Des Weiteren wurde in der Studie M13-982 eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustande – erhoben durch den EORTC QLQ-C30 – zum frühesten und finalen Erhebungszeitpunkt erreicht. Bezüglich des EORTC QLQ-C30 erzielten die Patienten zu beiden dargestellten Zeitpunkten in den Funktionsskalen Rollenfunktionalität, emotionale Funktionalität und soziale Funktionalität eine klinisch relevante Verbesserung. In der Funktionsskala Körperfunktionalität wurde für die Patienten zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 4) eine Verbesserung und zu Woche 96 eine klinisch relevante Verbesserung verzeichnet, während in der kognitiven Funktionalität zu Woche 4 und Woche 96 eine geringe Verschlechterung unterhalb der klinischen Relevanzschwelle beobachtet werden konnte. Insgesamt erreichten Patienten in der Studie M13-982 in den beiden Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 – soziale Probleme und zukünftige Gesundheit – zu beiden dargestellten Erhebungszeitpunkten (Woche 4 und Woche 96) eine klinisch relevante Verbesserung.

In der Studie M14-032 wurde im Gesundheitsindex des EQ-5D-5L ebenfalls für die Patienten zum frühesten (Woche 24) – d. h. zum ersten vom Ausgangswert verschiedenen – Erhebungszeitpunkt eine klinisch relevante und zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) eine Verbesserung erzielt. Zudem erreichten alle analysierten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes erhoben durch den EORTC QLQ-C30 zu beiden dargestellten Erhebungszeitpunkten (Woche 4 und Woche 96). Für die Patienten wurde bezüglich der Funktionsskalen zu beiden dargestellten Erhebungszeitpunkten (Woche 4 und Woche 96) in den Kategorien Rollenfunktionalität, emotionale Funktionalität und soziale Funktionalität eine klinisch relevante Verbesserung verzeichnet. Zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 24) konnte eine klinisch relevante Verbesserung und zum finalen Zeitpunkt (Woche 60) eine Verbesserung der Körperfunktionalität beobachtet werden. Die kognitive Funktionalität verbesserte sich zu Woche 24, während sie sich zu Woche 60 verschlechterte. Auch erreichten die Patienten in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 eine Verbesserung zum frühesten Erhebungszeitpunkt (Woche 24). Diese war in allen Bereichen klinisch relevant. Zum finalen Erhebungszeitpunkt (Woche 60) wurde für diesen Fragebogen in den Funktionsskalen soziale Probleme und zukünftige Gesundheit eine klinische relevante Verbesserung verzeichnet.

Die Ergebnisse der PRO bestimmt anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und -CLL16 sowie dem EQ-5D-5L Gesundheitsindex zeigen im zeitlichen Verlauf eine schnelle Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Somit erfahren Patienten eine relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität und ihres Gesundheitszustandes schon rasch nach der Einleitung der Therapie. Diese Verbesserung nimmt im weiteren Verlauf sogar weiter zu. Eine schnelle, durch den Patienten wahrnehmbare, positive Auswirkung auf die Lebensqualität ist direkt patientenrelevant. Zum Beispiel unterstützen die verbesserten Funktionalitäten (Rollenfunktionalität, emotionale Funktionalität und soziale Funktionalität) den Patienten, in ihrem sozialen Umfeld zu interagieren, optimischer in die Zukunft zu blicken oder ggf. wieder arbeiten zu gehen. Herausstellen lassen sich dabei die zu einem frühem Zeitpunkt klinisch relevante und im weiteren Verlauf deutliche Verbesserung der sozialen Funktionalität und Rollenfunktionalität gemäß des EORTC QLQ-C30 in der Studie M13-982. Dies spricht nicht nur für eine verbessertes eigenes Wohlbefinden, sondern auch für einen gesteigerten positiven Einfluss auf das soziale Umfeld. In derselben Studie wird die ebenfalls zu einem frühen Zeitpunkt klinisch relevante und im weiteren Verlauf deutlich verbesserte Beurteilung bezüglich sozialer Probleme und der zukünftigen Gesundheit (EORTC QLQ-CLL16) deutlich. Dies bestätigt den positiven Einfluss auf die Beurteilung der zukünftigen Situation hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität. Das schnelle, tiefe und andauernde Ansprechen wirkt sich somit auf eine rasch und konstant gesteigerte Lebensqualität in für CLL-Patienten wichtigen Bereichen aus.

Zusammengefasst lässt sich aufgrund der schnellen und teilweise klinisch relevanten Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für die Nutzendimension Lebensqualität **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Verträglichkeit

Es traten im Verlauf der Studien keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu vorhandenen Arzneimitteltherapien der CLL auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax schließen lassen. Alle bislang mit Venetoclax behandelten Patientenpopulationen vertrugen die Therapie mit Venetoclax gut. Höhergradige Nebenwirkungen waren meist Zytopenien, die sich aber im Laufe der Behandlung verbesserten, da das Knochenmark nicht mehr mit CLL-Zellen infiltriert war (91).

Es ist für die Nutzendimension Verträglichkeit auf **keinen zusätzlichen Schaden** zu schließen.

Subgruppen

Ausgehend von deskriptiven Subgruppenanalysen wird nicht davon ausgegangen, dass durch eine Merkmalsausprägung das Ausmaß eines Ergebnisses relevant beeinflusst wird. Mögliche Unterschiede werden als mögliche zufällige Ergebnisse gewertet.

Abschließende Bewertung

Venetoclax wurde zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen, der medizinische Zusatznutzen gilt deshalb durch die Zulassung als belegt. Abschließend soll daher das Ausmaß des Zusatznutzens für Erwachsene CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, und für erwachsene CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, bewertet werden.

Die Behandlung der CLL ist nach der aktuellen Leitlinie bis auf die allogene Stammzelltransplantation immer palliativ (15). Trotz der Optimierung von klassischen antineoplastischen Anti-CLL-Behandlungen und dem Erfolg der seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Therapien gibt es insbesondere bei R/R-CLL- und Höchststrisikopatienten weiterhin einen hohen Bedarf an hoch und schnell wirksamen Therapien mit lang anhaltendem Therapieerfolg und hoher Verträglichkeit. Das heißt, die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten bleiben vor allem sowohl für solche Patienten begrenzt, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine zielgerichtete Anti-CLL-Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind, als auch für solche, die auf eine oder mehrere vorhergehende Behandlungen nicht angesprochen haben.

Grundlage dafür, dass Venetoclax insbesondere die Versorgungslücke zur Behandlung von Höchststrisiko- und R/R-CLL-Patienten schließen kann, ist der neuartige Wirkmechanismus. Dieser ist auf das antiapoptotische B-Zell-Lymphom-2-Protein (Bcl-2) und die durch Bcl-2 direkt beeinflusste Apoptoseinduktion gerichtet: Venetoclax stellt die Apoptosefähigkeit von CLL-Zellen wieder her, wodurch diese malignen Zellen sehr rasch absterben und es dadurch zu einer schnellen Abnahme der Tumorlast kommt. Weiter ist die Wirksamkeit durch eine unmittelbare Apoptoseinduktion unabhängig von mehrstufigen, vorgeschalteten Signalweiterleitungsprozessen oder bspw. der Funktionsfähigkeit des TP53. Das heißt, Venetoclax kann seine Wirkung auch bei einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation entfalten und ist aus dem gleichen Grund bei weiteren Resistenzen gegenüber anderer Anti-CLL-Behandlungen – z. B. solche, die den B-Zell-Rezeptor-Signalweg inhibieren (Ibrutinib, Idelalisib) – wirksam (68, 88).

Die in diesem Dossier dargelegten Daten aus den klinischen Studien M13-982 und M14-032 bilden für Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, die beste verfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung ab. In den dargestellten Studienpopulationen werden zusammengefasst sowohl Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion als auch R/R-CLL-Patienten nach Versagen einer Anti-CLL-Behandlung mit BCRi abgebildet. Für diese Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Es kann anhand der derzeitigen Datenlage eine hohe Wirksamkeit und ausreichende Sicherheit einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax nachgewiesen werden. Dies führte zu den Bestrebungen der Zulassungsbehörden EMA und FDA, Venetoclax als neue und verträgliche CLL-Therapie schnell für die betroffenen Patienten mit der genannten Indikation verfügbar zu machen.

Die Daten der beiden Studien zeigen, dass Venetoclax

- ein tiefes und schnelles Ansprechen bewirkt,
- ein andauerndes Ansprechen mit langer Symptombefreiheit und wenigen Therapiewechseln erzielt,
- zu einer schnellen Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik führt und
- eine schnelle und klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität ermöglicht.

Des Weiteren konnten im Verlauf der Studien keine Ereignisse aufgezeichnet werden, die auf einen zusätzlichen Schaden durch Behandlung mit Venetoclax schließen ließen.

Zusammenfassend ist für Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abzuleiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. erwachsene CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Weder die bibliografische Literaturrecherche noch die Studienregistersuche führten zu einer Identifikation vergleichender Studien mit Venetoclax, die derzeit zur Beantwortung der zugrunde liegenden Fragestellung heranzuziehen wären. Dabei wurden die Einschlusskriterien im Rahmen der Recherchen auf nicht randomisierte und nicht vergleichende Studien ausgeweitet, um das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einer BCRi ein Therapieversagen auftrat, auf Basis der besten verfügbaren Evidenzlage bewerten zu können. Ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber alternativen Therapien ist jedoch infolge des einarmigen Studiendesigns der beiden zulassungsrelevanten Studien grundsätzlich nicht durchführbar.

Ein hoher therapeutischer Bedarf ist bei erwachsenen CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufweisen und für eine Therapie mit einem BCRi nicht geeignet sind oder auf diesen nicht angesprochen haben, bzw. bei erwachsenen CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, gegeben. Dazu kann anhand der derzeitigen Datenlage eine hohe Wirksamkeit der CLL-Behandlung mit Venetoclax nachgewiesen werden. Diese Konstellation führte zu den Bestrebungen der Zulassungsbehörden EMA und FDA, Venetoclax als neue und verträgliche CLL-Therapie schnell für die betroffenen Patienten mit der genannten Indikation verfügbar zu machen. Im Rahmen einer engmaschigen Pharmakovigilanz wird die Verträglichkeit und Sicherheit der Medikamente unter Prüfbedingungen weiter überwacht.

Die pivotale Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 sind gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV und Methodenpapier des IQWiG als die beste verfügbare Evidenz für eine nicht quantifizierbare Bewertung Nutzens von Venetoclax zur Anti-CLL-Behandlung heranzuziehen (65).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
M13-982 (NCT01889186)	Studienprotokoll (5) Interimstudienbericht (7) statistischer Analyseplan (66) Registerberichte (69-72) Analysen (8) Publikation (68)
M14-032 (NCT02141282)	Studienprotokoll (6) Interimstudienbericht (9) statistischer Analyseplan (67) Registerberichte (73, 74) Analysen (10)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Ltd. (AbbVie). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclxyto[®] - Venetoclax. 2016.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Auftrag: A10-05. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr 80. 2011.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
4. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
5. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Protocol M13-982 (08.09.2016). 2016.
6. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Protocol M14-032 (13.09.2016). 2016.
7. AbbVie Inc. (AbbVie). Interim Clinical Study Report M13-982 (16.10.2015). 2015.
8. AbbVie Inc. (AbbVie). Analysen zur Studie M13-982 (Datenschnitt: 10.06.2016). 2016.
9. AbbVie Inc. (AbbVie). Abbreviated Interim Clinical Study Report M14-032 (30.09.2015). 2015.
10. AbbVie Inc. (AbbVie). Analysen zur Studie M14-032 (Datenschnitt: 10.06.2016). 2016.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medical products in man. 2012.
12. Schilsky RL. End points in cancer clinical trials and the drug approval process. *Clin Cancer Res*. 2002;8(4):935-8.
13. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
14. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry. 2007.

15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2014.
16. Shipp MA, Harrington D. P., Brittinger G., al. e. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung. 2013.
18. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell.* 2013;152(4):714-26.
19. Castillo J, Perez K. The role of ofatumumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia resistant to previous therapies. *J Blood Med.* 2010;1:1-8.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximabvedotin. 2013.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Decitabin. 2013.
22. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, Villamor N, Letestu R, Nomdedeu J, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia.* 2016;30(4):929-36.
23. Rawstron AC, Böttcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Kartsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia.* 2013;27(1):142-9.
24. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3758-65.
25. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medical products in man. 2015.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Blinatumomab. 2016.
27. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood*. 2014;123(24):3727-32.
28. Montserrat E. Treatment of chronic lymphocytic leukemia: achieving minimal residual disease-negative status as a goal. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2884-5.
29. Böttcher S, Hallek M, Ritgen M, Kneba M. The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):267-88.
30. Shanafelt TD. Predicting clinical outcome in CLL: how and why. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:421-9.
31. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2013;88(9):803-16.
32. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2971-9.
33. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*. 2010;116(14):2438-47.
34. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
35. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
36. Raponi S, Della Starza I, De Propriis MS, Del Giudice I, Mauro FR, Marinelli M, et al. Minimal residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia patients. A comparative analysis of flow cytometry and ASO IgH RQ-PCR. *Br J Haematol*. 2014;166(3):360-8.
37. Farren TW, Giustiniani J, Fanous M, Liu F, Macey MG, Wright F, et al. Minimal residual disease detection with tumor-specific CD160 correlates with event-free survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J*. 2015;5:e273.

38. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre ME, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol.* 2015;22(3):e148-56.
39. Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D. Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint. *Oncologist.* 2010;15(5):492-5.
40. Brown JR. The treatment of relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:110-8.
41. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2014;124(26):3841-9.
42. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer.* 2000;89(7):1634-46.
43. Aktas A, Walsh D, Kirkova J. The psychometric properties of cancer multisymptom assessment instruments: a clinical review. *Support Care Cancer.* 2015;23(7):2189-202.
44. Schmidt H, Cleeland CS, Bauer A, Landenberger M, Jahn P. Symptom burden of cancer patients: validation of the German M. D. Anderson Symptom Inventory: a cross-sectional multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(1):117-25.
45. Cleeland CS. The M. D. Anderson Symptom Inventory - User Guide ▪ Version 1. 2009.
46. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
47. Determann MM, Kollenbaum VE, Henne-Bruns D. Utility of the questionnaire for quality of life EORTC-QLQ-C30 in psycho-oncological outcome research. *Zentralbl Chir.* 2004;129(1):14-7.
48. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leukemia & Lymphoma.* 2012;53(7):1289-98.
49. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Chronic Lymphocytic Leukaemia (QLQ- CLL16). 2016; [26.09.2016]. <http://groups.eortc.be/qol/chronic-lymphocytic-leukaemia-qlq-cll16>.
50. Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SM, Crofts S, Wade R, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol.* 2008;143(5):690-7.

51. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.
52. EuroQol Research Foundation (EuroQol). How to use EQ-5D. 2016; [26.09.2016]. <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/how-to-use-eq-5d.html>.
53. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-30.
54. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res.* 2015;24(12):2895-906.
55. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health.* 2012;15(2):305-11.
56. Teckle P, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B, Gelmon K, et al. Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:203.
57. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
58. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res.* 1994;3(5):353-64.
59. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
60. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005;14(6):1523-32.
61. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv). 2014.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Ibrutinib. 2015.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Obinutuzumab. 2014.

64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden – Version 4.2 2015.
66. AbbVie Inc. (AbbVie). Statistical Analysis Plan M13-982 (17.04.2015). 2015.
67. AbbVie Inc. (AbbVie). Statistical Analysis Plan M14-032 (18.08.2015). 2015.
68. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):768-78.
69. clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR). Registereintrag (2012-004027-20) - M13-982. 2016; [10.10.2016]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20.
70. clinicaltrials.gov (CT-GOV). Registereintrag (NCT01889186) - M13-982. 2016; [10.10.2016]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01889186>.
71. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) Search Portal. Registereintrag (NCT01889186) - M13-982. 2016; [10.10.2016]. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186>.
72. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PNB). Registereintrag (2012-004027-20) - M13-982. 2016; [10.10.2016].
73. clinicaltrials.gov (CT-GOV). Registereintrag (NCT02141282) - M14-032. 2016; [10.10.2016]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282>.
74. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) Search Portal. Registereintrag (NCT02141282) - M14-032. 2016; [10.10.2016]. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282>.
75. AbbVie Inc. (AbbVie). Investigator's Brochure - Venetoclax. 2016.
76. Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GeKiD) (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10.
77. Food and Drug Administration (FDA). NDA 208573 - Accelerated Approval. 2016.
78. Food and Drug Administration (FDA). IND 110159 Grant - Breakthrough Therapy Designation. 2015.
79. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.

80. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1409-18.
81. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125(13):2062-7.
82. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dillhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172-4.
83. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
84. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007.
85. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.
86. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.
87. Cramer P, Langerbeins P, Hallek M. Combination of Targeted Drugs to Control Chronic Lymphocytic Leukemia: Harnessing the Power of New Monoclonal Antibodies in Combination With Ibrutinib. *Cancer J*. 2016;22(1):62-6.
88. Anderson MA, Deng J, Seymour JF, Tam C, Kim SY, Fein J, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood*. 2016;127(25):3215-24.
89. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756-65.
90. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4070-8.

91. Davids MS, Gerecitano JF, Potluri J, Cerri E, Kim SY, Steinberg M, et al. Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol*. 2016;34(15s).
92. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	55.790.376
2	CCTR93	954.485
3	FT=VENETOCLAX?	5
4	FT=(VENCLYXTO OR VENCLEXTA)	0
5	FT=(ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601)	4
6	3 TO 5	6
7	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	175
8	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	175
9	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	685
10	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	226
11	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	480
12	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	28
13	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	32
14	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	8
15	7 TO 14	857
16^a	6 AND 15	3
a: Anzahl relevanter Treffer; RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (92) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	55.790.376
17	ME60	26.501.054
18	FT=VENETOCLAX?	79
19	FT=(VENCLYXTO OR VENCLEXTA)	3
20	FT=(ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601)	164
21	18 TO 20	205
22	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	13.461
23	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	13.461
24	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	25.666
25	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	15.757
26	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	12.351
27	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	1.666
28	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	1.693
29	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	185
30	22 TO 29	29.458
31	21 AND 30	90
32	31 AND LA=(ENGL; GERM)	86
33	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	420.149
34	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	452.551
35	PLACEBO/(TI; AB; CT)	179.544
36	33 TO 35	717.324
37^b	32 AND 36	1
38 ^c	DT=CLINICAL TRIAL	499.995
39 ^c	CT DOWN CLINICAL TRIALS AS TOPIC	294.113
40 ^c	CT DOWN CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.951
41 ^c	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	10.439.150
42 ^c	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.352.956
43 ^c	38 TO 42	10.443.416

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (92) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
44 ^c	32 AND 43	57
45 ^c	44 NOT 37	56
<p>a: Die Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für RCT eingesetzt.</p> <p>b: Anzahl relevanter Treffer; RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <p>c: Die dargestellten Suchschritte dienen zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schritte 38-45).</p>		

Datenbankname	EM74 (Embase)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (92) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	55.790.376
46	EM74	28.334.837
47	CT=VENETOCLAX	507
48	TE=VENETOCLAX	341
49	FT=VENETOCLAX?	465
50	FT=(VENCLYXTO OR VENCLEXTA)	5
51	FT=(ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601)	550
52	47 TO 51	681
53	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	29.384
54	CT DOWN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	29.384
55	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	39.662
56	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	7.983
57	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	20.363
58	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	2.342

Datenbankname	EM74 (Embase)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (92) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
59	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	2.483
60	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	224
61	53 TO 60	46.633
62	52 AND 61	290
63	62 NOT SU=MEDLINE	279
64	63 AND LA=(ENGL; GERM)	278
65	RANDOM?/(TI; AB)	1.110.643
66	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	378.297
67	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	171.719
68	65 TO 67	1.340.634
69	64 AND 68	17
70 ^b	CT DOWN CLINICAL TRIAL	1.129.946
71 ^b	CT DOWN "CLINICAL TRIAL (TOPIC)"	208.702
72 ^b	CT DOWN CLINICAL STUDY	7.666.247
73 ^b	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	15.074.188
74 ^b	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	4.160.288
75 ^b	70 TO 74	17.335.298
76 ^b	64 AND 75	249
77 ^b	76 NOT 69	232
78	CCTR93; ME60; EM74	55.790.376
79	16 OR 37 OR 45 OR 69 OR 77	309
80	check duplicates: unique in s=79	268
81^c	69 AND 80	14
82 ^b	77 AND 80	196
<p>a: Die Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für RCT eingesetzt.</p> <p>b: Die dargestellten Suchschritte dienen zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schritte 70-77 und Schritt 82).</p> <p>c: Anzahl relevanter Treffer; RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>		

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

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	55.790.376
2	CCTR93	954.485
3	FT=VENETOCLAX?	5
4	FT=(VENCLYXTO OR VENCLEXTA)	0
5	FT=(ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601)	4
6	3 TO 5	6
7	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	175
8	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	175
9	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	685
10	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	226
11	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	480
12	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	28
13	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	32
14	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	8
15	7 TO 14	857
16^a	6 AND 15	3
a: Anzahl relevanter Treffer; weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (92) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	55.790.376
17	ME60	26.501.054
18	FT=VENETOCLAX?	79
19	FT=(VENCLYXTO OR VENCLEXTA)	3
20	FT=(ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601)	164
21	18 TO 20	205
22	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	13.461
23	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	13.461
24	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	25.666
25	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	15.757
26	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	12.351
27	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	1.666
28	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	1.693
29	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	185
30	22 TO 29	29.458
31	21 AND 30	90
32	31 AND LA=(ENGL; GERM)	86
33	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	420.149
34	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	452.551
35	PLACEBO/(TI; AB; CT)	179.544
36	33 TO 35	717.324
37	32 AND 36	1
38 °	DT=CLINICAL TRIAL	499.995
39 °	CT DOWN CLINICAL TRIALS AS TOPIC	294.113
40 °	CT DOWN CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.951
41 °	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	10.439.150
42 °	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.352.956
43 °	38 TO 42	10.443.416

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (92) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
44 ^c	32 AND 43	57
45^{b,c}	44 NOT 37	56
<p>a: Die Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für RCT eingesetzt.</p> <p>b: Anzahl relevanter Treffer; weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <p>c: Die dargestellten Suchschritte dienen zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schritte 38-45).</p>		

Datenbankname	EM74 (Embase)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (92) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	55.790.376
46	EM74	28.334.837
47	CT=VENETOCLAX	507
48	TE=VENETOCLAX	341
49	FT=VENETOCLAX?	465
50	FT=(VENCLYXTO OR VENCLEXTA)	5
51	FT=(ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601)	550
52	47 TO 51	681
53	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	29.384
54	CT DOWN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	29.384
55	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	39.662
56	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	7.983
57	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	20.363
58	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	2.342

Datenbankname	EM74 (Embase)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.10.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (92) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
59	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	2.483
60	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	224
61	53 TO 60	46.633
62	52 AND 61	290
63	62 NOT SU=MEDLINE	279
64	63 AND LA=(ENGL; GERM)	278
65	RANDOM?/(TI; AB)	1.110.643
66	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	378.297
67	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	171.719
68	65 TO 67	1.340.634
69	64 AND 68	17
70 ^b	CT DOWN CLINICAL TRIAL	1.129.946
71 ^b	CT DOWN "CLINICAL TRIAL (TOPIC)"	208.702
72 ^b	CT DOWN CLINICAL STUDY	7.666.247
73 ^b	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	15.074.188
74 ^b	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	4.160.288
75 ^b	70 TO 74	17.335.298
76 ^b	64 AND 75	249
77 ^b	76 NOT 69	232
78 ^o	CCTR93; ME60; EM74	55.790.376
79	16 OR 37 OR 45 OR 69 OR 77	309
80	check duplicates: unique in s=79	268
81	69 AND 80	14
82^c	77 AND 80	196
<p>a: Die Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für RCT eingesetzt.</p> <p>b: Die dargestellten Suchschritte dienen zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schritte 70-77 und Schritt 82).</p> <p>c: Anzahl relevanter Treffer; weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>		

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov (CT-GOV)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.10.2016
Suchstrategie	(Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta) [Search Terms]
Treffer	39

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.10.2016
Suchstrategie	(Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta) [Search Terms]
Treffer	14

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.10.2016
Suchstrategie	(Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta) [Search Terms]
Treffer	45

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PNB)
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.10.2016
Suchstrategie	<p>Venetoclax [Textfelder] OR ABT-199 [Textfelder] OR ABT199 [Textfelder] OR GDC-0199 [Textfelder] OR GDC0199 [Textfelder] OR RG7601 [Textfelder] OR RG-7601 [Textfelder] OR Venclyxto OR Venclexta [Textfelder]</p> <p>Venetoclax [Product name/code] OR ABT-199 [Product name/code] OR ABT199 [Product name/code] OR GDC-0199 [Product name/code] OR GDC0199 [Product name/code] OR RG7601 [Product name/code] OR RG-7601 [Product name/code] OR Venclyxto OR Venclexta [Product name/code]</p> <p>Venetoclax [Active substance] OR ABT-199 [Active substance] OR ABT199 [Active substance] OR GDC-0199 [Active substance] OR GDC0199 [Active substance] OR RG7601 [Active substance] OR RG-7601 [Active substance] OR Venclyxto OR Venclexta [Active substance]</p> <p>Venetoclax [Title] OR ABT-199 [Title] OR ABT199 [Title] OR GDC-0199 [Title] OR GDC0199 [Title] OR RG7601 [Title] OR RG-7601 [Title] OR Venclyxto OR Venclexta [Title]</p>
Treffer nach Duplikatentfernung	6

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

Studienregister	clinicaltrials.gov (CT-GOV)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.10.2016
Suchstrategie	(Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta) [Search Terms]
Treffer	39

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.10.2016
Suchstrategie	(Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta) [Search Terms]
Treffer	14

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.10.2016
Suchstrategie	(Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta) [Search Terms]
Treffer	45

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PNB)
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.10.2016
Suchstrategie	Venetoclax [Textfelder] OR ABT-199 [Textfelder] OR ABT199 [Textfelder] OR GDC-0199 [Textfelder] OR GDC0199 [Textfelder] OR RG7601 [Textfelder] OR RG-7601 [Textfelder] OR Venclyxto OR Venclexta [Textfelder] Venetoclax [Product name/code] OR ABT-199 [Product name/code] OR ABT199 [Product name/code] OR GDC-0199 [Product name/code] OR GDC0199 [Product name/code] OR RG7601 [Product name/code] OR RG-7601 [Product name/code] OR Venclyxto OR Venclexta [Product name/code] Venetoclax [Active substance] OR ABT-199 [Active substance] OR ABT199 [Active substance] OR GDC-0199 [Active substance] OR GDC0199 [Active substance] OR RG7601 [Active substance] OR RG-7601 [Active substance] OR Venclyxto OR Venclexta [Active substance] Venetoclax [Title] OR ABT-199 [Title] OR ABT199 [Title] OR GDC-0199 [Title] OR GDC0199 [Title] OR RG7601 [Title] OR RG-7601 [Title] OR Venclyxto OR Venclexta [Title]
Treffer nach Duplikatentfernung	6

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Schon bei der Selektion auf Titel- und Abstractebene wurden die Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche als nicht relevant eingestuft. Für keinen der Treffer war eine Sichtung des Volltextes notwendig.

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Blunt MD, Steele AJ, Blunt MD, Steele AJ. To BH3 profile or not to BH3 profile. <i>Blood</i> . 2016;127(25):3111-2.	Publikationstyp
2	Cooley CL, Davids MS, Giardino A. Fatty intra-abdominal lymph nodes in chronic lymphocytic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> 2014;89(2):234-5.	Publikationstyp
3	DeFrancesco. Drug pipeline: 1Q16. <i>Nature Biotechnology</i> . 2016;34(5):457.	Publikationstyp
4	Davids MS, Gerecitano JF, Potluri J, Cerri E, Kim SY, Steinberg M, et al. Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2016;34.	Publikationstyp
5	Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Gerecitano JF, Kahl BS, Kipps TJ, et al. Safety, efficacy and immune effects of venetoclax 400 mg daily in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2016;34.	Studientyp
6	Freise KJ, Jones AK, Eckert D, Mensing S, Wong SL, Humerickhouse RA, et al. Impact of Venetoclax Exposure on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical pharmacokinetics</i> . 2016.	Publikationstyp
7	Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, Baxter N, McBride A, Howard SC, et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. <i>Annals of hematology</i> 2016;95(4):563-73.	Publikationstyp
8	Jones J, Mato AR, Coutre S, Wierda W, Choi MY, Davids MS, et al. Preliminary results of a phase 2, open-label study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to ibrutinib or idelalisib therapy. <i>Blood</i> 2015;126(23):715.	Publikationstyp
9	Jones JA, Wierda WG, Choi MY, Davids MS, Cheson BD, Furman RR, et al. Venetoclax activity in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2016;34.	Publikationstyp
10	Korycka-Wolowiec A, Wolowiec D, Robak T. Pharmacodynamic considerations of small molecule targeted therapy for treating B-cell malignancies in the elderly. <i>Expert opinion on drug metabolism & toxicology</i> 2015;11(9):1371-91.	Publikationstyp
11	Kuznar W. Promising drugs in the pipeline for leukemia and myelodysplastic syndromes. <i>American Health and Drug Benefits</i> 2014;7(spec.issue 1).	Publikationstyp
12	Leverson JD, Phillips DC, Mitten MJ, Boghaert ER, Diaz D, Tahir SK, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. <i>Sci Transl Med</i> . 2015;7(279):279ra40.	Studienpopulation
13	Seymour J. ABT-199 for chronic lymphocytic leukemia. United States; 2014. Report No.: 12.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
14	Seymour JF. Effective mitigation of tumor lysis syndrome with gradual venetoclax dose ramp, prophylaxis, and monitoring in patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Annals of Hematology</i> . 2016;95(8):1361-2.	Publikationstyp
15	Steurer M. ASH 2013: Constant progress: Not only for B-cell neoplasms. <i>Memo - Magazine of European Medical Oncology</i> 2014;7(3):123-4.	Publikationstyp
16	Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy induces deep remissions, including complete remission and undetectable MRD, in ultra-high risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: Results of the pivotal international phase 2 study. <i>Blood</i> 2015;126(23):6.	Publikationstyp
17	Tam C, Anderson MA, Ritchie D, Henry Januszewicz E, Carney D, Roberts AW, et al. Favorable patient survival after failure of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) therapy for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 2016;56:107-8.	Publikationstyp
18	The Medical Letter. Venetoclax (Venclexta) for chronic lymphocytic leukemia. <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics</i> . 2016;58(1500):101-2.	Publikationstyp
19	Thijssen R, Slinger E, Weller K, Geest CR, Beaumont T, Van Oers MH, et al. Resistance to ABT-199 induced by microenvironmental signals in chronic lymphocytic leukemia can be counteracted by CD20 antibodies or kinase inhibitors. <i>Haematologica</i> 2015;100(8):302-6.	Studienpopulation
20	Poh A. Venetoclax Yields Strong Responses in CLL. <i>Cancer discovery</i> 2016;6(2):113-4.	Publikationstyp
21	Wierda WG, Seymour JF, Roberts AW, Puvvada S, Davids MS, Wong S, et al. A phase 2 open-label study of the efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) harboring 17p deletion. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014;32(15).	Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov*</i>		
1	AbbVie. 23-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611	Publikationstyp
2	AbbVie. 7-7-2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABT-199 in Female Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686555	Studienpopulation
3	AbbVie. 26-7-2016. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626	Studientyp
4	AbbVie. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616	Intervention
5	AbbVie. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating ABT-199 in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794507	Studienpopulation
6	AbbVie. 26-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594229	Studienpopulation
7	AbbVie. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794520	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	AbbVie Genentech, I. 12-8-2014. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study to Assess How the Body Absorbs and Removes ABT-199 in Adults With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095574	Studienpopulation
9	AbbVie Genentech, I. 14-10-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Metabolism of ABT-199. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969669	Studienpopulation
10	AbbVie Genentech, I. 22-5-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Metabolism of ABT-199. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969682	Studienpopulation
11	AbbVie Genentech, I. 18-12-2015. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994837	Studienpopulation
12	AbbVie Genentech, I. 5-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating ABT-199 in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Na ⁺ ve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287233	Studienpopulation
13	AbbVie Genentech, I. 25-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755597	Studienpopulation
14	AbbVie Genentech, I. 7-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186	Studientyp
15	AbbVie Genentech, I. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: An Extension Study of ABT-199 in Subjects With Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969695	Studienpopulation
16	AbbVie Genentech, I. 4-8-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Acute Myelogenous Leukemia (AML) Study With ABT-199 + Decitabine or Azacitidine (Chemo Combo). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203773	Studienpopulation
17	AbbVie Genentech, I. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731	Studientyp
18	AbbVie Genentech/Roche. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	Studientyp
19	AbbVie Infinity Pharmaceuticals, I. 22-7-2016. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640833	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	AbbVie Onyx Therapeutics, I.G.I. 8-9-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899052	Studienpopulation
21	Celgene Corporation. 10-8-2016. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	Intervention
22	Craig Portell, M.A.U.o.V. 23-8-2016. ClinicalTrials.gov: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419560	Studienpopulation
23	Dana-Farber Cancer Institute AbbVie. 26-9-2016. ClinicalTrials.gov: Study of ABT-199 (GDC-199) In Patients With Relapsed Or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677324	Studienpopulation
24	Genentech, I.A.p.s.A. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax (GDC-0199; ABT-199) in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892	Intervention
25	Genentech, I.A.p.s.A. 4-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904	Intervention
26	German CLL Study Group. 23-9-2016. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503	Intervention
27	Hoffmann-La Roche. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323	Studienpopulation
28	Hoffmann-La Roche. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged >= 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670044	Studienpopulation
29	Hoffmann-La Roche AbbVie. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Safety and Pharmacokinetics Study of GDC-0199 (ABT-199) in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055820	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	Hoffmann-La Roche AbbVie. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of GDC-0199 Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or GDC-0199 Plus Rituximab in Participants With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (fNHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187861	Studienpopulation
31	Hoffmann-La Roche AbbVie. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	Intervention
32	Hoffmann-La Roche AbbVie. 1-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942	Intervention
33	Jeffrey Jones Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 23-5-2016. ClinicalTrials.gov: Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	Intervention
34	M.D.Anderson Cancer Center AbbVie. 7-9-2016. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	Intervention
35	Nantes University Hospital Janssen, L.R.P.A. 19-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial of Obinutuzumab, GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Studienpopulation
36	Peter MacCallum Cancer Centre, A. 27-8-2015. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Studienpopulation
37	Pharmacyclics Janssen Research and Development LLC. 23-9-2016. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	Intervention
38	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 26-8-2016. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550	Studienpopulation
39	University of Ulm German CLL Study Group Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd. 29-9-2016. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU-CTR*</i>		
40	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 28-9-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: 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) Including Tho. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15	Publikationstyp
41	HOVON Foundation. 29-9-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27	Intervention
<i>ICTRP Search Portal (WHO)*</i>		
42	Alfred, H. 8-8-2016. WHO ICTRP: A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471	Studienpopulation
43	Melbourne, H. 6-7-2015. WHO ICTRP: An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic ER-positive breast cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN98335443	Studienpopulation
44	University of Birmingham. 20-6-2016. WHO ICTRP: Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	Intervention
<i>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund*</i>		
-	-	-
<p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>clinicaltrials.gov</i>: Last updated <i>EU-CTR</i>: Start Date <i>ICTRP Search Portal (WHO)</i>: Last refreshed on <i>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov*</i>		
1	AbbVie. 23-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611	Publikationstyp
2	AbbVie. 7-7-2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABT-199 in Female Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686555	Studienpopulation
3	AbbVie. 26-7-2016. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626	Studientyp
4	AbbVie. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616	Intervention
5	AbbVie. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating ABT-199 in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794507	Studienpopulation
6	AbbVie. 26-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594229	Studienpopulation
7	AbbVie. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794520	Studienpopulation
8	AbbVie Genentech, I. 12-8-2014. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study to Assess How the Body Absorbs and Removes ABT-199 in Adults With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095574	Studienpopulation
9	AbbVie Genentech, I. 14-10-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Metabolism of ABT-199. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969669	Studienpopulation
10	AbbVie Genentech, I. 22-5-2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Metabolism of ABT-199. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969682	Studienpopulation
11	AbbVie Genentech, I. 18-12-2015. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994837	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
12	AbbVie Genentech, I. 5-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating ABT-199 in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287233	Studienpopulation
13	AbbVie Genentech, I. 25-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755597	Studienpopulation
14	AbbVie Genentech, I. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: An Extension Study of ABT-199 in Subjects With Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969695	Studienpopulation
15	AbbVie Genentech, I. 4-8-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Acute Myelogenous Leukemia (AML) Study With ABT-199 + Decitabine or Azacitidine (Chemo Combo). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203773	Studienpopulation
16	AbbVie Genentech, I. 1-8-2016. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731	Studentyp
17	AbbVie Infinity Pharmaceuticals, I. 22-7-2016. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640833	Intervention
18	AbbVie Onyx Therapeutics, I.G.I. 8-9-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899052	Studienpopulation
19	Celgene Corporation. 10-8-2016. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	Intervention
20	Craig Portell, M.A.U.o.V. 23-8-2016. ClinicalTrials.gov: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419560	Studienpopulation
21	Dana-Farber Cancer Institute AbbVie. 26-9-2016. ClinicalTrials.gov: Study of ABT-199 (GDC-199) In Patients With Relapsed Or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677324	Studienpopulation
22	Genentech, I.A.p.s.A. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax (GDC-0199; ABT-199) in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23	Genentech, I.A.p.s.A. 4-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904	Intervention
24	German CLL Study Group. 23-9-2016. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503	Intervention
25	Hoffmann-La Roche. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323	Studienpopulation
26	Hoffmann-La Roche. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged >= 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670044	Studienpopulation
27	Hoffmann-La Roche AbbVie. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Safety and Pharmacokinetics Study of GDC-0199 (ABT-199) in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055820	Intervention
28	Hoffmann-La Roche AbbVie. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of GDC-0199 Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or GDC-0199 Plus Rituximab in Participants With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (fNHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187861	Studienpopulation
29	Hoffmann-La Roche AbbVie. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	Intervention
30	Hoffmann-La Roche AbbVie. 1-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942	Intervention
31	Jeffrey Jones Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 23-5-2016. ClinicalTrials.gov: Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	Intervention
32	M.D.Anderson Cancer Center AbbVie. 7-9-2016. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	Nantes University Hospital Janssen, L.R.P.A. 19-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Studienpopulation
34	Peter MacCallum Cancer Centre, A. 27-8-2015. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Studienpopulation
35	Pharmacyclics Janssen Research and Development LLC. 23-9-2016. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	Intervention
36	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 26-8-2016. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550	Studienpopulation
37	University of Ulm German CLL Study Group Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd. 29-9-2016. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	Intervention
<i>EU-CTR*</i>		
38	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 28-9-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: 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) Including Tho. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15	Publikationstyp
39	HOVON Foundation. 29-9-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27	Intervention
<i>ICTRP Search Portal (WHO)*</i>		
40	Alfred, H. 8-8-2016. WHO ICTRP: A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471	Studienpopulation
41	Melbourne, H. 6-7-2015. WHO ICTRP: An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic ER-positive breast cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN98335443	Studienpopulation
42	University of Birmingham. 20-6-2016. WHO ICTRP: Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund*</i>		
-	-	-
<p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>clinicaltrials.gov</i>: Last updated <i>EU-CTR</i>: Start Date <i>ICTRP Search Portal (WHO)</i>: Last refreshed on <i>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-110 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 4-110 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-982

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel (2 Jahre): Evaluierung der Wirksamkeit einer Monotherapie mit Venetoclax bei Studienteilnehmern mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion aufweisen. Die Wirksamkeit wird anhand der Gesamtansprechrate (ORR) bemessen.</p> <p>Sekundäre Ziele (2 bzw. 5 Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • komplette Remissionsrate (CRR) • partielle Remissionsrate (PRR) • Ansprechdauer (DOR) • progressionsfreies Überleben (PFS) • ereignisfreies Überleben (EFS) • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) • Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl (TTRALC) • Gesamtüberleben (OS) • Anteil der Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Venetoclax bei Teilnehmern mit rezidivierender oder refraktärer CLL mit 17p-Deletion <p>Weitere Sekundäre Ziele :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) • minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) • Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums (MDASI) • Symptomskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 • Funktionsskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D-5L

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 • Pharmakokinetik • Pharmakogenetik • Biomarker
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: geplante Patientenzahlen von ca. 100 in der Hauptkohorte und ca. 50 in der erweiterten Sicherheitskohorte</p> <p>Randomisierungseinheit: keine Randomisierung</p> <p>Verblindung: offene Studie</p> <p>Studienhorizont: 5 Jahre</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, einarmig</p> <p>Phase: II</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z. B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien).</p> <p>Amendment 1 (10.05.2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue Dosisschemata basierend auf klinischen Daten von laufenden Venetoclax Studien • Neues Dosierungsschema enthält eine Dosissteigerung für alle Studienteilnehmer • Das Zeitfenster für Durchführungen von Screenings wurde auf 21 Tage aktualisiert und auf 28 Tage für einen CT Scan und eine Knochenmarksbiopsie und -punktion • Änderung des Zeitraums für den Ausschluss von Studienteilnehmer, die vor der ersten Studiendosis Biologika eingenommen haben von 30 Tage auf acht Wochen • Ergänzung der CRR und PRR als sekundäre Endpunkte <p>Amendment 2 (25.07.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme einer erweiterten Sicherheitskohorte von ca. 50 Studienteilnehmern • Aktualisierung des Zeitfensters zum Screening auf 28 und 35 Tage für einen CT Scan und eine Knochenmarksbiopsie und -punktion • Konkretisierung wie und wann die Anwendung von Wachstumsfaktoren während des Screenings für Studienteilnehmer mit ANC < 1.000/μl akzeptabel ist und Aktualisierung des Eintrittskriterium für Thrombozyten von > 40.000/mm³ zu ≥ 30.000/mm³ • Ausschluss von Studienteilnehmern mit polymphozytischer Leukämie • Ausschluss von Studienteilnehmern mit Richter's Transformation muss durch eine Biopsie bestätigt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Ausschlusskriteriums zur aktiven und unkontrollierten Autoimmunzytopenie innerhalb von zwei Wochen vor Screening • Änderung der Zeitvorgabe für die Anwendung von Krebstherapien oder Prüfpräparaten von innerhalb von 14 Tagen zu fünf Halbwertszeiten vor der ersten Dosis Venetoclax • Einschluss von Studienteilnehmern mit antiretroviraler Medikation möglich • Ausschluss von Studienteilnehmern mit chronischer HBV oder HCV, die eine Behandlung benötigen, und febriler Neutropenie • Begleittherapien erlaubt für eine limitierte Kortikosteroidbehandlung während der Studie für gut kontrollierte aktive Autoimmun-Zytopenien für nicht mehr als ca. 21 Tage • Aktualisierung der Wirksamkeitsvariablen, um Endpunkte für die erweiterte Sicherheitskohorte einzubringen • Aktualisierung der statistischen Methoden und Determination der Stichprobengröße, um die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zwischen der Haupt- und der erweiterten Sicherheitskohorte zu differenzieren <p>Amendment 3 (19.12.2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von Studienteilnehmern mit unbehandelter CLL, bei denen eine 17p-Deletion vorlag, wenn keine vorherige Chemo- oder Immuntherapie erfolgte, die CLL Diagnosekriterien erfüllt waren und wenn $> 5 \times 10^9/l$ B-Lymphozyten im Blut vorhanden waren. • Änderung der Zeitvorgabe für die Anwendung von Krebstherapien oder Prüfpräparaten von innerhalb von fünf Halbwertszeiten zu innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis Venetoclax • Knochenmarkspunktion und -biopsie sollte durchgeführt werden, wenn ein Studienteilnehmer eine komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration sowohl durch klinische Kriterien als auch durch CT-Scan, erreichte. Ein Teil des Ausgangsknochenmarkspunktats konnte zum Design von Primern für die ASO-PCR-basierte MRD-Erhebung verwendet werden. • Aufnahme der statistischen Analyse von EFS, TTR und Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC, zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit von Venetoclax bei Studienteilnehmern mit refraktärer/rezidivierender oder unbehandelter CLL mit 17p-Deletion • Änderung des Zeitfensters der Studienprozedur zur Krankheitsbeurteilung auf 72 Stunden vor oder nach dem Besuch beginnend mit Tag eins der Woche acht <p>Amendment 4 (16.05.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Ausschlusskriteriums zur Medikation sieben Tage vor der ersten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studiendosis: Studienteilnehmer durften kein Warafin oder Cumarin oder Phenprocoumon eingenommen haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer mit unbehandelter CLL, die eine 17p-Deletion aufweisen werden in Deutschland nicht eingeschlossen.
4	Probanden / Patienten	<p>Voraussetzung für die Studienpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 18 Jahre • Diagnose der CLL • mit 17p-Deletion • Blut- oder Knochenmarkkrebs • rezidiert oder refraktär nach vorheriger Therapie oder unbehandelt • ECOG Score ≤ 2
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Hauptkohorte</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • freiwillige Unterzeichnung einer Einverständniserklärung • Patienten ≥ 18 Jahre • gesicherte Diagnose der CLL nach IWCLL Guideline • rezidierte/refraktäre CLL oder unbehandelte CLL • 17p-Deletion gemäß der Beurteilung des Zentrallabors • ECOG Score ≤ 2 • adäquate Knochenmarkfunktion (Neutrophilienanzahl $\geq 1000/\mu\text{l}$, Thrombozytenanzahl $\geq 40.000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $\geq 8,0 \text{ g/dl}$) • adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktionsleistung <ul style="list-style-type: none"> ○ aPPT und PT nicht $> 1,5$-fache des ULN ○ CrCl $\geq 50 \text{ ml/min}$ anhand der Cockcroft-Gault-Formel ○ AST und ALT $\leq 3,0$-fachen des ULN ○ Bilirubin $\leq 1,5$-fache des ULN ○ Patienten mit einem Gilbert-Syndrom ist es erlaubt, einen Bilirubin-Wert oberhalb des 3,0-fachen vorzuweisen, wenn dies mit dem untersuchenden Arzt und dem medizinischen Monitor geklärt wurde • obligatorische Verhütung der Frauen im gebärfähigem Alter und nicht sterilisierter Männer vor Beginn der Initialtherapie bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis (eine der folgenden Optionen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Verzicht ○ chirurgisch sterilisierte(r) Partner ○ Intrauterinpeessar (IUP) ○ doppelte Barrieremethode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ hormonelle Kontrazeptiva • Frauen, die nicht seit mind. zwei Jahren postmenopausal sind oder chirurgisch sterilisiert wurden, sind zu Schwangerschaftstest verpflichtet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Screening: Serumprobe, mind. 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienpräparats ○ vor der ersten Gabe des Präparats mit einer Urinprobe, die in Wo. 1 Tag 1 entnommen wurde, falls der Schwangerschaftstest durch die Serumprobe über 7 Tage zurückliegt • Einverständniserklärung der männlichen Patienten keine Samenspenden abzugeben ab der Initialtherapie bis 90 Tage nach Gabe der letzten Dosis <p>erweiterte Sicherheitskohorte</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • freiwillige Unterzeichnung einer Einverständniserklärung • Patienten ≥ 18 Jahre • gesicherte Diagnose der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) nach IWCLL Guideline • rezidierte/refraktäre CLL oder unbehandelte CLL <ul style="list-style-type: none"> ○ rezidiert oder refraktär, nachdem er zuvor mind. eine Therapielinie erhalten hat ○ unbehandelte CLL: keine vorangegangene Chemotherapie oder Immuntherapie; Patienten mit einer vorangegangenen notfallmäßigen, lokalen Strahlentherapie sind geeignet • 17p-Deletion gemäß der Beurteilung des Zentrallabors • ECOG Score ≤ 2 • adäquate Knochenmarkfunktion (Neutrophilienanzahl $\geq 1.000/\mu\text{l}$, Thrombozytenanzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dl) • adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktionsleistung <ul style="list-style-type: none"> ○ aPPT und PT nicht $> 1,5$-fache des ULN ○ CrCl ≥ 50 ml/Min anhand der Cockcroft-Gault-Formel ○ AST und ALT $\leq 3,0$-fachen des ULN ○ Bilirubin $\leq 1,5$-fache des ULN ○ Patienten mit einem Gilbert-Syndrom ist es erlaubt, einen Bilirubin-Wert oberhalb des 3,0-fachen vorzuweisen, wenn dies mit dem untersuchenden Arzt und dem medizinischen Monitor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">geklärt wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • obligatorische Verhütung der Frauen im gebärfähigem Alter und nicht sterilisierter Männer vor Beginn der Initialtherapie bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis (eine der folgenden Optionen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Verzicht ○ chirurgisch sterilisierte(r) Partner ○ Intrauterinpessar (IUP) ○ doppelte Barrieremethode ○ hormonelle Kontrazeptiva • Frauen, die nicht seit mind. 2 Jahren postmenopausal sind oder chirurgisch sterilisiert wurden, sind zu Schwangerschaftstest verpflichtet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Screening: Serumprobe, mind. 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienpräparats ○ vor der ersten Gabe des Präparats mit einer Urinprobe, die in W 1 Tag 1 entnommen wurde, falls der Schwangerschaftstest durch die Serumprobe über 7 Tage vergangen ist • Einverständniserklärung der männlichen Patienten keine Samenspenden abzugeben ab der Initialtherapie bis 90 Tage nach Gabe der letzten Dosis <p>Hauptkohorte</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten • die eine Richter-Transformation aufweisen • bei denen eine Prolymphozytenleukämie diagnostiziert wurde • mit einer aktiven, unkontrollierten Autoimmun-Zytopenie, einschließlich der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) und idiopathischen Thrombozytopenischen Purpura (ITP) • die Venetoclax bereits früher erhielten • mit einer HIV-Infektion • die innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Dosis biologische Wirkstoffe (z. B. monoklonale Antikörper) erhielten • die innerhalb von 14 Tagen eine Strahlentherapie erhielten oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten eine der folgenden Behandlungen vor der ersten Gabe des Studienpräparats erhalten oder es lag keine ausreichende Regeneration von UE oder toxischen Wirkungen vor: <ul style="list-style-type: none"> ○ antineoplastische Therapien, einschließlich Chemotherapie ○ in der Testphase befindliche Therapien, einschließlich zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoffe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • die innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis Arzneimittel mit Steroiden, CYP3A-Inhibitoren, potenziellen CYP3A-Induktoren, Warfarin oder antiretroviral Medikamente erhielten • die innerhalb 3 Tage vor der ersten Dosis Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten, Sternfrüchte oder Bitterorangen konsumierten • die Allergien gegenüber beidem, Xanthin-oxidasehemmer und Rasburikase, aufweisen • die NYHA-Status ≥ 2 haben • stillende oder schwangere Patientinnen • mit Erkrankungen (neurologisch, renal, psychiatrisch, endokrinologisch, kardiovaskulär, metabolisch, immunologisch, hepatisch), die sich nach Meinung des Arztes negativ auf die Studie auswirken könnten • mit unkontrollierbaren und/oder aktiven systemischen Infektionen (virale, bakterielle oder mykotische) • die innerhalb der letzten 2 Jahre eine aktive maligne Erkrankungen aufwiesen (außer CLL), abgesehen von: <ul style="list-style-type: none"> ○ ausreichend behandelten oberflächlichen Zervixkarzinomen ○ ausreichend behandelten Basalzellkarzinomen oder lokalisierten Plattenepithelkarzinomen der Haut ○ vorige maligne operativ-entfernte Erkrankung • die am Malabsorptionssyndrom oder einer anderen Erkrankung leiden, die eine enterale Gabe verhindert. <p>erweiterte Sicherheitskohorte</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten • bei denen die Richter-Transformation durch Biopsie bestätigt wurde • bei denen eine Prolymphozytenleukämie diagnostiziert wurde • mit einer aktiven, unkontrollierten Autoimmun-Zytopenie, einschließlich der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) und idiopathischen Thrombozytopenischen Purpura (ITP) • die Venetoclax bereits früher erhielten • mit einer HIV-Infektion • die innerhalb 30 Tage vor der ersten Dosis biologische Wirkstoffe (z. B. monoklonale Antikörper) erhielten • die innerhalb von 14 Tagen eine Strahlentherapie erhielten oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten eine der folgenden Behandlungen vor der ersten Gabe des Studienpräparats erhalten oder es lag keine ausreichende Regeneration von UE oder toxischen Wirkungen vor: <ul style="list-style-type: none"> ○ antineoplastische Therapien, einschließlich Chemotherapie ○ in der Testphase befindliche Therapien,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einschließlich zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoffe</p> <ul style="list-style-type: none"> • die innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis Arzneimittel mit Steroiden, CYP3A-Inhibitoren, potenziellen CYP3A-Induktoren, Warfarin oder antiretrovirale Medikamente erhielten • die innerhalb 3 Tage vor der ersten Dosis Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten, Sternfrüchte oder Sevilla Orangen, einschließlich von Marmelade, konsumierten. • die Allergien gegenüber beidem, Xanthin-oxidasehemmer und Rasburikase, aufweisen • die NYHA-Status ≥ 2 haben • stillende oder schwangere Patientinnen • mit unkontrollierbaren und/oder aktiven systemischen Infektionen (virale, bakterielle oder Pilzinfektionen), chronischer Hepatitis-B oder Hepatitis-C-Infektion, die einer Behandlung bedürfen oder mit einer febrilen Neutropenie • mit Erkrankungen (neurologisch, renal, psychiatrisch, endokrinologisch, kardiovaskulär, metabolisch, immunologisch, hepatisch), die sich nach Meinung des Arztes negativ auf die Studie auswirken könnten • die innerhalb der letzten 2 Jahre eine aktive maligne Erkrankungen aufwiesen (außer CLL), abgesehen von: <ul style="list-style-type: none"> ○ ausreichend behandelten oberflächlichen Zervixkarzinomen ○ ausreichend behandelten Basalzellkarzinomen oder lokalisierten Plattenepithelkarzinomen der Haut ○ vorige maligne operativ-entfernte Erkrankung • die am Malabsorptionssyndrom oder einer anderen Erkrankung leiden, die eine enterale Gabe verhindert.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	ca. 60 Prüfzentren weltweit (Australien, Deutschland, Frankreich, Kanada Polen, Vereinigtes Königreich)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Hauptkohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stationäre Aufnahme • Einleitungsphase: 20 mg Venetoclax Testdosis an Tag 1 Wo. 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ keine bedeutsamen Befunde: Tag 2 Wo. 1 Testdosis 50 mg Venetoclax, anschließend Tag 3 – 7 von Wo. 1 1 x täglich 50 mg Venetoclax ○ bedeutsame Befunde: Dosis von 20 mg für Wo. 1 fortsetzen; Wo. 2 50 mg täglich • bei Gabe von 50 mg über eine Wo. erfolgt, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit, eine Erhöhung der Dosierung nach den folgenden Schritten <ul style="list-style-type: none"> ○ 100 mg ○ 200 mg ○ 400 mg • Es ist möglich, weitere Einleitungsschritte bis zur Zieldosis von 400 mg einzuführen. • Bei Teilnehmern mit hohem Risiko für ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tumorlysesyndrom (TLS) ist es zulässig mit einer verringerten Anfangsdosis zu beginnen und/oder Modifikationen am Behandlungsschema im Zuge der Einleitungsphase vorzunehmen</p> <p>erweiterte Sicherheitskohorte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einmal täglich 20 mg • Bei Verträglichkeit wöchentliche Dosiserhöhung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50 mg ○ 100 mg ○ 200 mg ○ 400 mg • Bei Teilnehmern, die ein besonders hohes Risiko für TLS haben, können eine geringere Anfangsdosis und/oder Änderungen des Behandlungsschemas während der Einleitungsphase vorgenommen werden
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel (2 Jahre): Evaluierung der Wirksamkeit von Venetoclax bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie, die eine 17p-Deletion aufweisen, anhand ORR</p> <p>Sekundäre Ziele (52 Wo.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kompletten Remissionsrate (CRR) (bis zu zwei Jahre) • partielle Remissionsrate (PRR) (bis zu zwei Jahre) • Ansprechdauer (DOR) (bis zu zwei Jahre) • progressionsfreies Überleben (PFS) (bis zu fünf Jahre) • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) (bis zu fünf Jahre) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) • Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl (ALC) (bis zu fünf Jahre) • Gesamtüberleben (OS) (bis zu fünf Jahre) • Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten (bis zu zwei Jahre) • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Venetoclax bei Teilnehmern mit rezidivierender oder refraktärer CLL mit 17p-Deletion • Anzahl der Studienteilnehmer mit unerwünschten Ereignissen (bis zu fünf Jahre) • Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung, inklusive Vitalzeichen (von Tag -1 bis zu 5 Jahre); Körpertemperatur, Gewicht, Blutdruck, Puls • Veränderungen bei den Laboruntersuchungen (von Tag -1 bis zu fünf Jahre); Hämatologie, Urinanalyse, virale Serologie • Veränderungen bei den Herzfunktionsprüfungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(von Tag -1 bis zu zwei Jahre); EKG und multi-gated-acquisition-scan und/oder Echokardiogramm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmern mit unerwünschten Ereignissen (bis zu fünf Jahre) • Gesamtüberleben (OS) (bis zu zwei Jahre) • Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit (TTP), Tod oder Wechsel zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) (bis zu fünf Jahre) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (bis zu fünf Jahre) <p>Weitere Sekundäre Ziele :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) • minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) • Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums (MDASI) • Symptomskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 • Funktionsskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Mit einer Fallzahl von ca. 100 Patienten kann ein seltenes unerwünschtes Ereignis (Auftrittsrate von 2 %) mit 86 % Wahrscheinlichkeit mind. einmal beobachtet werden.</p> <p>Vorhandene CLL-Therapien zeigten eine Gesamtansprechrate zwischen 7 % und 77 %, wobei konventionelle Therapien im Bereich 7 % bis 35 % lagen. Eine neue Therapie mit ORR von 40 % wird als klinisch bedeutsam betrachtet.</p> <p>Die Power einer Effizienzanalyse bei einer Fallzahl von 70 Patienten liegt für das Widerlegen einer Nullhypothese (40 % ORR) gegenüber einer Alternativhypothese (60 % ORR) bei mind. 90 %. Bei 90 Patienten steigt die Power auf 96 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptkohorte: Sicherheitsdaten der ersten 21 Teilnehmer, die mindestens zwölf Wochen der Behandlung erhielten, wurden durch ein unabhängige Datenkontrollkomitee (IMDC) geprüft • IMDC empfahl die Fortsetzung der Studie • Geplante Zwischenanalyse, wenn ca. 20 Teilnehmer mindestens fünf Wochen der Dosissteigerung in der erweiterten Sicherheitskohorte erreicht haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorzeitiger Studienabbruch: <u>Abbruchregelungen für Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder Studienteilnehmer hat das Recht jederzeit aus der Studie auszutreten • Abbruch ist nach Meinung des Arztes im Sinne des Patienten • unzufrieden stellende Reaktion des Patienten (Fortschreiten der Erkrankung) • Patient benötigt eine Strahlentherapie, einen chirurgischen Eingriff aufgrund einer Krebserkrankung oder anti-neoplastische Mittel • Verstoß gegen das Studienprotokoll <p><u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • signifikantes Risiko für die Teilnehmer
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Ziel: Test der Nullhypothese (ORR = 40 %) mit Angabe eines Konfidenzintervalls (KI) basierend auf einer binominalen Verteilung (exakte Methode nach Clopper-Pearson) sekundäre Ziele: CRR, PRR und der prozentuale Anteil der Teilnehmer, die sich einer Stammzellentransplantation unterziehen wurden mit binominal verteiltem KI angegeben. DOR, PFS, EFS, TTP und OS wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. TTR und Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC wurden deskriptiv inklusive KI dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienpopulation</p> <p>Alle behandelten Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Venetoclax erhalten haben, sowohl in der Hauptkohorte als auch in der erweiterten Sicherheitskohorte. Dieses Set wird nur zur Sicherheitsanalyse herangezogen. <p>Alle behandelten Studienteilnehmer in der Hauptkohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Venetoclax in der Hauptkohorte erhalten haben. Dieses Set wird für die Sicherheits- und Wirksamkeitserhebung herangezogen. <p>Alle behandelten Patienten in der Hauptkohorte mit 17p-Deletion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Venetoclax in der Hauptkohorte erhalten haben und eine vom Zentrallabor bestätigte 17p-Deletion aufweisen. Dieses Analyseset dient ausschließlich der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes ORR. <p>Alle behandelten Patienten in der erweiterten Sicherheitskohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Venetoclax in der erweiterten Sicherheitskohorte erhalten haben. Dieses Analyseset wird für die Zusammenfassung der Studienteilnehmer, die in der erweiterten Sicherheitskohorte behandelt wurden, verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse - ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (< 65, ≥ 65 J.) • Abstammung (kaukasisch, andere) • Anzahl vorhergehender Anti-Krebs-Behandlungen (1, 2, 3, 4, ≥ 5) • LDH-Status (≤ 1-fach ULN, > 1-fach ULN) • Ausgangs ECOG Status (0, 1, 2 ≥ 3 Grad) • Fludarabin-refraktär (ja, nein) • IgVH Mutation (positiv, negativ) • TP53 Mutation (positiv, negativ) • Tumorlast anhand Lymphknotengröße (< 5 cm, ≥ 5 cm) • Gesamtlymphozytenanzahl (< 25 × 10⁹/l, ≥ 25 × 10⁹/l) • Gentest-Labor (17p) (Neogenomics, Histogenex, SA Pathology)
-	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	<p>Angaben bezogen auf Datenschnitt (DCO) der Analysen am 10.06.2016:</p> <p>a) nicht zutreffend, da nicht randomisiert, alle behandelten Patienten: n = 158</p> <p>Hauptkohorte: n = 107 erweiterte Sicherheitskohorte: n = 51</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	<p>b) alle behandelten Patienten: n = 158 Hauptkohorte: n = 107 erweiterte Sicherheitskohorte: n = 51</p> <p>c) n = 158 Hauptkohorte: n = 107 erweiterte Sicherheitskohorte: n = 51</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Angaben bezogen auf Datenschnitt (DCO) der Analysen am 10.06.2016:</p> <p>alle behandelten Patienten: Abbruch der Studie: n = 72</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression (n = 36) • fortschreitendes Richter Syndrom (n = 21) • progressions-verursachte UE (n = 21) • nicht progressions-verursachte UE (n = 14) • Widerruf der Einwilligung (n = 5) • andere Gründe (n = 7) • Wechsel zur Stammzelltransplantation (n = 1) • ärztliche Entscheidung (n = 1) <p>Hauptkohorte: Abbruch der Studie: n = 58</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression (n = 30) • progressions-verursachte UE (n = 18) • fortschreitendes Richter Syndrom (n = 16) • nicht progressions-verursachte UE (n = 11) • andere Gründe (n = 6) • Widerruf der Einwilligung (n = 3) • Wechsel zur Stammzelltransplantation (n = 1) • ärztliche Entscheidung (n = 1) <p>erweiterte Sicherheitskohorte: Abbruch der Studie: n = 14</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression (n = 6) • fortschreitendes Richter Syndrom (n = 5) • nicht progressions-verursachte UE (n = 3) • progressions-verursachte UE (n = 3) • Widerruf der Einwilligung (n = 2) • andere Gründe (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • erster Patient, erste Visite: 27.06.2013 • erster Patient, erste Dosis: 09.06.2013 • letzter Patient, letzte Visite: bisher nicht erschienen, voraussichtlich 05/2017 (zwei Jahre nach Aufnahme des letzten Patienten), DCO der Analysen 10.06.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AIHA: autoimmunhämolytische Anämie, ALC: absolute lymphocytic count, ALT: Alanin-Transaminaselevel, aPPT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, ASO-PCR: Allel-spezifische Oligonukleotid-Polymerase-Kettenreaktion, AST: Aspartat-Aminotransferase, ca.: circa, CLL: chronische lymphatische Leukämie, cm: Zentimeter, CR: complete remission,</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>CrCl: creatinin clearance, CT: Computertomographie, dl: Deziliter, DOR: duration of response, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EFS: event-free Survival; EKG: Elektrokardiogramm, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL-5-Dimensions, g: Gramm, HBV: Hepatitis B Virus, HCV: hepatitis C Virus, HIV: human immunodeficiency virus, IMDC: independent data monitoring committee, ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura, IUP: Intrauterinpressar, IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, KI: Konfidenzintervall, l: Liter, LDH: Laktat-Dehydrogenase, MDASI: M. D. Anderson Symptom Inventory, mg: Milligramm, min: Minute, mind.: mindestens, ml: Milliliter, mmol: Millimol, MRD: minimal residual disease, NYHA: New York Heart Association, ORR: overall response rate, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, PR: partial remission, PT: Prothrombinzeit, TLS: Tumorlysesyndrom, TTNT: time to next anti-CLL treatment, TTP: time to progression, UE: unerwünschte Ereignisse, ULN: upper limit of normal, Wo.: Woche(n), z. B.: zum Beispiel</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

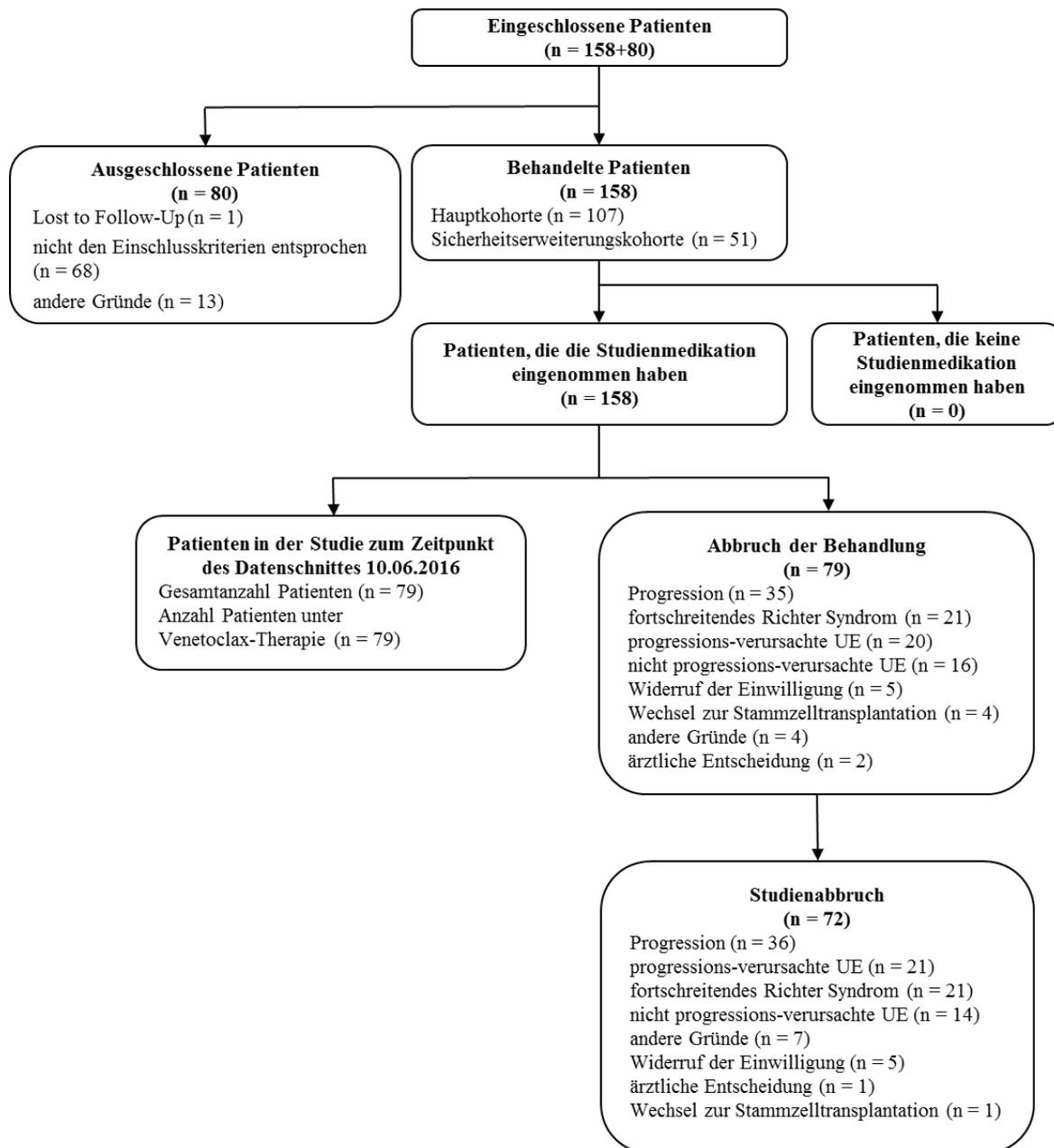


Abbildung 31: Patientenfluss der Studie M13-982

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-032

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel (zwei Jahre): Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Venetoclax bei Studienteilnehmern mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die nach einer Behandlung mit Inhibitoren des vom B-Zell-Rezeptor ausgehenden Signalwegs (BCRi, B-cell receptor signaling pathway inhibitor) ein Rezidiv aufwiesen oder nicht auf die Behandlung angesprochen haben. Die Wirksamkeit wurde anhand der Gesamtansprechrate (ORR) bemessen.</p> <p>Sekundäre Ziele (zwei bzw. fünf Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben (PFS) • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) • minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) • Gesamtüberleben (OS) • Ansprechdauer (DOR) • komplette Remissionsrate (CRR) • partielle Remissionsrate (PRR) • Symptomskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 • Funktionsskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 ○ EQ-5D
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: geplante Patientenzahl von insgesamt ca. 120, davon ca. 40 mit Ibrutinib vorbehandelte und ca. 20 mit Idelalisib vorbehandelte Patienten, sowie ca. 60 entweder mit Ibrutinib oder Idelalisib vorbehandelte Patienten.</p> <p>Randomisierungseinheit: keine Randomisierung</p> <p>Verblindung: offene Studie</p> <p>Studienhorizont: zwei bzw. fünf Jahre</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, einarmig, nach Vorbehandlung stratifiziert</p> <p>Phase: II</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z. B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien).</p> <p>Amendment 1 (16.05.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Umgangs mit auftretenden Toxizitäten gemäß aktueller Informationen • Überarbeitung des Dosierungsschemas sowie des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokolls gemäß aktueller Tumorlysesyndrom-(TLS)-Risikoklassifizierung der Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Ausschlusskriteriums einer aktiven und unkontrollierter Autoimmunzytopenie innerhalb von zwei Wochen vor Screening • Einschluss von Studienteilnehmern mit antiretroviraler Medikation möglich • Aktualisierung der zugelassenen Vor- und Begleittherapie für Studienteilnehmer mit kontrollierbarer aktiver Autoimmunzytopenie: eingeschränkte Behandlung mit Prednison oder -äquivalent mit einer Dosis von ≤ 20 mg pro Tag über einen Zeitraum von ≤ 14 Tagen • Aktualisierung der TLS-Prophylaxe und des Managements, um die aktuellste TLS-Risikoklassifikation und zusätzliche Leitlinien zu berücksichtigen <p>Amendment 2 (14.01.2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Vor- und Begleittherapie, zur Aufnahme von Nahrungsrestriktionen • Aktualisierung der Studienprozedur: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klärung zu Werten der Kreatin clearance, des Bicarbonats und CO₂ in klinischen Labortests ○ Aktualisierung der Anforderungen zur Erhebung der MRD ○ Aktualisierung des Knochenmarkspunktats- und biopsie zur Klärung, dass Scans für CR und CRi benötigt werden ○ Klärung der Zeit der Erfassung der Überlebenserhebung ○ Aktualisierung der Einschränkung zur Klärung der Neubewertung des TLS-Risikos von mittleres zu hohes Risiko • Klärung der Dosisanforderung für Studienteilnehmer mit niedrigem, mittlerem und hohem TLS-Risiko während der Anlaufperiode <p>Amendment 3 (22.05.2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Synopsis zur Klärung, dass Studienteilnehmer aus Arm A und B Scans zur Neueinschätzung des Stadiums in Woche acht, Woche 24 und danach alle zwölf Wochen für einen Zeitraum von einem Jahr haben sowie beim finalem Besuch • Aktualisierung der Synopsis zur Aufnahme von CT/MRI-Anforderungen für Studienteilnehmer der Erweiterungskohorte, durchzuführen in Woche zwölf, Woche 36 und beim finalem Besuch • Aktualisierung der Synopsis zur Klärung, dass die Krankheitserhebung für das Ansprechen beim Screening, in Woche fünf Tag eins (oder Tag eins der Einleitung einer Dosis von 400 mg Venetoclax) und darüber hinaus erfolgen soll

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Synopsis zur Aufnahme, dass Studienteilnehmer der Erweiterungskohorte mit erhöhter Tumorlast (bulky disease), die bei der Krankheitserhebung bis in Woche zwölf nicht angesprochen haben, die Venetoclax Dosis auf 600 mg erhöhen dürfen • Aktualisierung der Synopsis zur Aufnahme, dass das Independent Review Committee (IRC) Krankheitsprogression und Ansprechen beurteilen wird • Aktualisierung der Synopsis zur Aufnahme, dass die Studienteilnehmer der Erweiterungskohorte nur den EORTC QLQ-C30 Fragebogen abschließen werden • Hochrisikostudienteilnehmer der Erweiterungskohorte wurde es erlaubt in der Einführungsperiode die Dosis auf 400 mg bis Woche drei Tag eins zu erhöhen
4	Probanden / Patienten	<p>Voraussetzung für die Studienpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 18 Jahre • Diagnose der CLL • rezidiert oder refraktär nach vorheriger Therapie • ECOG Score ≤ 2
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 18 Jahre • freiwillige Unterzeichnung einer Einverständniserklärung • gesicherte Diagnose der CLL nach IWCLL-Guideline • rezidierte/refraktäre CLL oder unbehandelte CLL • refraktäre bzw. rezidierte Erkrankung erfüllt (nach einer Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib) eine der Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Versagen der Therapie mit einem der Arzneimittel ○ Fortschreiten während/oder nach Behandlungsende (unter einem der Arzneimittel) • ECOG Score ≤ 2 • zum Screening: adäquate Knochenmarkfunktion (Neutrophilenanzahl $\geq 1.000/\mu\text{l}$, Thrombozytenanzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dl) • adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktionsleistung <ul style="list-style-type: none"> ○ aPPT und PT nicht $> 1,5$-fache des ULN ○ CrCl ≥ 50 ml/min anhand der Cockcroft-Gault-Formel ○ AST und ALT $\leq 1,5$-fache des ULN ○ Bilirubin $\leq 1,5$-fache des ULN ○ Patienten mit einem Gilbert-Syndrom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ist es erlaubt, einen Bilirubin-Wert oberhalb des 1,5-fachen vorzuweisen, wenn dies mit dem untersuchenden Arzt und dem medizinischen Monitor geklärt wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • für Patienten mit einem hohen Risiko ist zu Beginn eine vorherige Genehmigung des medizinischen Monitors von AbbVie notwendig • obligatorische Verhütung von Frauen im gebärfähigen Alter und nicht sterilisierter Männer vor Beginn der Initialtherapie bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis (eine der folgenden Optionen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Verzicht ○ chirurgisch sterilisierte(r) Partner ○ Intrauterinpessar (IUP) ○ doppelte Barrieremethode ○ hormonelle Kontrazeptiva <p>Ausschlusskriterien: Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die zuvor Venetoclax erhielten. • die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten (innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn). • die eine Richter-Transformation aufweisen. • mit einer aktiven, unkontrollierten Autoimmunzytopenie, einschließlich der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) und idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP). • mit einer HIV-Infektion. • mit einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV), die einer Behandlung bedarf. • die innerhalb von 30 Tagen eine der folgenden Therapien (außer BCRi) erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> ○ antineoplastische Therapie, inklusive Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie ○ Therapien, die sich in der Testphase befinden, inklusive zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoffe (außer Ibrutinib und Idelalisib). • die innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis Arzneimittel mit Steroiden (mit anti-neoplastischer Wirkung) oder CYP3A-Inhibitoren erhielten. • die innerhalb drei Tagen vor der ersten Dosis: <ul style="list-style-type: none"> ○ einen BCRi (Ibrutinib oder Idelalisib), ○ Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten, ○ Sternfrüchte, ○ Bitterorangen, einschließlich von Marmelade, konsumierten. • die Allergien oder Kontraindikationen gegenüber Xanthinoxidase-Inhibitoren und Rasburikase aufweisen. • die NYHA-Status ≥ 2 haben. • die Anzeichen für eine/mehrere anderweitige klinisch signifikante unkontrollierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankungen, wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ systemische Infektionen (viral, bakteriell, mykotisch) oder ○ febrile Neutropenie aufwiesen. • stillende oder schwangere Patientinnen. • mit Erkrankungen (neurologisch, renal, pulmonal, psychiatrisch, endokrinologisch, kardiovaskulär, metabolisch, immunologisch, hepatisch), die sich nach Meinung des Arztes negativ auf die Studie auswirken könnten. • die eine aktive maligne Erkrankung (außer CLL) innerhalb der letzten zwei Jahre aufwiesen, abgesehen von: <ul style="list-style-type: none"> ○ einem entsprechend behandelten oberflächlichen Zervixkarzinom, ○ einem angemessen behandelten Basalzellkarzinoms bzw. lokalisierten Plattenepithelkarzinom der Haut, ○ einer vorherigen malignen Erkrankung, die räumlich eingegrenzt und in kurativer Absicht operativ entfernt wurde. • die am Malabsorptionssyndrom oder einer anderen Erkrankung leiden, die eine enterale Gabe verhindert. • die eine Toxizität aufgrund einer vorherigen Krebstherapie aufweisen (mind. Grad 2 klinisch signifikanter nicht hämatologischer Toxizität, außer Alopezie)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	13 Prüfzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Hauptkohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einmal täglich Venetoclax • Anfangsdosis 20 mg • bei Verträglichkeit erfolgte eine wöchentliche Erhöhung der Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50 mg ○ 100 mg ○ 200 mg ○ 400 mg • voraussichtliche Dauer der Behandlung: ca. 1 Jahr <p>Erweiterungskohorte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer mit erhöhter Tumorlast, die bis Woche 12 nicht auf die Studienmedikation angesprochen haben, können eine höhere Dosis von 600 mg erhalten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel (zwei Jahre): Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Venetoclax bei Studienteilnehmern mit CLL, die nach einer Behandlung mit BCRi ein Rezidiv auswiesen oder nicht auf die Behandlung angesprochen haben, anhand ORR</p> <p>Sekundäre Ziele (zwei bzw. fünf Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben (PFS) (zwei Jahre) • Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP) (fünf Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Ansprechen (zwei Jahre) • negative minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) (zwei Jahre) • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) (zwei Jahre) • Gesamtüberleben (OS) (fünf Jahre) • Dauer des Ansprechens (DOR) • komplette Remissionsrate (CRR) • partielle Remissionsrate (PRR)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Mit einer Fallzahl von 20 Patienten wird sichergestellt, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die beobachtete Rate innerhalb eines 23 %-Intervalls zur wahren Rate liegt.</p> <p>Mit einer Fallzahl von 40 Teilnehmern wird sichergestellt, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die beobachtete Rate innerhalb eines 17 %-Intervalls zur wahren Rate liegt.</p> <p>Mit einer Fallzahl von 60 Teilnehmern wird sichergestellt, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die beobachtete Rate innerhalb eines 14 %-Intervalls zur wahren Rate liegt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Vorzeitiger Studienabbruch: <u>Abbruchregelungen für Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch ist nach Meinung des Prüfarztes im Sinne des Patienten • unzufrieden stellende Reaktion des Patienten (Fortschreiten der Erkrankung) • Patient benötigt eine Strahlentherapie, einen chirurgischen Eingriff aufgrund einer Krebserkrankung oder antineoplastische Mittel • Verstoß gegen das Studienprotokoll <p><u>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtige Gründe (u. a. aufgrund der Sicherheit)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Analysen werden anhand eines zweiseitigen Hypothesentests ($\alpha = 0,05$) durchgeführt.</p> <p>Primäres Ziel: ORR wird anhand der IWCLL NCI-CWG Kriterien bestimmt. Hierbei wird auf Grundlage der Binomialverteilung ein 95 %-Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR, TTP, PFS, OS werden anhand der Kaplan-Meier-Methodik analysiert. Hierbei werden die Mediane und die 95 %-Konfidenzintervalle bestimmt. • Für MRD-Raten wird auf Grundlage der Binomialverteilung ein 95 %-Konfidenzintervall bestimmt. • TTNT wird ebenfalls anhand der Kaplan-Meier-Methodik analysiert. Hierbei wird auf Grundlage der Binomialverteilung ein 95 %-Konfidenzintervall bestimmt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Angaben bezogen auf Datenschnitt (DCO) der Analysen am 10.06.2016:</p> <p>a) nicht zutreffend, da nicht randomisiert, alle behandelten Patienten: n = 64 Ibrutinib vorbehandelt: n = 43 Idelalisib vorbehandelt: n = 21 Erweiterungskohorte: n = 0</p> <p>b) alle behandelten Patienten: n = 64 Ibrutinib vorbehandelt: n = 43 Idelalisib vorbehandelt: n = 21 Erweiterungskohorte: n = 0</p> <p>c) alle behandelten Patienten: n = 64 Ibrutinib vorbehandelt: n = 43 Idelalisib vorbehandelt: n = 21 Erweiterungskohorte: n = 0</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Angaben bezogen auf DCO der Analysen am 10.06.2016:</p> <p>Abbruch der Studie: n = 20</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: n = 11 • andere Gründe: n = 4 • unerwünschte Ereignisse (UE), bedingt durch Progression: n = 3 • Wechsel zur Stammzelltransplantation: n = 3 • UE, nicht bedingt durch Progression: n = 2 • fortschreitendes Richter-Syndrom: n = 2 • Widerruf der Einwilligung: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • erster Patient: 10.09.2014 • letzter Patient: bisher nicht erschienen, DCO der Analysen 10.06.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AIHA: autoimmunhämolytische Anämie, ALT: Alanin-Transaminaselevel, aPPT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, AST: Aspartat-Aminotransferase, BCRI: B-Cell receptor pathway inhibitor, ca.: circa, CLL: chronische lymphatische Leukämie, CR: complete remission, CrCl: creatinine clearance, CRi: complete remission with incomplete marrow recovery, CRR: complete remission rate, DCO: data cut-off, dl: Deziliter, DOR: duration of overall response, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ: EuroQol, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, HIV: human immunodeficiency virus, IRC: independent review committee, ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura, IUP: Intrauterinpeessar, IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, mg: Milligramm, min: Minute, ml: Milliliter, mm: Millimeter, mmol: Millimol, MRD: minimal residual disease, NCI-WG: National Cancer Institute – Working Group, NYHA: New York Heart Association, ORR: overall response rate, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, PR: partial remission, PRR: partial remission rate, PT: Prothrombinzeit, QLQ: quality of life questionnaire, SAP: statistical analysis plan, TLS: Tumorlysesyndrom, TTR: time to first response, TTNT: time to next anti-CLL treatment, TTP: time to progression, UE: unerwünschte Ereignisse, ULN: upper limit of normal, z. B.: zum Beispiel</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

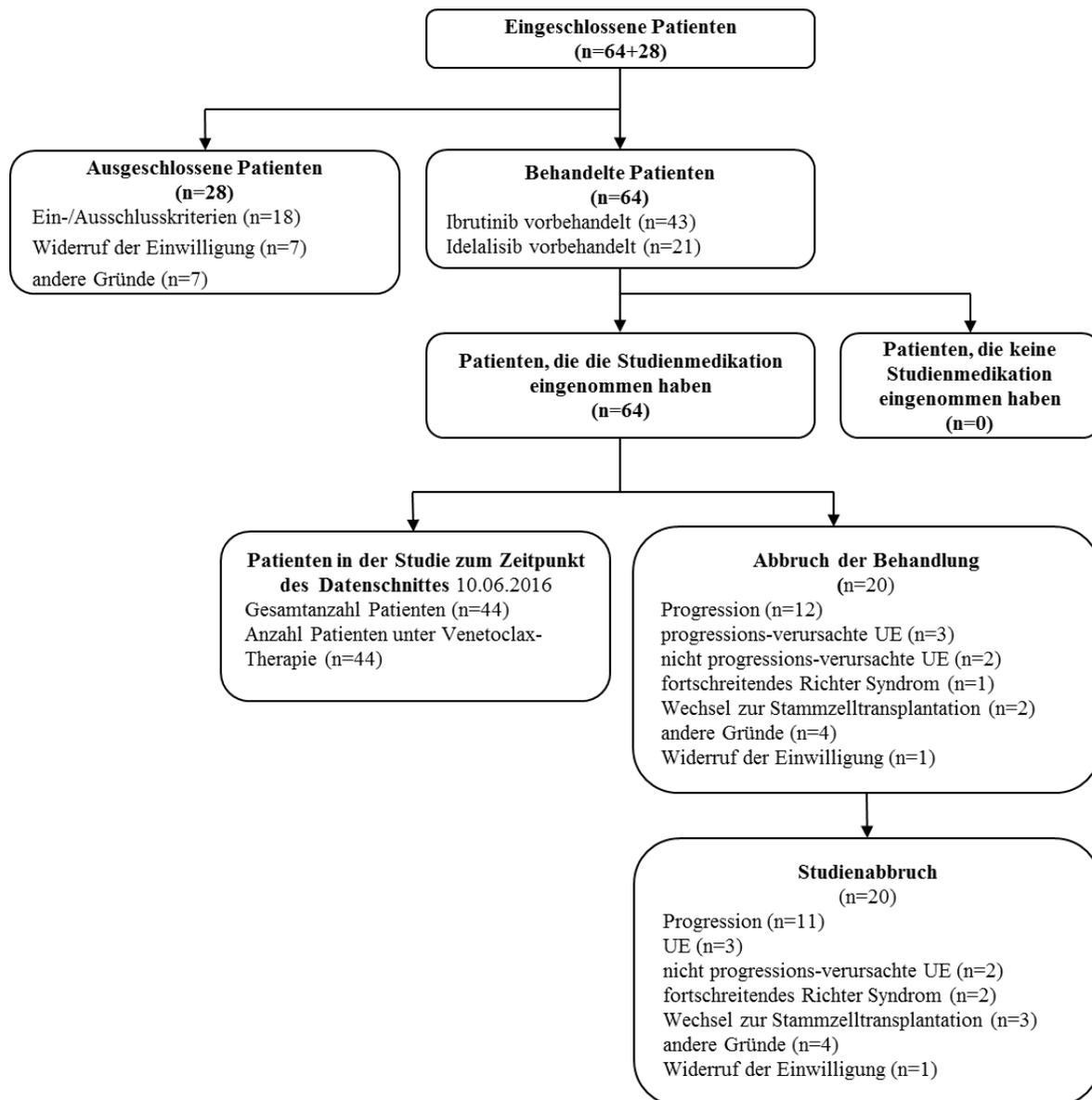


Abbildung 32: Patientenfluss der Studie M14-032

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C, D, E ...) 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 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M13-982

Studie: M13-982

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (5)	A
Studienbericht (7)	B
Statistischer Analyseplan (66)	C
Studienregistereinträge (69-72)	D

Publikation (68)	E
------------------	---

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan

B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan

C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan

D: Study Record Detail, Full Title oder Main

E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan

B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan

C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan

D: Study Record Detail, Full Title oder Main

E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtansprechrage

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ansprechdauer

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: komplette Remissionsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: partielle Remissionsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: minimale Resterkrankungsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ereignisfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zu 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenzahl

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Visuelle Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Skalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30 und –CLL16)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
 B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
 C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main
 E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
 E: Methods – Statistical analysis

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E

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

A, B, C, D, E

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Skalen des European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-5L)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
D: Study Record Detail, Full Title oder Main
E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
E: Methods – Statistical analysis

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

A, B, C, D, E

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

A, B, C, D, E

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.5 Blinding
B: Abschnitt 9.4.6 Blinding
C: Abschnitt 4.2 Study Design and Plan
D: Study Record Detail, Full Title oder Main
E: Methods – Study design and participants

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige und offene Interventionsstudie.

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen
E: Methods – Statistical analysis

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

A, B, C, D, E

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

A, B, C, D, E

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

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M14-032

Studie: M14-032**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (6)	A
Studienbericht (9, 10)	B
Statistischer Analyseplan (67)	C
Studienregistereinträge (73, 74)	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan

B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan

C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures

D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

1.

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtansprechrage

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ansprechdauer

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of

Sample Size

C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations

D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: komplette Remissionsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan

B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan

C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures

D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size

B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size

C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations

D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: partielle Remissionsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: minimale Resterkrankungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Visuelle Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
 D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
 B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
 C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
 D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Skalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30 und –CLL16)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Skalen des European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-5L)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Abschnitt 5.1 Overall Study Design and Plan
B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
C: Abschnitt 4.0 Study Objectives, Design and Procedures
D: Study Record Detail, Full Title oder Main

Begründung: Es handelt sich um offene einarmige stratifizierte Interventionsstudie.

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

A: Abschnitt 8 Statistical Methods and Determination of Sample Size
B: Abschnitt 9.7 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size
C: Abschnitt 5.0 Analysis Populations
D: keine abweichenden Angaben in den Studienregistereinträgen

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

A, B, C, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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 (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
