



IQWiG-Berichte – Nr. 968

**Venetoclax
(chronische lymphatische
Leukämie) –**

Addendum zum Auftrag A20-39

Addendum

Auftrag: A20-76
Version: 1.0
Stand: 25.09.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Addendum zum Auftrag A20-39

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.08.2020

Interne Auftragsnummer

A20-76

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Fabian Lotz
- Cornelia Rüdig
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Venetoclax, Obinutuzumab, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung, NCT02242942

Keywords: Venetoclax, Obinutuzumab, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT02242942

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vom pU ausgewertete Teilpopulation.....	2
2.2 Dauer der Therapie mit Chlorambucil	2
2.3 Studie CLL14.....	3
2.3.1 Ergebnisse.....	9
2.4 Zusammenfassung.....	18
3 Literatur	20
Anhang A – Ergänzende Darstellung der systemischen Folgetherapien in der Studie CLL14, FCR-Therapie nicht geeignet	22
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CLL14, FCR- Therapie nicht geeignet	23
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie CLL14, FCR-Therapie nicht geeignet.....	33
Anhang D – Ergänzende Darstellung von Responderanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in der Studie CLL14, FCR-Therapie nicht geeignet	37
Anhang E – Ergänzende Darstellung von Responderanalysen für den Endpunkt B-Symptome in der Studie CLL14, FCR-Therapie nicht geeignet	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	5
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	8
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	9
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	11
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	13
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	14
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	17
Tabelle 9: Venetoclax + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 10: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	22
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	34
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	35
Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	36
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität – Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	37
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität – Ergebnisse zu B-Symptomen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben	23
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	23
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	24
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	24
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	25
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	25
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	26
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	26
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	27
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	28
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	28
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	29
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	29
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	30
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	30
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs	31
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE ≥ 3)	31
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente).....	32
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zu Neutropenie (schwere UEs, CTCAE ≥ 3)	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p	kurzer Arm des Chromosom 17
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDASI	Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins p53
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.08.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-39 (Venetoclax – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt (Fragestellung 2 der Nutzenbewertung) hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] eine Teilpopulation der Studie CLL14 vorgelegt.

Die Dossierbewertung A20-39 zu Venetoclax [1] kam zu dem Ergebnis, dass die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 nicht geeignet sind. Dies ist darin begründet, dass unklar ist, ob die vom pU ausgewertete Teilpopulation aus der Studie CLL14 korrekt zugeschnitten ist. Zusätzlich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie CLL14 abweichend von den Empfehlungen der S3-Leitlinie verabreicht [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Dossier vorgelegten Daten der Studie CLL14 für Fragestellung 2 unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren beauftragt [4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Vom pU ausgewertete Teilpopulation

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 zieht der pU eine Teilpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) CLL14 zum Vergleich von Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab heran. Dafür ordnet er alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (> 65 Jahre) mit mutiertem Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (IGHV)-Gen, aber ohne Deletion auf dem kurzen Arm des Chromosom 17 (17p-Deletion) bzw. Mutation des Gens des Tumorsuppressorproteins p53 (TP53) der Fragestellung 2 zu. Patientinnen und Patienten, die ein unmutiertes IGHV-Gen oder eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufweisen, ordnet er unabhängig vom Alter der Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt) zu. Eine detaillierte Beschreibung der Teilpopulationen findet sich in der Dossierbewertung A20-39 [1].

Die Einteilung der Patientinnen und Patienten auf die Fragestellungen 2 und 3 durch den pU, für die er als Kriterium maßgeblich den IGHV-Mutationsstatus heranzieht, ist nicht adäquat. Die Teilpopulation für Fragestellung 2 ist daher nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Venetoclax + Obinutuzumab abzuleiten. Auch unter Berücksichtigung der Angaben aus den Stellungnahmen [4,5] und der mündlichen Anhörung [6] bleibt unklar, inwieweit eine Einteilung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für eine Chemo-Immuntherapie maßgeblich nach IGHV-Mutationsstatus die Versorgungsrealität in Deutschland ausreichend abbildet. Aus den Angaben aus den Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung wird deutlich, dass ein unmutiertes IGHV-Gen nicht das alleinige Entscheidungskriterium darstellt, um Patientinnen und Patienten eine Chemo-Immuntherapie vorzuenthalten. So spielen Vorerkrankungen, Begleitmedikation und Patientenpräferenzen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Therapieentscheidung. Möglicherweise stellt für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen eine Chemo-Immuntherapie noch eine Therapieoption dar, sodass sie Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patientinnen und Patienten) zugeordnet werden müssten.

2.2 Dauer der Therapie mit Chlorambucil

Wie in der Dossierbewertung A20-39 beschrieben, entspricht die insgesamt 12 Zyklen lange Therapie mit Chlorambucil in der Studie CLL14 nicht den Empfehlungen der S3-Leitlinie [3]. Die Angaben aus der mündlichen Anhörung [6] weisen jedoch darauf hin, dass eine 12 statt 6 Zyklen lange Behandlung mit Chlorambucil in der Versorgungsrealität nicht unüblich ist und zu einem längeren Ansprechen führen kann. Gleichzeitig besteht jedoch das erhöhte Risiko einer Myelosuppression. In seiner Stellungnahme hat der pU zu einigen ausgewählten spezifischen UEs Kaplan-Meier-Kurven für die Population der Fragestellung 2 vorgelegt. Darin zeigt sich zumindest bei schweren Neutropenien (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3), dass nach den ersten 6 Monaten noch weiterhin Ereignisse auftreten (siehe Abbildung 19). Angaben zur Inzidenz schwerer Neutropenien (CTCAE-Grad 3 bis 4) in den einzelnen Therapiephasen liegen nur für die Gesamtpopulation der Studie CLL14

vor. Eine schwere Neutropenie hatten in der Gesamtpopulation in den ersten 6 Zyklen der Therapie (Chlorambucil + Obinutuzumab) 34,6 % der Patientinnen und Patienten und in den Zyklen 7 bis 12 (Chlorambucil Monotherapie) 30,0 % der Patientinnen und Patienten. Diese Daten bestätigen, dass die Gabe von Chlorambucil über 6 Zyklen hinaus Auswirkungen auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen hat.

2.3 Studie CLL14

Auftragsgemäß wird im Folgenden die vom pU für Fragestellung 2 vorgelegte Teilpopulation der Studie CLL14 [7-12] bewertet. Eine ausführliche Charakterisierung der Studie CLL14, einschließlich Angaben zum Studiendesign und den eingesetzten Interventionen, ist der Nutzenbewertung A20-39 zu entnehmen [1].

Die vom pU gebildete Teilpopulation für Fragestellung 2 umfasst 148 Patientinnen und Patienten (n = 71 im Venetoclax + Obinutuzumab-Arm und n = 77 im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm).

Datenschnitte

Insgesamt wurden 3 Datenschnitte für die Studie CLL14 durchgeführt (siehe Dossierbewertung A20-39). Der 3. Datenschnitt wird in Übereinstimmung mit dem pU für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CLL14	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, maximal bis 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten
Morbidität	
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, MDASI-CLL, B-Symptome ^a) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, maximal bis 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, maximal bis 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten
Nebenwirkungen	
UEs	bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
SUEs	mit Bezug zur Studienmedikation ^b : unbegrenzt ohne Bezug zur Studienmedikation ^b : bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, maximal bis 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	bis 6 Monate nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie
schwere Infektionen (CTCAE-Grad 3–4)	bis 2 Jahre nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie
Sekundärtumor	unbegrenzt
a. Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % in ≤ 6 Monaten, Nachtschweiß, unerklärbares Fieber > 38°C	
b. nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MDASI-CLL: M.D. Anderson Symptom Inventory-Chronic Lymphocytic Leukemia; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für die Fragestellung 2 gebildeten Teilpopulation.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Venetoclax + Obinutuzumab N^a = 71	Chlorambucil + Obinutuzumab N^a = 77
CLL14		
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (7,17)	71 (7,68)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	38 / 62
Abstammung, n (%)		
weiß	61 (85,9)	71 (92,2)
fehlend	10 (14,1)	6 (7,8)
Region, n (%)		
USA/Kanada/Zentralamerika	5 (7,0)	9 (11,7)
Australien/Neuseeland/Asien	6 (8,5)	9 (11,7)
Westeuropa	36 (50,7)	29 (37,7)
Zentral-/Osteuropa	20 (28,2)	27 (35,1)
Lateinamerika	4 (5,6)	3 (3,9)
ECOG-PS, n (%)		
0	26 (36,6)	40 (51,9)
1	37 (52,1)	24 (31,2)
≥ 2	8 (11,3)	13 (16,9)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)		
< 3 Jahre	30 (42,3)	36 (46,8)
≥ 3 und < 6 Jahre	17 (23,9)	20 (26,0)
≥ 6 Jahre	24 (33,8)	20 (26,0)
fehlend	0	1 (1,3)
Binet-Stadium, n (%)		
Stadium A	14 (19,7)	20 (26,0)
Stadium B	23 (32,4)	21 (27,3)
Stadium C	34 (47,9)	36 (46,8)
B-Symptome, n (%) ^b		
Gesamtrate B-Symptome	30 (42,3)	33 (42,9)
Gewichtsverlust	9 (12,7)	14 (18,2)
Nachtschweiß	28 (39,4)	31 (40,3)
Fieber	4 (5,6)	4 (5,2)
CIRS-Score, n (%)		
≤ 6	11 (15,5)	16 (20,8)
> 6	60 (84,5)	61 (79,2)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Venetoclax + Obinutuzumab N ^a = 71	Chlorambucil + Obinutuzumab N ^a = 77
Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault), n (%)		
< 70 ml/min	43 (60,6)	43 (55,8)
≥ 70 ml/min	27 (38,0)	34 (44,2)
fehlend	1 (1,4)	0
zytogenetische Anomalien, n (%)		
11q-Deletion	4 (5,6)	7 (9,1)
13q-Deletion	39 (53,9)	32 (41,6)
17p-Deletion	0	0
keine 17p/11q-Deletion/ Trisomie 12/13q-Deletion	12 (16,9)	18 (23,4)
Trisomie 12	8 (11,3)	12 (15,6)
fehlend	8 (11,3)	8 (10,4)
IGHV mutiert, n (%)	71 (100,0)	77 (100,0)
TP53 unmutiert, n (%)	71 (100,0)	77 (100,0)
Therapieabbruch ^c , n (%)	9 (13,9)	7 (10,5)
Studienabbruch, n (%)	9 (12,7)	9 (11,7)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten können mehrere Symptome zur gleichen Zeit aufweisen.</p> <p>c. Abbruch beider Behandlungen</p> <p>11q: langer Arm von Chromosom 11; 13q: langer Arm von Chromosom 13; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region; min: Minuten; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53 SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Teilpopulation sind weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel zwischen 71 und 72 Jahre alt. Der Anteil der Männer lag bei etwas über 60 %. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten kam aus Europa (> 75 %) und ca. 80 % hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1. Hier zeigt sich ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen: Im Interventionsarm hatten 36,6 % und im Kontrollarm 51,9 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0. Im Interventionsarm wiesen 52,1 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 1 auf, während dies bei 31,2 % im Kontrollarm der Fall war. Ca. 47 % der Patientinnen und Patienten befanden sich zu Beginn der Studie im Binet-Stadium C. Alle Patientinnen und Patienten in dieser Teilpopulation wiesen ein mutiertes

IGHV-Gen auf. Weiterhin bestand bei den Patientinnen und Patienten keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 3 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Venetoclax + Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 77
CLL14		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	11,2 [0,03; 14,0]	10,7 [0,03; 12,98]
Mittelwert (SD)	10,1 (3,3)	9,9 (3,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	40,3 [0,03; 47,1]	40,6 [4,5; 47,2]
Mittelwert (SD)	38,4 (9,4)	39,1 (8,8)
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	35,7 [1,15; 45,8]	35,6 [0,99; 47,2]
Mittelwert (SD)	33,6 (11,5)	33,1 (10,6)
Symptomschwere (MDASI Total Symptom Severity)		
Median [Min; Max]	35,7 [1,15; 45,8]	35,7 [0,99; 47,2]
Mittelwert (SD)	33,5 (11,7)	33,4 (10,4)
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI Symptom Interference)		
Median [Min; Max]	35,7 [1,15; 45,8]	35,7 [0,99; 47,2]
Mittelwert (SD)	33,5 (11,7)	33,4 (10,4)
B-Symptome ^a		
Median [Min; Max]	36,2 [0,00; 46,9]	36,4 [0,0, 47,2]
Mittelwert (SD)	33,9 (11,9)	32,6 (12,3)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	35,7 [1,15; 45,8]	35,6 [0,99; 47,2]
Mittelwert (SD)	33,7 (11,7)	32,9 (10,7)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C3)		
Median [Min; Max]	35,7 [1,15; 45,8]	35,6 [0,99; 47,2]
Mittelwert (SD)	33,6 (11,5)	33,1 (10,6)
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	12,1 [0,95; 14,9]	11,6 [0,95; 13,9]
Mittelwert (SD)	11,0 (3,3)	10,8 (3,0)
a. Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % in ≤ 6 Monaten, Nachtschweiß, unerklärbares Fieber > 38°C		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; k. A.: keine Angabe Max: Maximum; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Teilpopulation für Fragestellung 2 der Studie CLL14 bestehen zwischen den Behandlungsarmen keine relevanten Unterschiede in der medianen und mittleren Behandlungsdauer sowie der medianen Beobachtungsdauer auf Endpunktebene.

Folgetherapien

Die Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation waren im Studienprotokoll nicht vorgegeben. Ein Wechsel vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Venetoclax war in der Studie nicht vorgesehen. Eine Auflistung der erhaltenen Folgetherapien ist in Anhang A dargestellt. Insgesamt erhielten bis zum Datenschnitt vom 23.08.2019 5 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 7 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine 1. Folgetherapie. Die am häufigsten verabreichte Folgetherapie war Ibrutinib.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CLL14	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CLL14 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign und die vom Studienprotokoll abweichenden Beobachtungsdauern ergeben, sind im Abschnitt 2.3.1 beschrieben.

2.3.1 Ergebnisse

Eingeschlossene Endpunkte

Gemäß Auftrag des G-BA werden die Ergebnisse der Teilpopulation für Fragestellung 2 der Studie CLL14 dargestellt. In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)
 - Symptomatik gemessen mit M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)
 - Symptomschwere (MDASI Total Symptom Severity)
 - Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI Symptom Interference)
 - B-Symptome
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomschwere (MDASI Total Symptom Severity)	Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI Symptom Interference)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	B-Symptome ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs ^c
CLL14	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärbarer Gewichtsverlust $> 10\%$ in ≤ 6 Monaten, Nachtschweiß, unerklärbares Fieber $> 38^\circ\text{C}$</p> <p>b. Die vorgelegten Daten lassen keine Aussage über die gesamte Teilpopulation zu.</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MDASI: M.D. Anderson Symptom Inventory MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Für die Endpunkte Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome anhand des MDASI legt der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung und Zeit bis zur Verbesserung um 0,98 Punkte vor. Als Sensitivitätsanalysen berechnet er zusätzlich die Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung um 1,21 Punkte. Die verwendeten Responsekriterien sind nicht hinreichend validiert und werden daher nicht zur Bewertung herangezogen. Stattdessen werden die stetigen Auswertungen auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen. Der pU stellt darüber hinaus Ergebnisse aus dem Zusatzmodul MDASI-CLL dar. Dieses Instrument ist nicht hinreichend validiert. Der pU legt ebenfalls keine Studien zur Validierung dieses Instruments vor. Daher wird das Zusatzmodul MDASI-CLL nicht zur Bewertung herangezogen.

Der pU stellt Auswertungen zu B-Symptomen in seinem Dossier ergänzend dar, zieht sie aber nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens heran. B-Symptome (unerklärbarer Gewichtsverlust $> 10\%$ in ≤ 6 Monaten, Nachtschweiß, unerklärbares Fieber $> 38^\circ\text{C}$) sind von den Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommene Symptome, die durch die CLL ausgelöst werden. Sie sind daher definitionsgemäß patientenrelevant. Für die vorgelegten Analysen unterteilt der pU die Teilpopulation in Patientinnen und Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn und ohne B-Symptome zu Studienbeginn. Die Patientinnen und Patienten

ohne B-Symptome werden mittels Zeit bis zum 1. Auftreten von B-Symptomen operationalisiert. Patientinnen und Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn werden mittels Zeit bis zur Abwesenheit von B-Symptomen und anschließend mit der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen operationalisiert. Durch die unterschiedliche Operationalisierung lassen diese Auswertungen keine Aussage über die gesamte Teilpopulation zu. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend in Anhang E dargestellt.

Aus den vorgelegten Daten ist nicht ersichtlich, warum ein Großteil der Patientinnen und Patienten für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) 28 Tage nach Ende der Behandlung und damit nach Monat 13 zensiert wurde (siehe Kaplan-Meier-Kurven in Anhang B), obwohl im Studienprotokoll längere Beobachtungszeiten prädefiniert waren (siehe Tabelle 1). Die Zensierungen lassen sich weder durch eine Krankheitsprogression, noch durch den Beginn einer Folgetherapie erklären. Eine Begründung für diese Zensierungen legt der pU nicht vor. Die verfügbaren Daten, die im Wesentlichen den Zeitraum der Behandlung abbilden, werden davon unberührt zur Bewertung herangezogen, die Unsicherheit wird jedoch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Trotz vergleichbarer medianer Behandlungs- und Beobachtungsdauer des Interventions- und Vergleichsarms, ist nicht sicher auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten individuell unterschiedlich lange behandelt bzw. beobachtet wurden. Daher wird abweichend vom pU anstatt des relativen Risikos das Hazard Ratio zur Effektschätzung für alle Endpunkte zu UEs herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomschwere (MDASI Total Symptom Severity)	Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI Symptom Interference)	B-Symptome ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs ^b
CLL14	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	- ^d	H ^c	H ^c	H ^e	H ^e	H ^c	H ^e
<p>a. Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % in ≤ 6 Monaten, Nachtschweiß, unerklärbares Fieber > 38°C</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE).</p> <p>c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>d. keine verwertbaren Daten</p> <p>e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unklaren Nachbeobachtungen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für alle Endpunkte der Kategorie Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Abbrüche wegen UEs ergibt sich durch das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial.

Das Verzerrungspotenzial der SUEs und schweren UEs wird durch die unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unklaren Nachbeobachtungszeiten und fehlenden Angaben zu den oben beschriebenen Zensierungen als hoch eingestuft.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials entspricht der des pU.

Ergebnisse

Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Venetoclax + Obinutuzumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Komorbiditäten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sind in Anhang C dargestellt. Für Abbrüche wegen UEs liegen keine Daten getrennt nach SOC und PTs vor. Ergänzend werden die Responderanalysen der EQ-5D VAS und der B-Symptome in Anhang D und Anhang E dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CLL14					
Mortalität					
Gesamtüberleben	71	n. e. 7 (9,9) ^c	77	n. e. 4 (5,2)	2,20 [0,63; 7,67]; 0,207
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^d					
Fatigue	67	7,4 [3,8; 20,4] 41 (61,2)	73	7,5 [3,0; 26,3] 44 (60,3)	0,90 [0,57; 1,43]; 0,655
Übelkeit und Erbrechen	67	n. e. [9,0; n. b.] 30 (44,8)	73	n. e. [34,9; n. b.] 27 (37,0)	1,16 [0,67; 2,00]; 0,599
Schmerzen	67	10,3 [4,8; 17,2] 43 (64,2)	73	9,3 [4,7; 23,2] 46 (63,0)	1,09 [0,69; 1,71]; 0,717
Dyspnoe	67	n. e. [25,6; n. b.] 28 (41,8)	73	25,2 [13,1; n. b.] 36 (49,3)	0,71 [0,42; 1,20]; 0,190
Schlaflosigkeit	67	12,6 [4,7; n. b.] 37 (55,2)	73	n. e. [9,5; n. b.] 34 (46,6)	1,38 [0,84; 2,26]; 0,203
Appetitverlust	67	24,3 [10,6; n. b.] 32 (47,8)	73	n. e. [40,5; n. b.] 25 (34,2)	1,53 [0,86; 2,70]; 0,145
Obstipation	67	22,6 [5,7; n. b.] 36 (53,7)	73	n. e. [19,8; n. b.] 30 (41,1)	1,21 [0,73; 2,02]; 0,453
Diarrhö	67	21,2 [7,5; n. b.] 35 (52,2)	73	n. e. [31,3; n. b.] 26 (35,6)	1,65 [0,95; 2,86]; 0,071

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^d					
globaler Gesundheitsstatus	67	7,1 [4,9; 35,0] 42 (62,7)	73	7,8 [4,4; n. b.] 42 (57,5)	0,99 [0,63; 1,57]; 0,987
körperliche Funktion	67	18,2 [5,6; n. b.] 36 (53,7)	73	n. e. [23,0; n. b.] 32 (43,8)	1,24 [0,74; 2,05]; 0,410
Rollenfunktion	67	11,6 [3,6; 35,2] 40 (59,7)	73	18,5 [7,5; n. b.] 41 (56,2)	1,08 [0,68; 1,71]; 0,742
kognitive Funktion	67	9,7 [5,7; 29,2] 40 (59,7)	73	12,2 [3,9; n. b.] 41 (56,2)	1,07 [0,66; 1,72]; 0,786
emotionale Funktion	67	n. e. [9,0; n. b.] 31 (46,3)	73	n. e. [23,8; n. b.] 27 (37,0)	1,47 [0,84; 2,58]; 0,174
soziale Funktion	67	4,9 [3,7; 26,0] 41 (61,2)	73	9,4 [4,8; 36,4] 42 (57,5)	1,09 [0,69; 1,73]; 0,698
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	70	0,0 [n. b.; n. b.] 68 (97,1)	77	0,0 [n. b.; n. b.] 77 (100)	–
SUEs	70	15,9 [13,4; 19,3] 34 (48,6)	77	23,4 [14,8; 32,1] 31 (40,3)	1,10 [0,67; 1,83]; 0,673
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	70	1,0 [0,3; 2,6] 57 (81,4)	77	1,3 [0,2; 5,6] 59 (76,6)	1,15 [0,79; 1,66]; 0,428
Abbruch wegen UEs ^e	70	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (14,3)	77	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (15,6)	0,943 [0,41; 2,18]; 0,891
Spezifische UEs					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)		17,9 (17,9; 19,3) 7 (10,0)		37,7 [n. b.; n. b.] 1 (1,3)	– ^f ; 0,008

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariablen, stratifiziert nach Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>b. p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>c. Laut pU gab es für 1 Patienten widersprüchliche Angaben in den Daten: laut Overall Survival und Todes-Daten war der Patient nicht verstorben, in den Daten zur Disposition stand als Grund für den Studienabbruch „Tod“.</p> <p>d. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>e. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>f. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab			Chlorambucil + Obinutuzumab			Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^b MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^b MW ^c (SE)	
CLL14							
Morbidität							
Symptomschwere							
MDASI Total Symptom Severity ^d	68	1,92 (1,79)	-0,51 (0,14)	72	1,31 (1,16)	-0,59 (0,13)	0,08 [-0,24; 0,40]; 0,622
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome							
MDASI Symptom Interference ^d	67	2,28 (2,39)	-0,71 (0,21)	72	1,84 (2,44)	-1,08 (0,19)	0,37 [-0,11; 0,86]; 0,133
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^e	64	64,80 (24,69)	6,14 (1,84)	70	69,68 (20,71)	9,92 (1,69)	-3,78 [-8,06; 0,51]; 0,084
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. gemittelt über den gesamten Studienzeitraum inklusive Follow-up</p> <p>c. MD, KI und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Termen für Binet-Stadium, Region, Behandlungsgruppe, Visite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite</p> <p>d. Höhere Werte auf der Skala entsprechen einer höheren Symptomschwere bzw. Beeinträchtigung, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Venetoclax + Obinutuzumab.</p> <p>e. Höhere Werte auf der Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Venetoclax + Obinutuzumab.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PRO: Patient related Outcome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Mortalität*Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala))

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomschwere (Total Symptom Severity) und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (Symptom Interference) anhand des MDASI (mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn)

Sowohl für die Symptomschwere als auch für die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome erhoben mittels MDASI zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala)

Für die Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich aber ein statistisch signifikanter Unterschied in den schwerwiegenden Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE) zum Nachteil von Venetoclax + Obinutuzumab.

Gesamtaussage zu Vor- und Nachteilen

In der Zusammenschau ergibt sich kein Vorteil von Venetoclax + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Nachteil von Venetoclax + Obinutuzumab zeigt sich bei schwerwiegenden Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE).

2.4 Zusammenfassung

Aus den vom pU im Dossier und seiner Stellungnahme vorgelegten Daten ergibt sich für keine der Fragestellungen ein Vorteil von Venetoclax + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Aussage zum Zusatznutzen von Venetoclax + Obinutuzumab aus der Dossierbewertung A20-39 ändert sich durch das vorliegende Addendum nicht.

Es ist nach wie vor unklar, inwieweit der Zuschnitt der Teilpopulationen maßgeblich nach IGHV-Mutationsstatus die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Es ist darüber hinaus fraglich, wie sich die verlängerte Gabe von Chlorambucil auf Nutzen- und Schadensendpunkte auswirkt. Die vorgelegten Daten der Studie CLL14 sind daher nicht geeignet einen

Zusatznutzen von Venetoclax + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-39 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: Venetoclax + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-39 [online]. 13.07.2020 [Zugriff: 20.07.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 946). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-39_Venetoclax_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. AbbVie Deutschland. Venetoclax (Venclyxto): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 03.04.2020 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/#dossier>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0; März 2018; AWMF Registernummer: 018-032OL. 2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.
4. AbbVie Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 946: Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-39. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 946: Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-39. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Venetoclax (D-533): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 24.08.2020 [Zugriff: 21.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-544/2020-08-24_Wortprotokoll_Venetoclax_D-533.pdf.
7. F. Hoffmann-La Roche. A prospective, open-label, multicenter randomized phase III trial to compare the efficacy and safety of a combined regimen of obinutuzumab and venetoclax (GDC-0199/ABT 199) versus obinutuzumab and chlorambucil in previously untreated patients with CLL and coexisting medical conditions [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24.

8. Hoffmann-La Roche. A study to compare the efficacy and safety of obinutuzumab + venetoclax (GDC-0199) versus obinutuzumab + chlorambucil in participants with chronic lymphocytic leukemia: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.10.2019 [Zugriff: 23.04.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942>.
9. Hoffmann-La Roche. Eine Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Obinutuzumab + GDC-0199 gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00007642>.
10. F. Hoffmann-La Roche. A prospective, open-label, multicenter randomized phase III trial to compare the efficacy and safety of a combined regimen of obinutuzumab and venetoclax (GDC-0199/ABT 199) versus obinutuzumab and chlorambucil in previously untreated patients with CLL and coexisting medical conditions: study BO25323 (CLL14); clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
11. F. Hoffmann-La Roche, AbbVie. Prospective, open-label, multicenter randomized phase III trial to compare the efficacy and safety of a combined regimen of obinutuzumab and venetoclax (GDC-0199/ABT 199) versus obinutuzumab and chlorambucil in previously untreated patients with CLL and coexisting medical conditions: study BO25323; supplement to clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
12. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2019; 380(23): 2225-2236.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der systemischen Folgetherapien in der Studie CLL14, FCR-Therapie nicht geeignet

Tabelle 10: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Venetoclax + Obinutuzumab N = 71	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 77
CLL14		
Gesamt	5 (7,0)	7 (9,1)
R-CHOP	1 (1,4)	1 (1,3)
Rituximab, Cyclophosphamid, Dexamethason	1 (1,4)	0
Bendamustin, Rituximab	2 (2,8)	1 (1,3)
Ibrutinib	1 (1,4)	4 (5,2)
Venetoclax	0	1 (1,3)

a. Dargestellt ist die erste Folgetherapie.
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CLL14, FCR-Therapie nicht geeignet

Mortalität

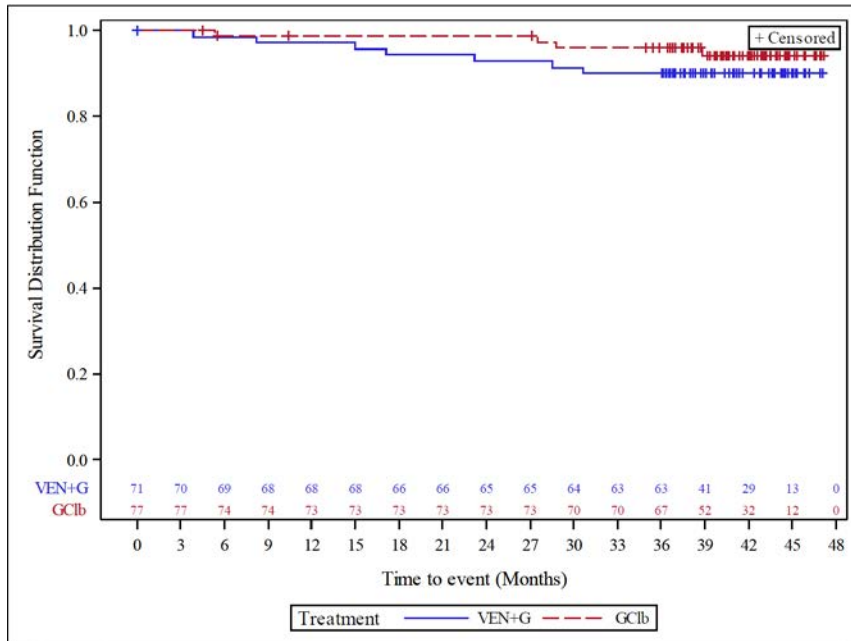


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben

Morbidität

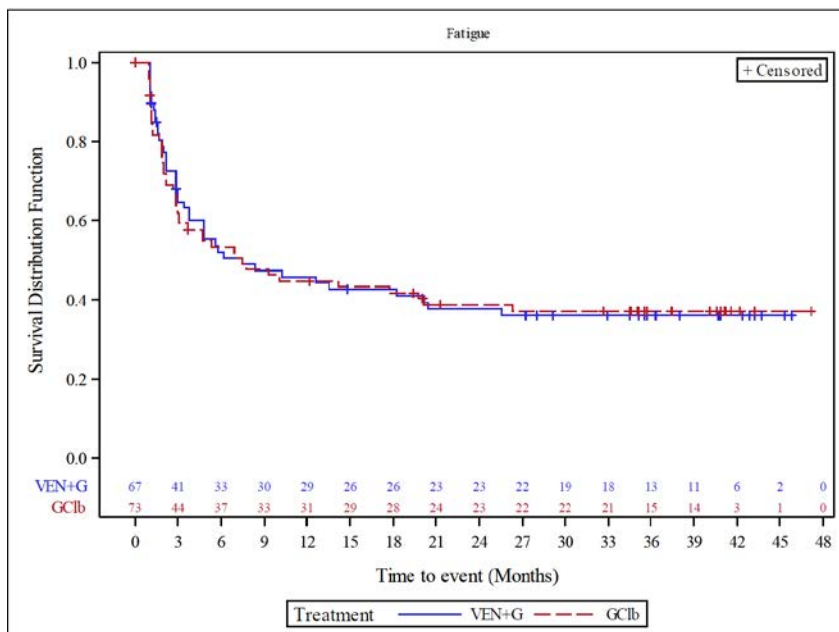


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

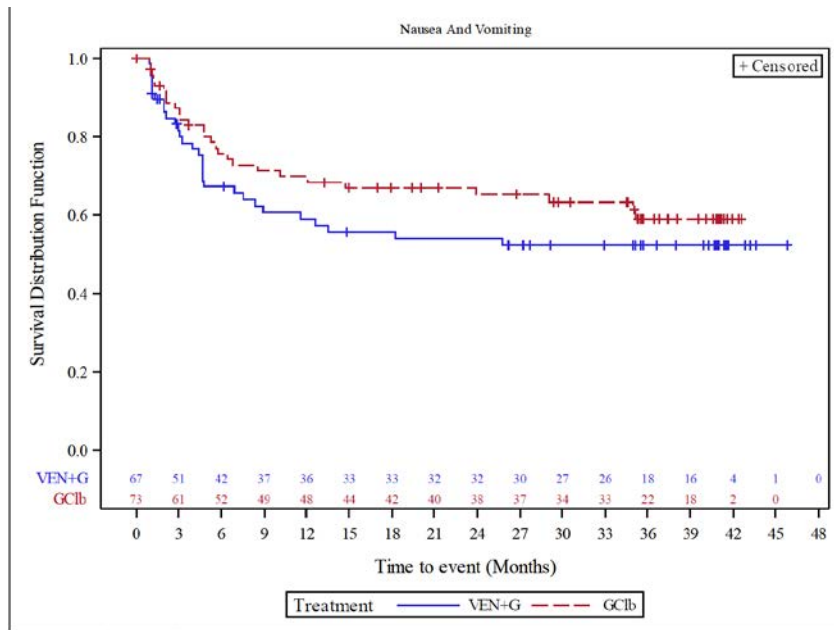


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

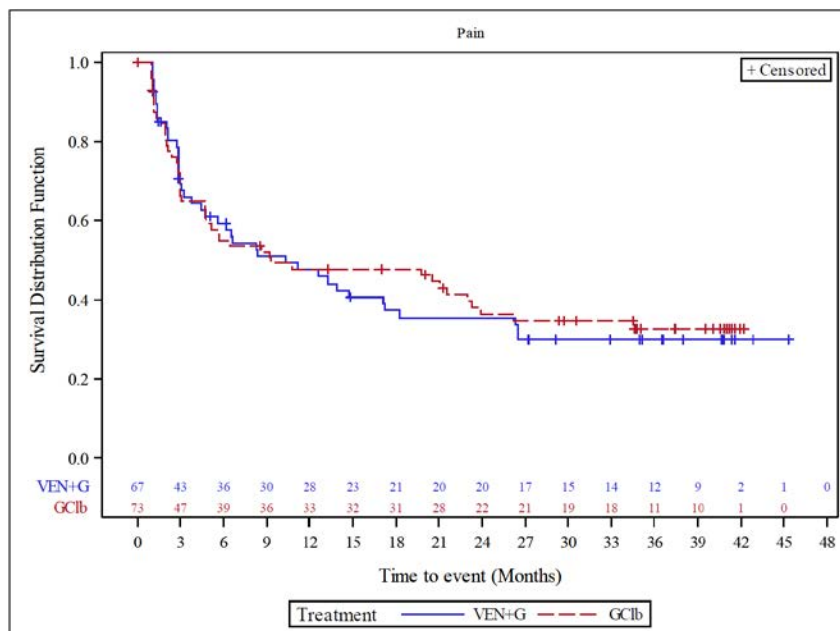


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

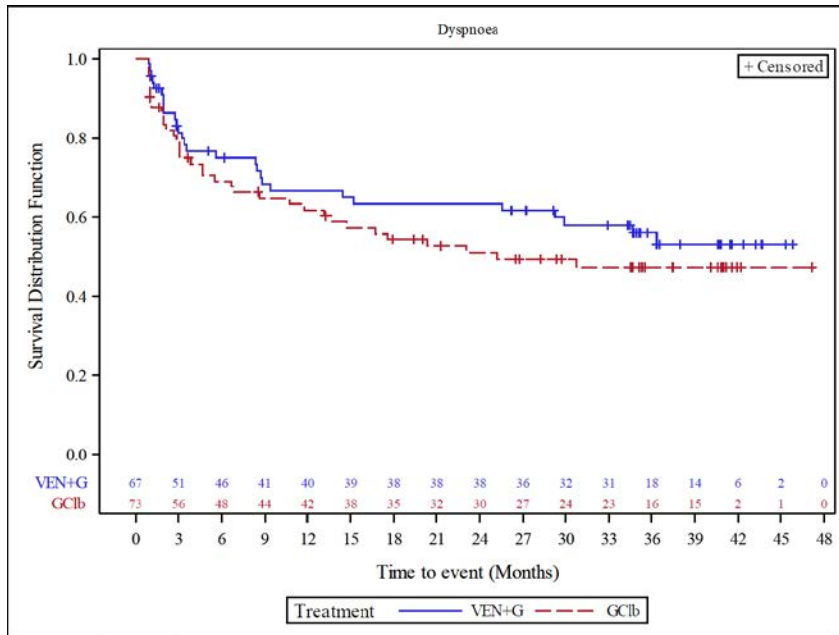


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

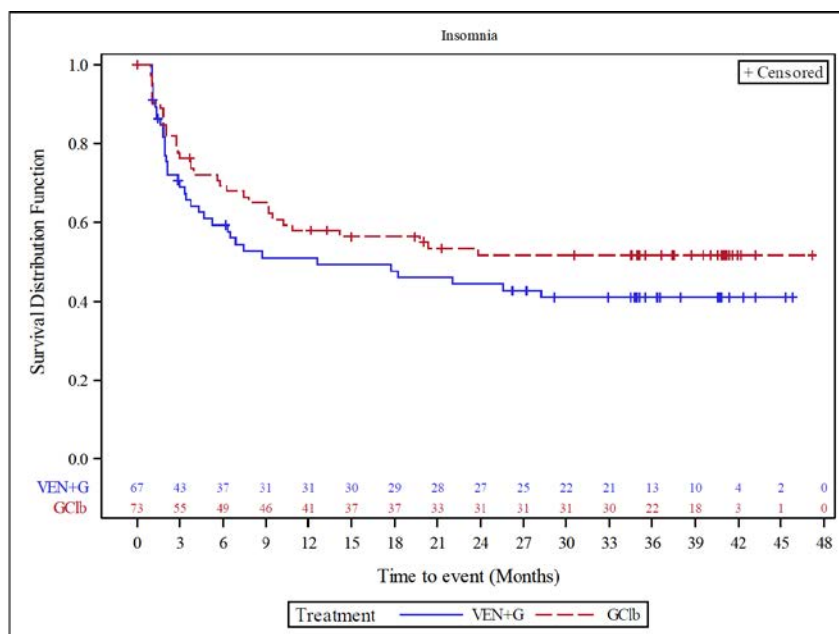


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

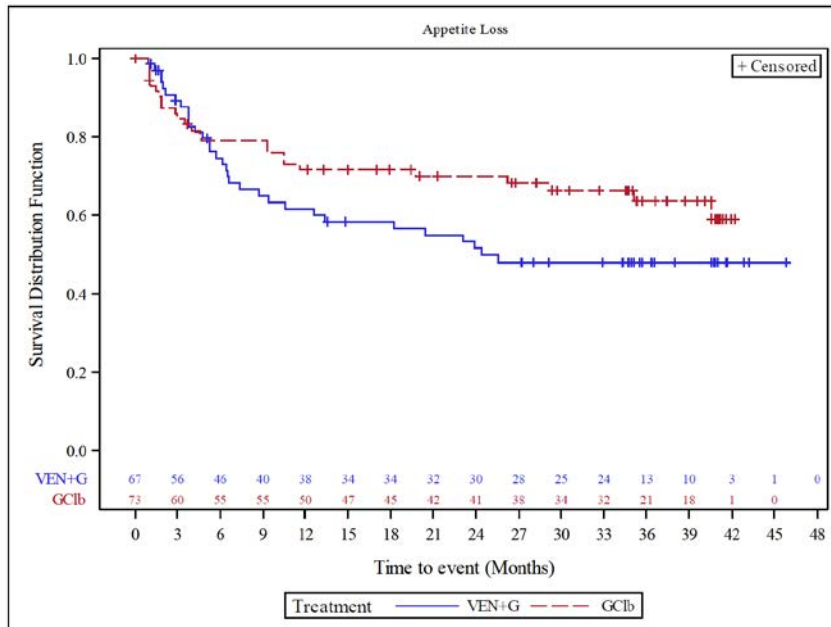


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

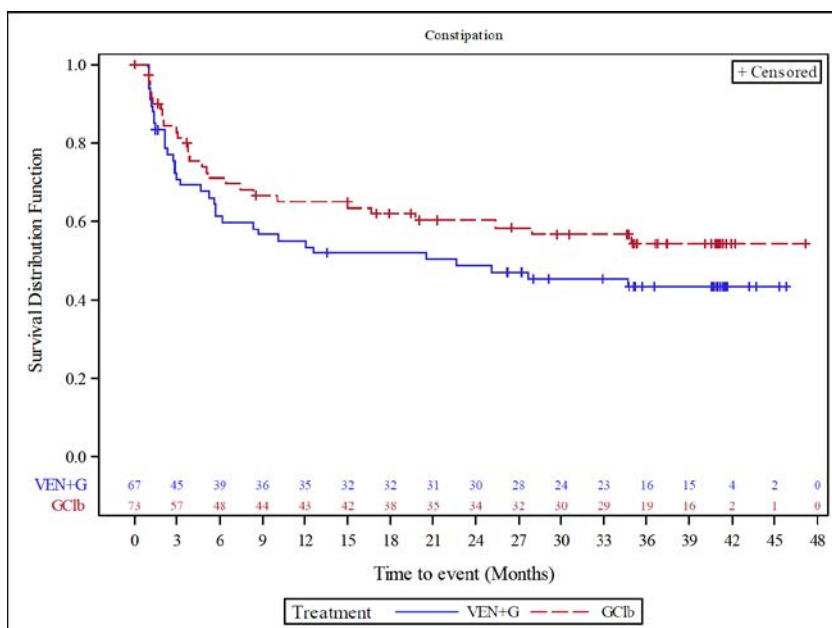


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

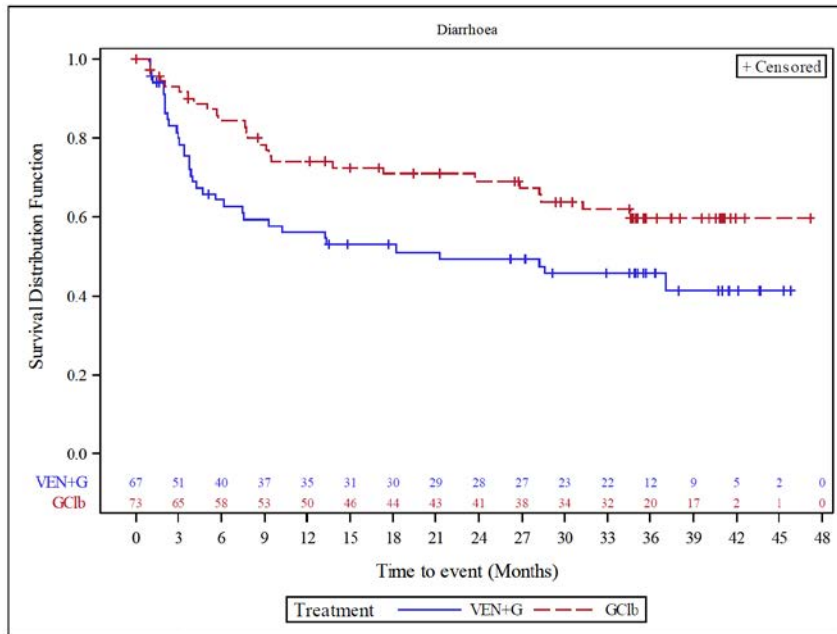


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

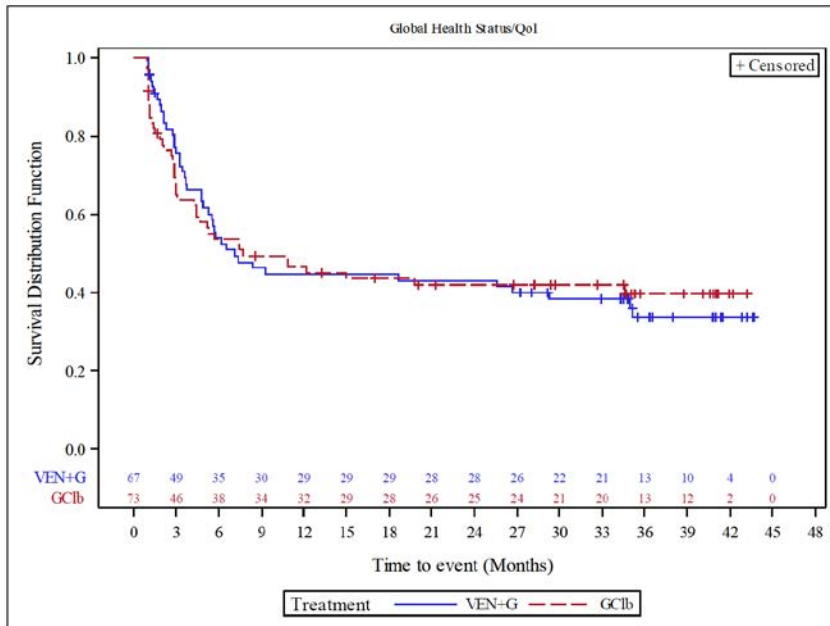


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

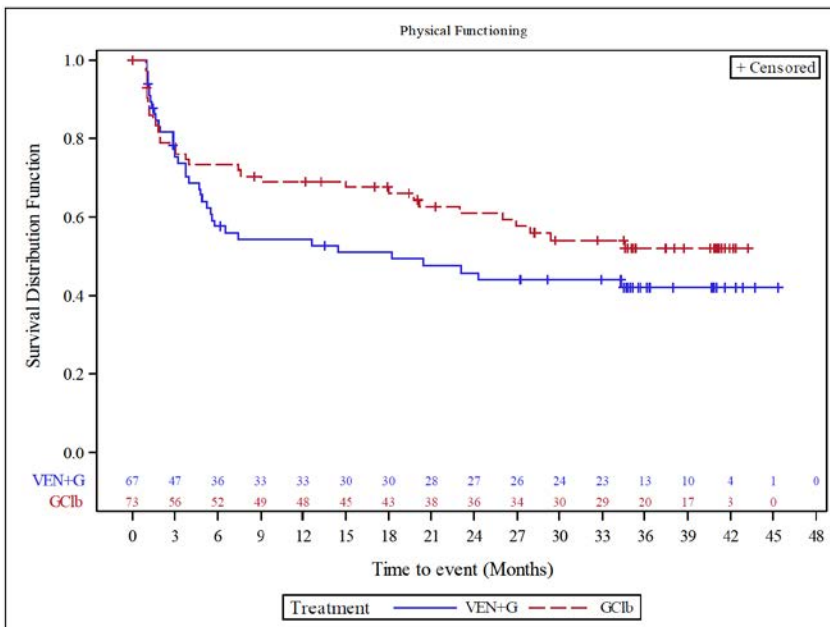


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

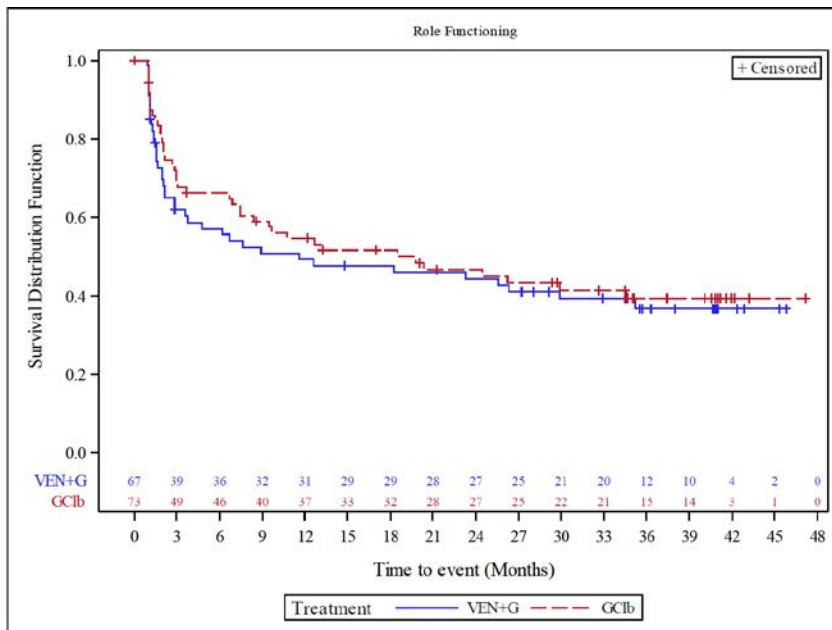


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

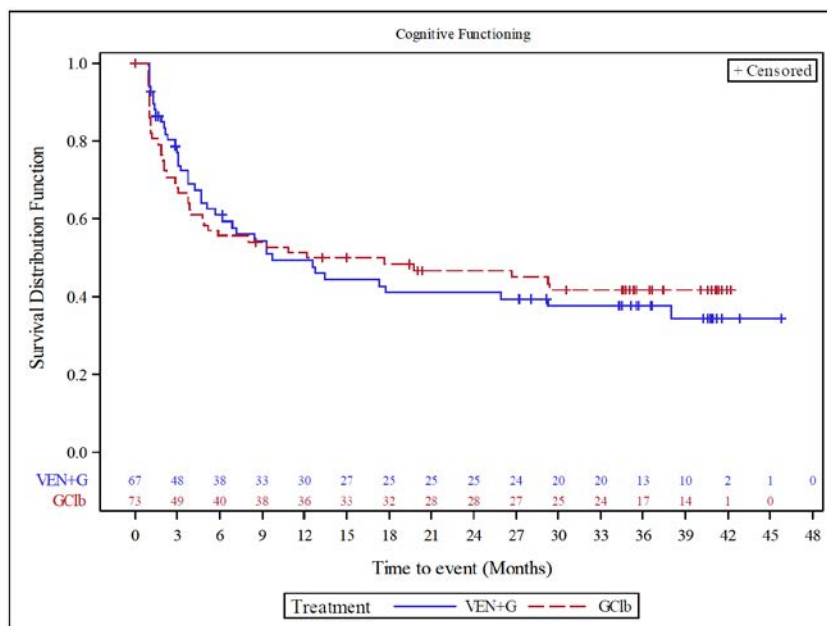


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

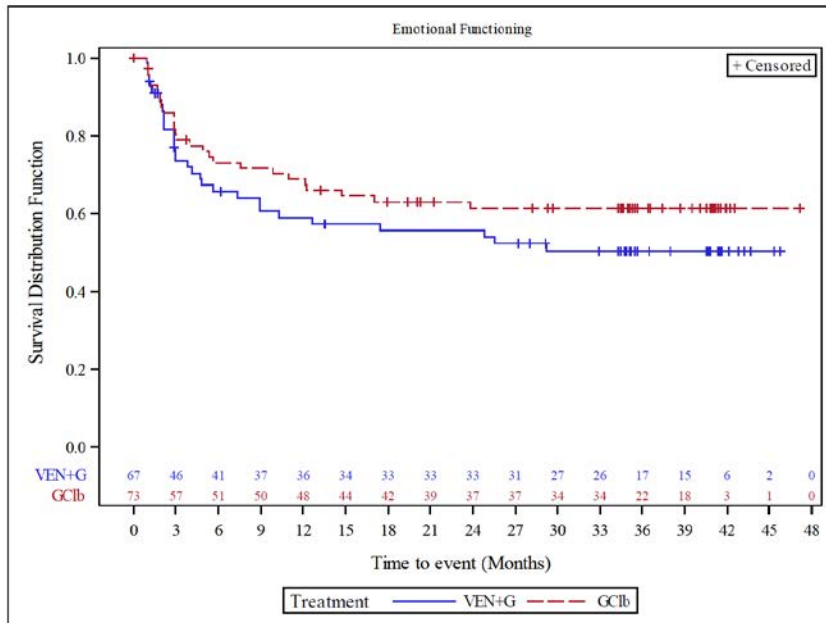


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

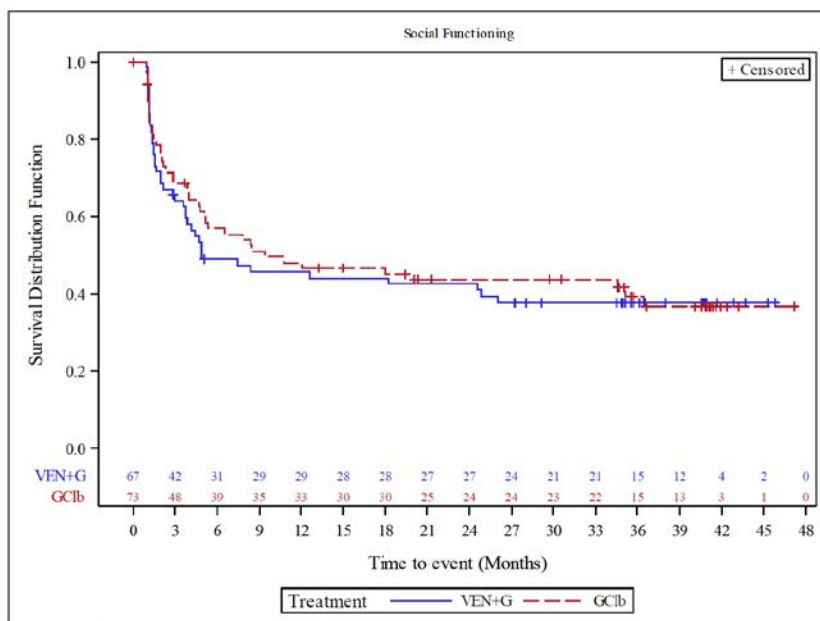


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Unerwünschte Ereignisse

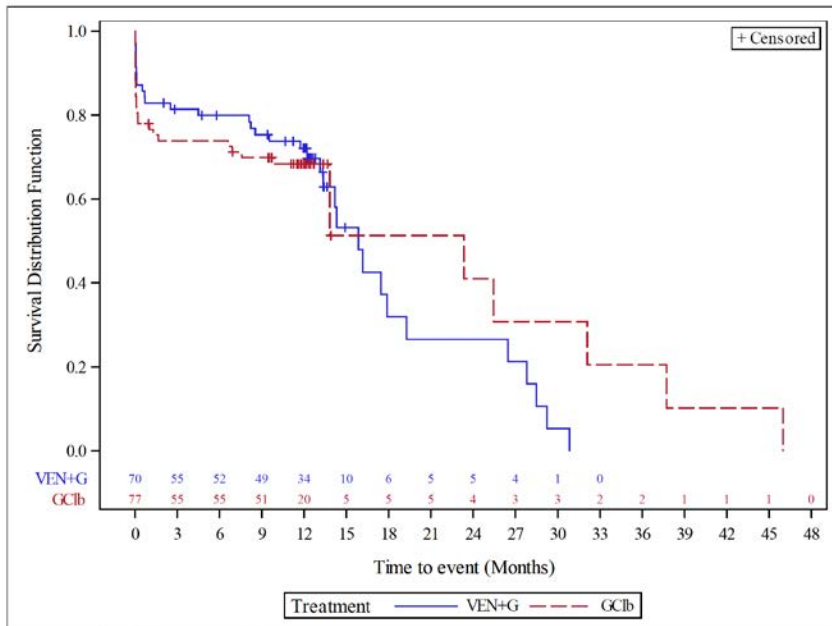


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs

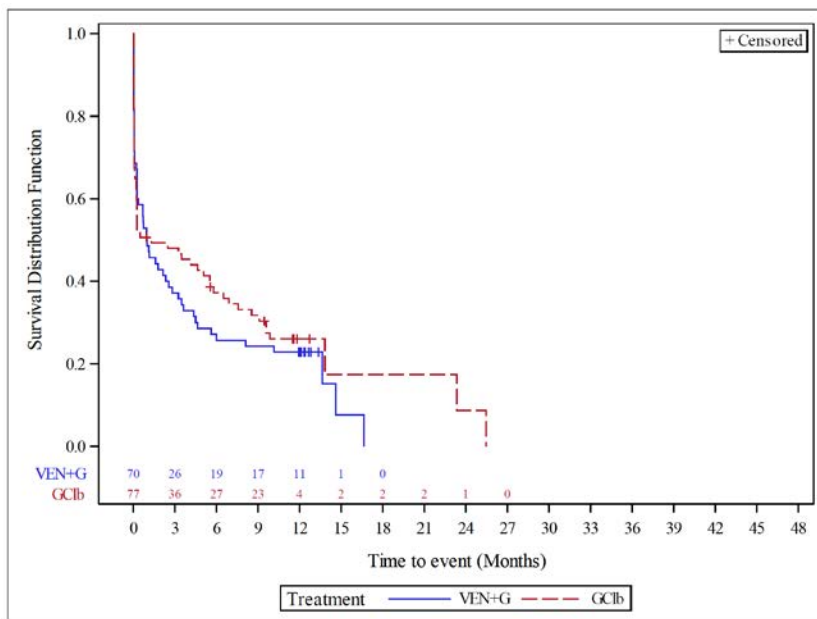


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE ≥ 3)

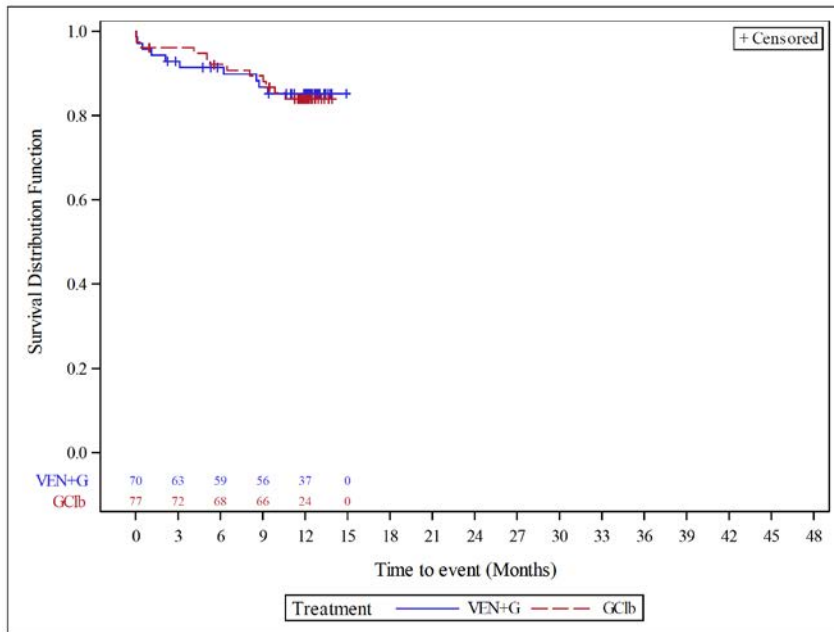


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

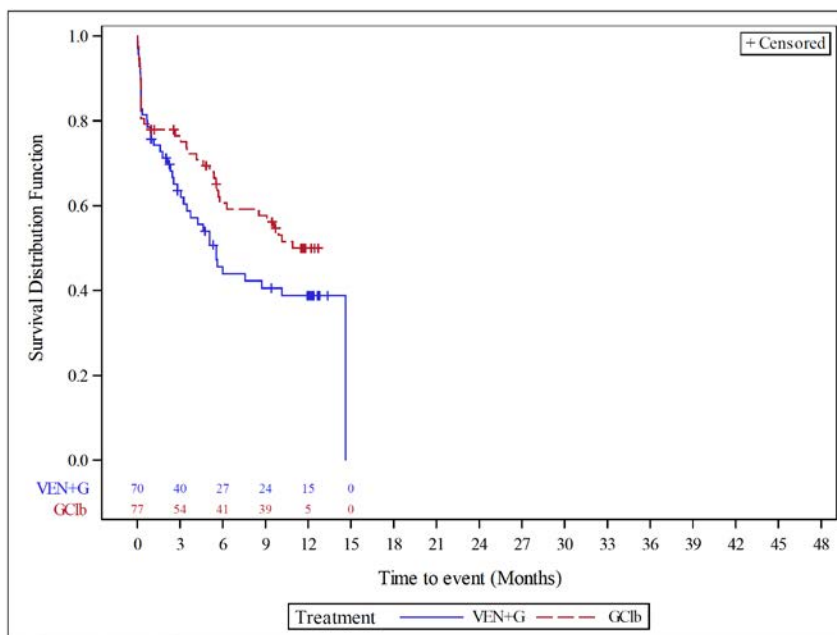


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zu Neutropenie (schwere UEs, CTCAE ≥ 3)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie CLL14, FCR-Therapie nicht geeignet

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Obinutuzumab N = 70	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 77
CLL14		
Gesamtrate UEs	68 (97,1)	77 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	49 (70,0)	53 (68,8)
Anaemie	11 (15,7)	12 (15,6)
Neutropenie	40 (57,1)	45 (58,4)
Thrombozytopenie	20 (28,6)	14 (18,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (58,6)	35 (45,5)
Obstipation	10 (14,3)	6 (7,8)
Diarrhoe	19 (27,1)	10 (13,0)
Uebelkeit	12 (17,1)	17 (22,1)
Erbrechen	10 (14,3)	5 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (48,6)	35 (45,5)
Ermuedung	8 (11,4)	11 (14,3)
Fieber	15 (21,4)	7 (9,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	41 (58,6)	35 (45,5)
Nasopharyngitis	7 (10,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	4 (5,7)	8 (10,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33 (47,1)	46 (59,7)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	31 (44,3)	43 (55,8)
Untersuchungen	21 (30,0)	29 (37,7)
Aspartataminotransferase erhoht	3 (4,3)	10 (13,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	11 (15,7)	18 (23,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (32,9)	28 (36,4)
Arthralgie	4 (5,7)	8 (10,4)
Rueckenschmerzen	8 (11,4)	7 (9,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (20,0)	12 (15,6)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (34,3)	27 (35,1)
Kopfschmerz	6 (8,6)	9 (11,7)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (12,9)	4 (5,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,9)	8 (10,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	26 (37,1)	18 (23,4)
Husten	15 (21,4)	9 (11,7)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Obinutuzumab N = 70	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 77
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	27 (38,6)	17 (22,1)
Pruritus	7 (10,0)	3 (3,9)
Gefaesserkrankungen	13 (18,6)	14 (18,2)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Obinutuzumab N = 70	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 77
CLL14		
Gesamtrate SUEs	34 (48,6)	31 (40,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (8,6)	2 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (15,7)	8 (10,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (5,7)	10 (13,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	4 (5,7)	4 (5,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (2,9)	5 (6,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (11,4)	5 (6,5)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,7)	4 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (10,0)	1 (1,3)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Obinutuzumab N = 70	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 70
CLL14		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	57 (81,4)	59 (76,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	41 (58,6)	41 (53,2)
Anaemie	4 (5,7)	5 (6,5)
Leukopenie	2 (2,9)	5 (6,5)
Neutropenie	37 (52,9)	33 (42,9)
Thrombozytopenie	13 (18,6)	11 (14,3)
Herzerkrankungen	4 (5,7)	3 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (5,7)	1 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (5,7)	2 (2,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	12 (17,1)	9 (11,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (8,6)	11 (14,3)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	6 (8,6)	6 (7,8)
Untersuchungen	12 (17,1)	11 (14,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (7,1)	3 (3,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (7,1)	7 (9,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (11,4)	4 (5,2)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,9)	4 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (7,1)	0 (0,0)
Gefaesserkrankungen	6 (8,6)	1 (1,3)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; k. A.: keine Angabe n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D – Ergänzende Darstellung von Responderanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in der Studie CLL14, FCR-Therapie nicht geeignet

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität – Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CLL14					
Morbidität					
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – ergänzende Darstellung</i>					
<i>Zeit bis zur Verschlechterung^c</i>					
<i>7 Punkte</i>	66	18,2 [5,4; n. b.] 33 (50,0)	73	34,6 [4,9; n. b.] 34 (46,6)	1,01 [0,61; 1,67]; 0,960
<i>10 Punkte</i>	66	22,9 [5,6; n. b.] 32 (48,5)	73	n. e. [5,2; n. b.] 33 (45,2)	1,00 [0,60; 1,66]; > 0,999
<p>a. HR und KI Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariablen, stratifiziert nach Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>b. p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>c. Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme) des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Anhang E – Ergänzende Darstellung von Responderanalysen für den Endpunkt B-Symptome in der Studie CLL14, FCR-Therapie nicht geeignet

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität – Ergebnisse zu B-Symptomen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CLL14					
Morbidität					
<i>Patientinnen und Patienten ohne B-Symptome^c zu Studienbeginn – ergänzende Darstellung</i>					
<i>Zeit bis zum 1. Auftreten von B- Symptomen</i>	41	<i>n. e. [n. b.; n. b.]</i> 2 (4,9)	44	<i>n. e. [n. b.; n. b.]</i> 6 (13,6)	0,37 [0,07; 2,08]; 0,246
<i>Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 B-Symptom^c zu Studienbeginn – ergänzende Darstellung</i>					
<i>Zeit bis zur Symptomfreiheit</i>	30	1,1 [1,0; 1,9] 29 (96,7)	33	1,0 [1,0; 1,4] 30 (90,9)	1,01 [0,52; 1,97]; 0,957
<i>Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomend</i>	30	<i>n. e. (40,9; n. b.)</i> 6 (20,0)	33	<i>n. e. [n. b.; n. b.]</i> 7 (21,2)	0,861 [0,239; 3,107]; 0,819
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariablen, stratifiziert nach Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>b. p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach Binet-Stadium und geografische Region</p> <p>c. Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % in ≤ 6 Monaten, Nachtschweiß, unerklärbares Fieber > 38°C</p> <p>d. Die Zeit bis zum Wiederauftreten umfasst den Zeitraum zwischen dem 1. Tag mit dokumentierter B-Symptomfreiheit und dem 1. Tag, an dem mindestens 1 B-Symptom (wieder) aufgetreten ist.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					