

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Venetoclax (Venclyxto<sup>®</sup>)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.04.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Venetoclax .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
ADCC	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
ADCP	antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (antigen-dependent cellular phagocytosis)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAK	B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer (BCL-2-antagonist/killer)
BAX	B-Zell-Lymphom-2-assoziiertes Protein X (BCL-2-associated x protein)
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor)
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor)
BH3	BCL-2-Homologie-Domäne 3 (BCL-2 homology domain 3)
BIM	BCL-2-interacting mediator of cell death
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20) (cluster of differentiation 20)
CD5	CD5-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 5) (cluster of differentiation 5)
CDC	komplementsystemabhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity)
Clb-Obi	Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab
CLL	chronische lymphatische Leukämie
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EC50	mittlere effektive Konzentration (half maximal effective concentration)
EU	Europäische Union

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Fc	fragment-crystallisable
FcR	Fc-Rezeptor (fragment-crystallisable receptor)
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration (half maximal inhibitory concentration)
<i>IGHV</i>	variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls (immunoglobulin heavy chain variable region)
mg	Milligramm
NK-Zelle	natürliche Killerzelle
nM	nanomolar
ORR	Gesamtansprechrage (overall response rate)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
pM	picomolar
PZN	Pharmazentralnummer
<i>TP53</i>	Gen des Tumorsuppressorproteins 53
TP53	Tumorsuppressorprotein 53

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Venetoclax
<b>Handelsname:</b>	Venclyxto®
<b>ATC-Code:</b>	L01XX52
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12448757	EU/1/16/1138/002	10 mg	14 Filmtabletten
12448786	EU/1/16/1138/004	50 mg	7 Filmtabletten
12448792	EU/1/16/1138/005	100 mg	7 Filmtabletten
12448800	EU/1/16/1138/006	100 mg	14 Filmtabletten
12448817	EU/1/16/1138/007	100 mg	112 Filmtabletten
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Venetoclax (Venclxyto) in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1). Die Kombinationstherapie besteht somit aus zwei zielgerichteten Wirkstoffen: dem bisher einzigen zugelassenen Inhibitor des BCL-2-Proteins (B-cell lymphoma 2 protein) Venetoclax und dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, die in der Kombination zeitlich begrenzt und frei von Chemotherapeutika verabreicht werden.

Zudem besteht für Venetoclax eine Zulassung als Monotherapie seit Dezember 2016 sowie in Kombination mit Rituximab seit Oktober 2018 in anderen Gruppen von CLL-Patienten (1). Aufgrund des hier betrachteten Anwendungsgebiets beschränken sich die nachfolgenden Beschreibungen des Apoptose-Signalweges und der Wirkmechanismen auf Venetoclax und Obinutuzumab.

#### Apoptose-Signalwege

Die CLL gehört zu den indolenten lymphoproliferativen Erkrankungen. Sie ist gekennzeichnet durch eine klonale Proliferation und Zunahme von reif wirkenden, jedoch funktionsgestörten, typischerweise CD5-Antigen (cluster of differentiation 5)-positiven B-Zellen in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und der Milz (2). Eine Reihe spezifischer genetischer Mutationen sowie chromosomaler Aberrationen trägt zur leukämischen Transformation bei, obwohl die genaue Ätiologie noch nicht komplett entschlüsselt ist (2, 3). Es konnte aber in 95 % aller Fälle eine Überexpression des antiapoptotischen BCL-2 festgestellt werden (4-6). Die Proteine der BCL-2-Familie sind wichtige Regulatoren des intrinsischen Apoptoseweges. Der „programmierte Zelltod“ (Apoptose) besteht aus einem extrinsischen und einem intrinsischen Signalweg. Beim extrinsischen Signalweg löst eine Liganden-Rezeptor-Interaktion die Apoptose aus. Beim intrinsischen Signalweg kommt es z. B. durch Schäden an der Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) oder durch Zellzyklusarrest zur vermehrten Expression des Gens des Tumorsuppressorproteins 53 (TP53). Die vermehrte



*TP53*-Expression stellt ein wichtiges Apoptosesignal dar, welches wiederum die Synthese proapoptotischer Proteine der BCL-2-Familie induziert. Verschiebt sich das Gleichgewicht innerhalb der Zelle hin zu proapoptotischen Proteinen, kann die Apoptose eingeleitet werden (7). Wenn in Tumorzellen aufgrund der Überproduktion des antiapoptotischen BCL-2 das Gleichgewicht zwischen pro- und antiapoptotischen Proteinen gestört ist, kann das Signal zur Apoptose nicht adäquat umgesetzt werden. Die Tumorzellen können also nicht, wie eigentlich vorgesehen, durch Apoptose kontrolliert absterben, sondern überleben und verbleiben im Organismus (8). Therapeutische Ansätze zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit stellen somit ein wichtiges Therapieprinzip in der CLL dar.

### **Wirkmechanismus von Venetoclax**

Venetoclax ist ein hochspezifischer Inhibitor von BCL-2, der die Apoptosefähigkeit maligner Zellen wiederherstellt (1). Die BCL-2-Familie besteht aus drei verschiedenen Untergruppen:

- antiapoptotische Proteine, u. a. das namensgebende BCL-2,
- proapoptotische Effektorproteine wie das B-Zell-Lymphom-2-assoziierte Protein X (BCL-2-associated x protein, BAX) und B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer (BCL-2-antagonist/killer, BAK) und
- proapoptotische Regulatorproteine (BCL-2-Homologie-Domäne-3-only-Proteine (BCL-2 homology domain 3, BH3)) (9).

Bei vielen Tumorarten ist die Expression von antiapoptotischem BCL-2 stark erhöht, sodass die Apoptosefähigkeit der Tumorzellen eingeschränkt ist und therapeutische Ansätze in der Krebstherapie zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit erforderlich sind.

Um mit hoher Affinität BCL-2 binden und inhibieren zu können, wurde die chemische Struktur von Venetoclax analog zu nativen proapoptotischen Faktoren modelliert. So bindet Venetoclax auf Basis präklinischer Studien mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (half maximal inhibitory concentration,  $IC_{50}$ ) von nur 10 pM (picomolar) an BCL-2 und induziert *in vitro* Apoptose in isolierten CLL-Zellen bereits mit einer durchschnittlichen mittleren effektiven Konzentration (half maximal effective concentration,  $EC_{50}$ ) von 3 nM (nanomolar) (9). Außerdem konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Venetoclax in BCL-2-abhängigen humanen Tumorzelllinien die Apoptose induziert, was in einer Freisetzung von Cytochrom-C aus den Mitochondrien, Aktivierung der Caspasen und Freisetzung von Phosphatidylserin resultiert (9).

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass durch die Bindung von Venetoclax an BCL-2 BCL-2-gebundene proapoptotische Regulatorproteine freigesetzt werden, die die Apoptose initiieren, was in einem Absterben der Tumorzelle und damit in einer Antitumoraktivität resultiert (Abbildung 1).

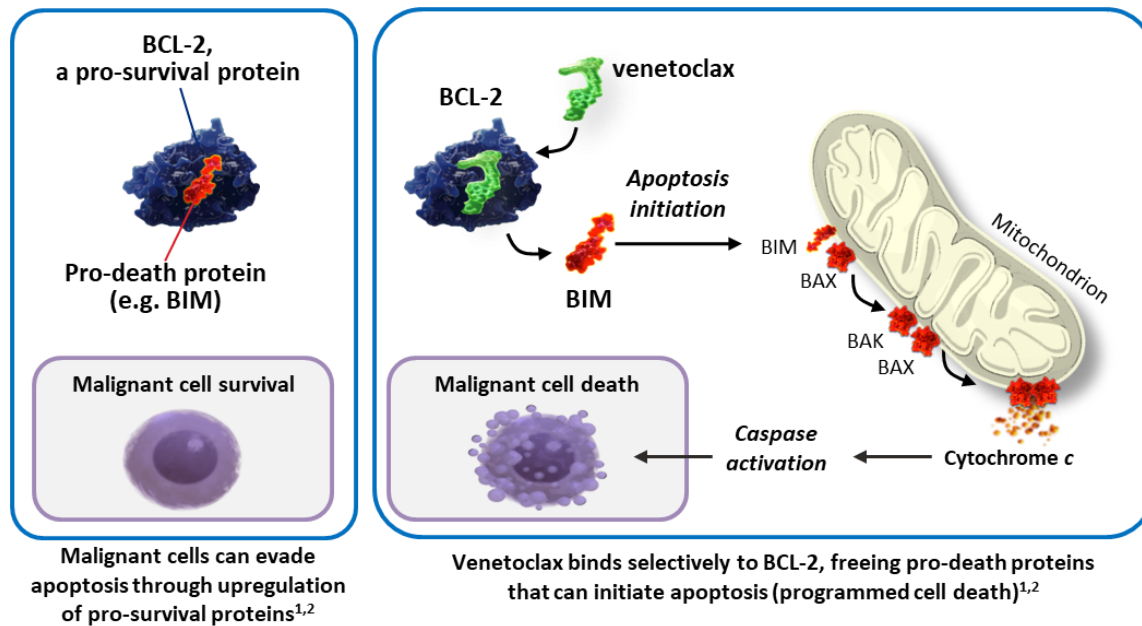


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Venetoclax

BAK: B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer; BAX: B-Zell-Lymphom-2-assoziiertes Protein X; BCL-2: B-Zell-Lymphom-2-Protein; BIM: BCL-2-interacting mediator of cell death

Quelle: modifiziert nach (10)

Basierend auf (6, 8, 9, 11-13)

### **TP53-Mutationen und 17p-Deletion**

Zytogenetische Aberrationen, die die Apoptosefähigkeit der Zelle beeinträchtigen, wie eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion bzw. del(17p)) oder TP53-Mutationen, sowie die Eignung für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalweges (B-cell receptor pathway inhibitor, BCRi) bzw. ein fehlendes Ansprechen darauf beeinflussen die Prognose von Anti-CLL-Behandlungen. 8 % bis 12 % aller CLL-Patienten in der Erstlinien-Therapie weisen eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation auf, was mit einer Verminderung der Aktivität von TP53 einhergeht (14, 15). Eine 17p-Deletion ist mit höheren Rezidivraten (16), einer Resistenz gegenüber den meisten Standard-Chemotherapien (17), einer schnelleren Krankheitsprogression und einer verringerten Überlebenszeit assoziiert (2, 16, 18-21). Venetoclax wirkt als BH3-Mimetikum zentral in der Apoptosekaskade am Mitochondrium (22). Da das Wirkprinzip somit nicht von einer Beteiligung des TP53-Signalweges abhängt, wird auch bei CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutationen aufweisen, eine gleichbleibende Wirksamkeit von Venetoclax erwartet (22, 23).

### **IGHV-Mutationsstatus**

Jede B-Zelle besitzt einen unterschiedlichen B-Zell-Rezeptor (BCR), der durch variierende Kombinationen aus V-, D- und J-Segmenten für die schwere Kette und aus V- und J-Segmenten für die leichte Kette entsteht. Zudem wird das BCR-Repertoire durch somatische Hypermutationen erhöht (24). CLL-Zellen mit Mutationen in den Genen für die variablen Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls (immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV) können von solchen mit unmutierten IGHV-Genen unterschieden

werden, wobei ein mutierter *IGHV*-Status gewöhnlich definiert wird als < 98 % Sequenzhomologie zum Keimbahngen (25). Dadurch kann die CLL in zwei verschiedene Unterformen mit verschiedenen biologischen und klinischen Eigenschaften unterteilt werden (24, 26).

Die Inzidenz von unmutierten *IGHV*-Genen bei den nicht vorbehandelten, therapiebedürftigen CLL-Patienten liegt bei ca. 62% (Mittelwert der Angaben in den zitierten Publikationen) (24, 27-29). Mehrere Studien zeigten eindeutig, dass ein unmutiertes *IGHV*-Gen mit einer aggressiveren Form der CLL assoziiert ist (30, 31). Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen hatten unabhängig vom Stadium der Erkrankung eine deutlich bösartigere Erkrankung und kürzere Überlebenszeit als Patienten mit somatischen Mutationen (26, 30). Zudem erhöhte sich bei Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen die Wahrscheinlichkeit für eine atypische Morphologie, ein fortgeschrittenes Stadium und eine progressive Erkrankung (30, 32).

Der *IGHV*-Mutationsstatus sowie genomische Aberrationen stellen zwei wichtige prognostische Faktoren in der CLL dar. Die Inzidenz von genomischen Aberrationen korreliert nicht mit dem *IGHV*-Mutationsstatus (mutiertes *IGHV*-Gen: 80 %, unmutiertes *IGHV*-Gen: 84 %) (33). Dennoch gibt es einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von bestimmten Aberrationen: Die Hochrisiko-Aberrationen del(17p) (unmutiertes *IGHV*-Gen: 10 %, mutiertes *IGHV*-Gen: 3 %) und del(11q) (unmutiertes *IGHV*-Gen: 27 %, mutiertes *IGHV*-Gen: 4 %) sind beide in der Population mit unmutiertem *IGHV*-Gen häufiger zu beobachten. Prognostisch günstigere Aberrationen wie eine Deletion von 13q waren in der Population mit mutiertem *IGHV*-Gen häufiger zu beobachten (33, 34).

Patienten mit unmutierten *IGHV*-Genen zeigen ein schlechteres Ansprechen auf CIT als Patienten mit mutierten *IGHV*-Genen (26, 32, 35, 36). Somit wird der *IGHV*-Mutationsstatus zum Entscheidungsträger für oder gegen eine CIT bei der CLL-Erstlinientherapie. Jedoch ist die Pathogenese des *IGHV*-Mutationsstatus und des reduzierten Ansprechens von Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen auf eine CIT noch nicht vollumfänglich verstanden. Auf Basis klinischer Daten der randomisierten, kontrollierten Studie CLL14 ist Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten im Gegensatz zur Kombination Chlorambucil mit Obinutuzumab (Clb-Obi) aber ungeachtet des *IGHV*-Mutationsstatus wirksam (37, 38). Somit zeigen diese Ergebnisse, dass das Wirkprinzip von Venetoclax nicht vom *IGHV*-Mutationsstatus abhängt und auch bei CLL-Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen eine gleichbleibende Wirksamkeit von Venetoclax zu erwarten ist.

### **Wirkmechanismus von Obinutuzumab**

CD20 (cluster of differentiation 20) ist ein Protein auf der Zelloberfläche, das auf gereiften B-Zellen und den meisten malignen B-Zellen, nicht aber auf Stamm- oder Plasmazellen exprimiert wird. Da CD20 von den meisten B-Zell-Tumoren exprimiert und nach der Bindung eines Antikörpers nicht internalisiert oder von der Plasmamembran entfernt wird, ist es eine Zielstruktur für in der Krebstherapie eingesetzte monoklonale Antikörper wie Obinutuzumab oder Rituximab. Der an der Zelloberfläche gebundene Antikörper ermöglicht die Vermittlung des Zelltods durch die komplementsystemabhängige Zytotoxizität (complement-dependent

cytotoxicity, CDC) und durch die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), kann aber auch direkt den Zelltod der Zielzelle (apoptotisch und nicht apoptotisch) auslösen (39). Darüber hinaus konnte eine Sensibilisierung gegenüber zytotoxischen Wirkstoffen festgestellt werden (39, 40).

Es existieren zwei Typen von Anti-CD20-Antikörpern: „Typ-I“ und „Typ-II“. Zwar binden beide Typen bivalent an CD20, jedoch formen sie unterschiedliche Komplexe mit CD20. Die verschiedenen Epitope bedingen, dass die B-Zell-Oberfläche doppelt so viele Typ-I-Antikörper wie Typ-II-Antikörper binden kann (41-43).

Typ-I-Antikörper stabilisieren CD20 auf speziellen Membranstrukturen der Zelloberfläche (Lipid Rafts). Lipid Rafts sind cholesterin- und sphingolipidreiche Membranmikrodomänen, die als Plattform für Signaltransduktion und Signaleffektoren dienen (44). Die Lokalisierung von CD20 zu den Lipid Rafts durch Typ-I-Antikörper führt zu einer stärkeren Bindung von Komplementfaktoren und bewirkt so eine starke CDC. Dagegen löst diese Bindung nur in seltenen Fällen einen direkten Zelltod aus. Im Gegensatz dazu stabilisieren Typ-II-Antikörper CD20 nicht in Lipid Rafts. Als Konsequenz ist eine Komplementbindung vermindert, wodurch eine geringere CDC induziert wird. Typ-II Antikörper lösen dagegen mehr ADCC und direkten Zelltod aus (39, 41). Rituximab ist ein Typ-I-Antikörper (45), während der im betrachteten Anwendungsgebiet mit Venetoclax kombinierte Antikörper Obinutuzumab ein Typ-II-Antikörper ist (42).

Obinutuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler, glykomodifizierter Typ-II-Antikörper, der gegen die extrazelluläre Schleife des CD20 gerichtet ist (42). Er wurde speziell dafür konzipiert, bekannte Mechanismen der Resistenzentwicklung gegenüber Rituximab zu umgehen (46). Durch eine optimierte Glykosylierung der Fc-Region bindet Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab besser an FcR auf Immuneffektorzellen, z. B. natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Makrophagen, Neutrophile und Monozyten. Dies geht mit einer gesteigerten ADCC (100-mal höher als bei Rituximab) und antikörperabhängigen zellulären Phagozytose (antigen-dependent cellular phagocytosis, ADCP) sowie einer höheren B-Zell-Eliminierungsrate einher (42, 43, 47).

Obinutuzumab besitzt außerdem eine modifizierte Gelenkregion, die im Vergleich zu Rituximab zu einer überlegenen Antigenbindung und einer gesteigerten Fähigkeit zur Induktion eines direkten Zelltodes führt, gleichzeitig dagegen die CDC-Fähigkeit herabsetzt (43, 48). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der durch Obinutuzumab induzierte direkte Zelltod nicht über den klassischen intrinsischen oder extrinsischen Apoptoseweg verläuft, sondern über Aktin-Umlagerungen, Lysosomenbrüche und die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies, weswegen der durch Obinutuzumab ausgelöste direkte Zelltod auch als „nicht apoptotischer programmierter Zelltod“ bezeichnet wird (43, 49). Daher ist es plausibel anzunehmen, dass die Wirksamkeit von Obinutuzumab durch die typischen apoptoseabhängigen Resistenzmechanismen, wie sie etwa bei Rituximab auftreten, nicht beeinträchtigt wird (43).

Die in den präklinischen Daten beobachtete Effektivität von Obinutuzumab spiegelt sich in den Ergebnissen klinischer Studien wider. In einer Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten älteren

Patienten mit CLL und Komorbiditäten zeigte Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil gegenüber Rituximab und Chlorambucil statistisch signifikante Vorteile beim progressionsfreien Überleben (PFS) und der minimalen Resterkrankung sowie einen statistisch nicht signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (48).

### **Synergistische Effekte von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab**

#### ***Effektive Eliminierung von Tumorzellen durch Kombination verschiedener Wirkmechanismen***

Die Kombination von Wirkstoffen mit verschiedenen, unabhängigen Wirkansätzen stellt ein gängiges Prinzip in der Onkologie dar, um Ansprechraten mittels additiver oder synergistischer Effekte zu steigern (50). Das Absterben von Tumorzellen wird sowohl über apoptoseinduzierte als auch über nicht apoptoseinduzierte Mechanismen eingeleitet. Bei vielen Tumorarten ist die Expression von antiapoptotischem BCL-2 stark erhöht, sodass die Apoptosefähigkeit der Tumorzellen eingeschränkt ist. Venetoclax stellt durch die Inhibition von BCL-2 die Apoptosefähigkeit maligner Zellen wieder her (1). Obinutuzumab dagegen löst durch Bindung an das CD20-Molekül den Tod der Zielzelle aus; in präklinischen Studien wurde gezeigt, dass dies vor allem über Vermittlung von ADCC und ADCP sowie Induktion des direkten nicht apoptotischen Zelltods erfolgt (47). Präklinische *ex-vivo*-Untersuchungen an Blutproben von CLL-Patienten zeigten eine deutlich höhere B-Zell-Eliminierungsrate unter Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab als unter Venetoclax bzw. Obinutuzumab alleine (51).

Ebenso konnten tiefere klinische bzw. molekulare Remissionsraten unter einer Kombinationstherapie aus Venetoclax mit einem Anti-CD20-Antikörper erreicht werden als mit einer Venetoclax-Monotherapie. In zwei Studien bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL wurde sowohl unter Venetoclax-Monotherapie (Studie M12-175) als auch unter Venetoclax/Rituximab-Kombinationstherapie (Studie M13-365) eine hohe Gesamtansprechraten (overall response rate, ORR) von 79 % (Monotherapie) bzw. 86 % (Kombinationstherapie) erreicht. Dagegen war die komplette Remissionsrate unter der Kombinationstherapie mit 51 % deutlich höher als unter der Monotherapie (20 %); dieser Unterschied wurde in einer multivariablen adjustierten Analyse bestätigt (ORR [95 %-KI]: 6,13 [2,44; 15,44];  $p = 0,0001$ ) (52). Die Kombinationstherapie aus Venetoclax und einem Anti-CD20-Antikörper verglichen mit einer Venetoclax-Monotherapie zeigt nicht nur bei der kompletten Remissionsrate eine Verbesserung, sondern auch im PFS: Gepoolte Auswertungen von Venetoclax-Studien mit oder ohne Rituximab zeigen die Auswirkung des synergistischen Effektes der beiden Wirkstoffe auf das PFS. Es wurde geschätzt, dass die tägliche Gabe von 400 mg Venetoclax in einem mittleren PFS von 1,8 Jahren resultiert, während für die Kombination mit sechs Zyklen Rituximab das mittlere PFS auf 3,9 Jahre geschätzt wird (53).

Diese Ergebnisse zeigen somit, dass Venetoclax in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper durch die Kombination verschiedener Wirkmechanismen tiefere klinische Ansprechraten erzielt als eine Venetoclax-Monotherapie. Ein ähnlicher Effekt wird auch bei der Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab erwartet.

***Reduktion des Risikos therapieassoziierter Resistenzen***

Die meisten antineoplastischen Arzneimittel üben einen Selektionsdruck auf Zielzellen aus, wodurch Zellen bevorzugt werden, die durch zufällig auftretende Mutationen – häufig in *TP53* – der Wirksamkeit des Therapeutikums entgegenwirken. In der Folge vermehren sich die selektierten Zellpopulationen, und eine Therapieresistenz entsteht (54). Intratumorale genetische Heterogenität kann bei der CLL zur Entwicklung von therapieresistenten Klonen führen (55). Bei Wirkstoffen wie den Anti-CD20-Antikörpern, deren Wirkmechanismus auf Komponenten des Immunsystems beruht, kann auch die spezifische immunologische Umgebung einer Therapieresistenz zugrunde liegen (56). Eine Kombinationstherapie aus Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und damit unterschiedlichen Ansatzpunkten kann diese Probleme adressieren. Die Behandlung mit dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax und dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab stellt eine solche Kombinationstherapie dar.

Durch die unterschiedlichen Ansatzpunkte von Venetoclax und Obinutuzumab kann eine intratumorale Heterogenität bezüglich BCL-2- und CD20-Expression behandelt werden: CD20-negative Zellen werden durch Venetoclax und BCL-2-Inhibitor-insensitive Zellen durch den Anti-CD20-Antikörper adressiert. Somit wird das durch eine Monosubstanz bedingte Risiko der Resistenzbildung reduziert. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten, dass einer induzierten Resistenz gegenüber Venetoclax bei CLL-Zellen durch eine Kombination von Venetoclax und Rituximab entgegengewirkt werden kann (57). Ein ähnlicher Effekt wird auch bei der Kombinationstherapie mit Venetoclax und Obinutuzumab erwartet. Gleichzeitig ermöglicht eine tiefe und anhaltende Remission eine zeitlich begrenzte Therapiedauer, wodurch ein dauerhafter Selektionsdruck durch die Therapie und eine damit verbundene Resistenzentwicklung vermieden werden kann (58).

**Zusammenfassung**

Therapeutische Ansätze zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit stellen ein wichtiges Therapieprinzip in der CLL dar. Venetoclax ist der erste und bisher einzige zugelassene Inhibitor des antiapoptotischen BCL-2-Proteins und stellt hocheffektiv die Apoptosefähigkeit in malignen Zellen wieder her. In Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab können nicht vorbehandelte CLL-Patienten mit Venetoclax in einer zielgerichteten Therapie mit unterschiedlichen Wirkmechanismen behandelt werden, wodurch die Heterogenität der CLL besser adressiert werden kann. Das schnelle und tiefe Ansprechen auf die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab ermöglicht eine begrenzte Therapiedauer. Somit stellt diese Kombinationstherapie den ersten und zurzeit auch den einzigen zeitlich begrenzten, hocheffektiven und nicht zytotoxischen Therapieansatz in der Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten dar.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Venclyxto <sup>®</sup> in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).	nein	09.03.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. CLL: chronische lymphatische Leukämie			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden dem Durchführungsbeschluss von Venetoclax (Venclyxto) entnommen (59).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Venclyxto® in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.	30.10.2018
Venclyxto® wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, <ul style="list-style-type: none"> <li>• die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder</li> <li>• die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.</li> </ul>	05.12.2016
17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins TP53	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Venetoclax (Venclyxto) sowie den jeweiligen Durchführungsbeschlüssen der Europäischen Kommission entnommen (1, 60, 61).



### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### **Für Abschnitt 2.1:**

Die administrativen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden den der EU-Zulassung (EU/1/16/1138) zugrunde liegenden Dokumenten von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG entnommen. Die Informationen zu den Wirkmechanismen der Arzneimittel stammen aus öffentlich verfügbaren Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) und den deutschen Fachinformationen.

Die Pharmazentralnummern wurden AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG zugeteilt.

#### **Für Abschnitt 2.2:**

Die Anwendungsgebiete von Venetoclax wurden der Fachinformation von Venetoclax (Venclyxto) entnommen (1).

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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 Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 03/2020) - Venetoclax. 2020.
2. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2018;391(10129):1524-37.
3. Chiorazzi N, Ferrarini M. Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities. Blood. 2011;117(6):1781-91.
4. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1993;82(6):1820-8.
5. Marschitz I, Tinhofer I, Hittmair A, Egle A, Kos M, Greil R. Analysis of Bcl-2 protein expression in chronic lymphocytic leukemia. A comparison of three semiquantitation techniques. Am J Clin Pathol. 2000;113(2):219-29.
6. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. J Clin Invest. 2007;117(1):112-21.
7. Billard C. Apoptosis inducers in chronic lymphocytic leukemia. Oncotarget. 2013;5(2):309-25.
8. Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. Integr Biol (Camb). 2011;3(4):279-96.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013;19(2):202-8.
10. Jones J, Choi MY, Mato AR, Furman RR, Davids MS, Heffner L, et al. Venetoclax monotherapy for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to Ibrutinib or Idelalisib. American Society of Hematology (ASH) 58th Annual Meeting and Exposition. 2016.
11. Levenson 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. *Sci Transl Med.* 2015;7(279):279ra40.
12. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(1):49-63.
13. Certo M, Del Gaizo Moore V, Nishino M, Wei G, Korsmeyer S, Armstrong SA, et al. Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic BCL-2 family members. *Cancer Cell.* 2006;9(5):351-65.
14. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:481-8.
15. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Dohner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood.* 2012;119(18):4101-7.
16. Zenz T, Krober A, Scherer K, Habe S, Buhler A, Benner A, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood.* 2008;112(8):3322-9.
17. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):995-1004.
18. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910-6.
19. 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.
20. Gribben JG, O'Brien S. Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):544-50.
21. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v78-84.
22. 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.
23. Anderson MA, Tam CCS, Seymour JF, Bell A, Westerman DA, Juneja S, et al. Selective Bcl-2 Inhibition With ABT-199 Is Highly Active Against Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Irrespective Of TP53 Mutation Or Dysfunction. *Blood.* 2013;122(21):1304.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(1):37-50.
25. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
26. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-54.
27. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-42.
28. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-9.
29. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
30. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-54.
31. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-7.
32. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. *Blood*. 2017;130(21):2278-82.
33. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Dohner H, German CLLSGCII. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia*. 2002;16(6):993-1007.
34. Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100(4):1410-6.
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2019.
36. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43-56.
37. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report - Study BO25323 (CLL14) - Report No. 1088081. 2019.
38. F. Hoffmann-La Roche Ltd., AbbVie Inc. Supplement to Clinical Study Report 1088081 - GDC-0199/ABT-199/Protocol BO25323. 2020.
39. Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007;44(16):3823-37.
40. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115-23.

41. Cragg MS, Glennie MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*. 2004;103(7):2738-43.
42. Mössner E, Brunker P, Moser S, Puntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010;115(22):4393-402.
43. Cerquozzi S, Owen C. Clinical role of obinutuzumab in the treatment of naive patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biologics*. 2015;9:13-22.
44. Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology*. 2002;107(2):176-82.
45. Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood*. 2008;111(12):5486-95.
46. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol*. 2018;182(1):29-45.
47. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® (Stand 04/2019) - Obinutuzumab. 2019.
48. Owen CJ, Stewart DA. Obinutuzumab for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: overview and perspective. *Ther Adv Hematol*. 2015;6(4):161-70.
49. Illidge TM. Obinutuzumab (GA101) – a different anti-CD20 antibody with great expectations. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(5):543-5.
50. Pemovska T, Bigenzahn JW, Superti-Furga G. Recent advances in combinatorial drug screening and synergy scoring. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;42:102-10.
51. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(26):2765-75.
52. Roberts AW, Ma S, Brander D, Kipps TJ, Barrientos JC, Davids MS, et al. Impact of Adding Rituximab to Venetoclax on the Rate, Quality, and Duration of Response in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia: a Cross-Study Multivariable Analysis. Presented at the European Hematology Association – 21st Congress Copenhagen, Denmark June 9 – 12, 2016. 2016;P209.
53. Freise KJ, Jones AK, Menon RM, Verdugo ME, Humerickhouse RA, Awni WM, et al. Relationship between venetoclax exposure, rituximab coadministration, and progression-free survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: demonstration of synergy. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):679-84.
54. Malcikova J, Stano-Kozubik K, Tichy B, Kantorova B, Pavlova S, Tom N, et al. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(4):877-85.
55. Guieze R, Wu CJ. Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(4):445-53.
56. Rezvani AR, Maloney DG. Rituximab resistance. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011;24(2):203-16.
57. 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. *Haematologica*. 2015;100(8):e302-6.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

58. Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood*. 2015;126(4):471-7.
59. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 09.03.2020 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2018)7878(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Venclyxto - Venetoclax“. 2020. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147463/dec\\_147463\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147463/dec_147463_de.pdf). [Zugriff am: 20.03.2020]
60. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 5.12.2016 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Venclyxto - Venetoclax" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2016. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/dec\\_136381\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/dec_136381_de.pdf). [Zugriff am: 25.02.2020]
61. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.10.2018 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2016)8345(final) erteilten bedingten Zulassung des Humanarzneimittels „Venclyxto - Venetoclax“. 2018. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181029142821/dec\\_142821\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181029142821/dec_142821_de.pdf). [Zugriff am: 25.02.2020]