



本資料は、米国アッヴィ社が 2018 年 6 月 8 日(米国時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳し、2018 年 6 月 19 日(日本時間)、皆さまのご参考として供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容および解釈については英語が優先します。本資料(英文)については、[www.abbvie.com](http://www.abbvie.com) をご覧ください。なお本文中には日本未承認薬、未承認適応症に関する情報が含まれています。

## PRESS RELEASE

2018 年 6 月 19 日

アッヴィ、1 つ以上のレジメンの治療歴がある慢性リンパ性白血病または小リンパ球性リンパ腫の治療薬として、一定の投与期間でのベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法が米国 FDA の承認を取得したことを発表

- MURANO 第 III 相臨床試験において、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法は、標準治療の化学免疫療法レジメンであるベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法よりも再発/難治性(R/R)慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんの無増悪生存期間(PFS)に大きな改善をもたらし、病勢進行または死亡のリスクを 81%減少<sup>(1)</sup>
- ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群の奏効率(ORR)は高く、92%を達成<sup>(1)</sup>
- 今回の承認により、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法は CLL の治療薬として、一定の期間で投与する、従来の殺細胞性の化学療法を含まない最初のレジメンに

2018 年 6 月 8 日 イリノイ州ノースシカゴ-研究に重点を置くグローバルなバイオ医薬品企業であるアッヴィは、染色体 17p 欠失の有無を問わず 1 つ以上のレジメンの治療歴がある慢性リンパ性白血病(CLL)または小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者さんの治療薬として、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法が優先審査により米国食品医薬品局(FDA)の承認を取得したことを発表しました。

今回の承認は MURANO 第 III 相臨床試験のデータに基づくものです。このデータによって、標準治療の化学免疫療法レジメンであるベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法よりも再発/難治性(R/R) CLL 患者さんの無増悪生存期間(PFS)に大きな改善をもたらし、病勢進行または死亡のリスクを 81%減少させることが示されました<sup>1</sup>。

また、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群は奏効率(ORR)も高く、92%を達成したのに対し、化学免疫療法レジメン群では 72%でした<sup>1</sup>。

併用療法の安全性プロファイルは、ベネトクラスの既知の安全性プロファイルと一致しています。ベネトクラス+リツキシマブ（遺伝子組換え）併用投与群で最もよくみられた副作用（20%以上）は、好中球減少症、下痢、上気道感染、疲労、咳嗽および悪心でした<sup>1</sup>。

ベネトクラス+リツキシマブ（遺伝子組換え）は CLL の治療薬として、一定の期間で投与する、従来の殺細胞性の化学療法を含まない最初のレジメンであり、患者さんの選択肢の 1 つになります。

アツヴィの研究開発担当エグゼクティブ・バイスプレジデント兼最高科学責任者（CSO）のマイケル・セヴェリーノ医師（M.D.）は、次のように述べています。「この度、ベネトクラスの適応となる患者さんに現在の標準治療よりも病勢進行のリスクを著しく減少させる新たな機会が提供されることとなりました。この併用療法は、治療歴のある CLL 患者さんや SLL 患者さんに一定の期間、約 2 年後には投与を止めることができる、従来の殺細胞性の化学療法を含まない治療を提供します。これは患者さんにとって重要な一歩であり、引き続き、治療が困難な血液がんの患者さんに新たな治療選択肢を継続してお届けすることを心待ちにしています」

ベネトクラスは FDA から画期的治療薬（ブレイクスルー・セラピー）の指定を 4 回取得しています。これには R/R CLL 患者さんに対するベネトクラス+リツキシマブ（遺伝子組換え）併用投与レジメンも含まれています<sup>2</sup>。ベネトクラス+リツキシマブ（遺伝子組換え）併用投与レジメンは、ベネトクラスにとって優先審査を経た FDA による 2 番目の承認となります。米国以外でも、保健当局への承認申請および保健当局による審査が進行中です。

MURANO 試験の治験責任医師であり、Peter MacCallum Cancer Centre & Royal Melbourne Hospital（オーストラリア）の腫瘍内科部長でもあるジョン・シーモア医学博士（MBBS, Ph.D.）は次のように述べています。「R/R CLL や SLL 患者さんの治療薬としてベネトクラス+リツキシマブ（遺伝子組換え）併用療法が承認されたということは、第 III 相試験の結果の正当性が確認されたことを示しています。この試験では、無増悪生存期間において標準治療の対照群よりも大きな改善が認められました。無増悪生存期間は、がん分野で臨床的有用性を示すためのゴールドスタンダードと考えられています」

CLL は一般に進行が遅い骨髄および血液のがんであり、リンパ球と呼ばれる白血球の種類ががんになって異常に増殖します<sup>3</sup>。米国では、毎年新たに CLL と診断される患者さんが 20,000 例を超えています<sup>3</sup>。SLL は CLL と密接に関連していますが、CLL とは異なり、SLL のがん細胞は通常、骨髄や血液ではなくリンパ節や脾臓で見つかります。米国で SLL と診断される患者さんは毎年約 5,000 例に上ります<sup>4</sup>。

FDA は、染色体 17p 欠失の有無を問わず 1 つ以上のレジメンの治療歴がある CLL 患者さんや SLL 患者さんの単剤療法としてのベネトクラクスの適応拡大も承認しました。過去においては、2016 年 4 月に CLL に対する最初の BCL-2 阻害剤であるベネトクラクスは、1 つ以上のレジメンの治療歴があり FDA が承認した検査法で染色体 17p 欠失が認められた CLL 患者さんの治療薬として迅速承認により米国で単剤療法の承認を取得しています<sup>5</sup>。ベネトクラクスは、アツヴィとロシユ社が開発を行っています。米国ではアツヴィとロシユグループの一員であるジェネンテック社が共同販売しており、米国以外ではアツヴィが販売しています。

### MURANO 試験について

1 つ以上のレジメンの治療歴がある R/R CLL 患者さん計 389 例が国際多施設共同非盲検無作為化(1:1)MURANO 試験(NCT02005471)に登録されました。この試験は、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群(194 例)の有効性および安全性を、ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群(195 例)と比較するためにデザインされたものです。本試験の患者さんの年齢中央値は 65 歳(範囲:22~85 歳)でした<sup>1</sup>。

米国では、独立中央審査委員会(IRC)の評価による PFS に基づいて有効性が検討されました。PFS 中央値は、ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群において 18.1 カ月であったのに対し、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群では未到達でした[ハザード比:0.19、95%信頼区間(CI):0.13~0.28、 $P<0.0001$ ]。PFS の追跡調査期間中央値は 23.4 カ月(範囲:0~37.4 カ月以上)でした。その他の有効性評価項目は、IRC の評価による奏効率(ORR)[完全奏効(CR)+骨髄回復が不完全な完全奏効(CRi)、結節性部分奏効(nPR)または部分奏効(PR)と定義]および全生存期間(OS)でした<sup>1</sup>。

ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群でグレードを問わず最もよくみられた副作用(20%以上)は、好中球減少症(65%)、下痢(40%)、上気道感染(39%)、疲労(22%)、咳嗽(22%)および悪心(21%)でした。ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で副作用により投与を中止した患者さんは 16%、減量した患者さんは 15%、投与を中断した患者さんは 71%でした。ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で副作用により投与を中止した患者さんは 10%、減量した患者さんは 15%、投与を中断した患者さんは 40%でした。ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で好中球減少症によりベネトクラクスの投与を中断した患者さんは 46%、投与を中止した患者さんは 3%でした。また、血小板減少症により投与を中止した患者さんは 3%でした。ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群では、病勢進行なくベネトクラクスの最終投与から 30 日以内またはリツキシマブ(遺伝子組換え)の最終投与から 90 日以内に発現した致死性の副作用は患者さんの 2%(194 例中 4 例)で報告されました。重篤な副作用は患者さんの 46%で報告され、最も多く報告された重篤な副作用(5%以上)は肺炎(9%)でした<sup>1</sup>。

### 単剤療法試験について

M13-982 試験 (NCT01889186) は、1 つ以上のレジメンの治療歴があり、染色体 17p 欠失が認められた CLL 患者さん 106 例を対象とした多施設共同非盲検単群臨床試験でした。慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ (iwCLL) にて更新された米国国立がん研究所作業部会 (NCI-WG) ガイドライン (2008 年) を用いて IRC が評価した ORR でベネトクラスの有効性を検討しました。評価時点の投与期間中央値は 12.1 カ月 (範囲: 0~21.5 カ月) でした。試験の結果から ORR は 80% (95%CI: 71~87) であることが示されました。CR 率と CRi 率はそれぞれ 6% と 2% でした。nPR 率と PR 率はそれぞれ 3% と 70% でした。初回奏効までの期間 (TTFR)、奏効期間 (DOR)、微小残存病変 (MRD) が陰性となった患者さんの割合も評価しました<sup>1</sup>。

M12-175 試験 (NCT01328626) は、治療歴のある CLL 患者さんや SLL 患者さん (染色体 17p 欠失が認められた患者さんを含む) を登録した多施設共同非盲検試験でした。2008 年度版 iwCLL ガイドラインに従って 67 例の患者さん (CLL 患者さん 59 例、SLL 患者さん 8 例) の有効性を評価しました。評価時点の投与期間中央値は 22.1 カ月 (範囲: 0.5~50.1 カ月) でした。IRC の評価による ORR は 71% (95%CI: 58~82)、CR+CRi 率は 7%、PR 率は 64% でした。治験責任医師の評価による CLL 患者さんの ORR は 80% (CR+CRi 率 14%、PR+nPR 率 66%) でした。治験責任医師の評価による SLL 患者さん 8 例の ORR は 100% でした<sup>1</sup>。

M14-032 試験 (NCT02141282) は、イブルチニブまたはイデラリシブによる治療歴があり、それらの投与中または投与後に病勢進行が認められた CLL 患者さんを対象としてベネトクラスの有効性を評価する多施設共同非盲検試験でした。2008 年度版 iwCLL ガイドラインに従って 127 例の患者さん (イブルチニブによる治療歴のある患者さん 91 例、イデラリシブによる治療歴のある患者さん 36 例) の有効性を評価しました。解析時点の投与期間中央値は 14.3 カ月 (範囲: 0.1~31.4 カ月) でした。IRC の評価による ORR は 70% (95%CI: 61~78)、CR+CRi 率は 1%、PR 率は 69% でした。治験責任医師の評価による ORR は 65% (95%CI: 56~74) でした<sup>1</sup>。

単剤療法試験 3 試験の患者さん 352 例を併合したデータセットを対象として安全性を評価しました。致死性の副作用は患者さんの 2% で報告され、そのうち最も多く報告されたのは敗血症性ショック (2 例) でした。重篤な副作用は患者さんの 52% で報告され、最も多く報告された重篤な副作用 (5% 以上) は肺炎 (9%)、発熱性好中球減少症 (5%) および敗血症 (5%) でした。副作用により投与を中止した患者さんは 9%、減量した患者さんは 13% でした。グレードを問わず最もよくみられた副作用 (20% 以上) は、好中球減少症 (50%)、下痢 (43%)、悪心 (42%)、上気道感染 (36%)、貧血 (33%)、疲労 (32%)、血小板減少症 (29%)、筋骨格痛 (29%)、浮腫 (22%) および咳嗽 (22%) でした。最もよくみられたグレード 3 または 4 の副作用 (5% 以上) は好中球減少症 (45%)、血小板減

少症(20%)、貧血(18%)、肺炎(8%)、リンパ球減少症(7%)および発熱性好中球減少症(6%)でした<sup>1</sup>。

### ベネトクラクスについて(米国)

ベネトクラクスは BCL-2 と呼ばれる、体内の特定のタンパク質を標的とする BCL-2 阻害剤です<sup>1</sup>。CLL や SLL に罹患すると、BCL-2 が過剰発現し、がん細胞が自然に自己破壊するのを阻止します。ベネトクラクスは、アポトーシスの過程を回復させるために BCL-2 を標的としています<sup>1</sup>。

ベネトクラクスはアッヴィとロシュ社が開発しています。米国ではアッヴィとロシュグループの一員であるジェネンテック社が共同販売しており、米国以外ではアッヴィが販売しています。これら数社共同で、ベネトクラクスの BCL-2 研究に取り組んでおり、ベネトクラクスについては種々の血液がんを対象とした複数の臨床試験で現在評価しているところです<sup>6,7,8,9</sup>。

ベネトクラクスは現在、単剤療法として米国を含む 53 カ国で承認されています。アッヴィは現在、ロシュ社とジェネンテック社と共同で、治療に適格で必要性を有する患者さんにベネトクラクスを提供するため、世界中の規制当局と協力しています。

2016 年 4 月、米国食品医薬品局 (FDA) は、1 つ以上のレジメンの治療歴があり FDA が承認した検査法で染色体 17p 欠失が認められた CLL 患者さんの治療薬として、ベネトクラクスの迅速承認を初めて許可しました<sup>5</sup>。FDA は、奏効率に基づいて迅速承認下でこの適応症を承認しました<sup>5</sup>。今回の承認によりベネトクラクスは、染色体 17p 欠失の有無を問わず、1 つ以上のレジメンの治療歴がある CLL 患者さんや SLL 患者さんに対する治療薬として、リツキシマブ (遺伝子組換え) との併用療法または単剤療法が認められます<sup>1</sup>。

ベネトクラクスは FDA から画期的治療薬 (ブレイクスルー・セラピー) の指定を 4 回取得しています。これには 1 つ以上のレジメンの治療歴がある CLL 患者さんに対するベネトクラクス + リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用投与レジメンも含まれています<sup>2</sup>。この指定は、重篤または生命を脅かす疾患に対する治療薬の開発と審査の迅速化を目的としているものです<sup>10</sup>。今回承認されたベネトクラクス + リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用投与レジメンは、ベネトクラクスにとって優先審査を経た FDA による 2 番目の承認となります。2016 年 1 月、アッヴィはベネトクラクスの単剤での新薬承認申請 (NDA) に対し FDA から優先審査の指定を受けたことを発表しています。

## ベネトクラクスとは

ベネトクラクスは、染色体 17p 欠失の有無を問わず 1 つ以上のレジメンの治療歴がある慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者さんまたは小リンパ球性リンパ腫 (SLL) 患者さんの治療に用いられる処方薬です。

ベネトクラクスが小児で安全かつ有効であるかどうかは不明です。

## ベネトクラクスの米国における重要な安全性情報

ベネトクラクスについて認識しておくべき最も重要な情報とはどのようなものでしょうか。

ベネトクラクスは重篤な副作用を引き起こす可能性があります。以下に例を示します。

**腫瘍崩壊症候群 (TLS)** : TLS はがん細胞が短時間に崩壊することによって起こります。TLS は腎不全を引き起こし、透析治療が必要となる可能性があるほか、死に至ることもあります。担当の医療提供者は、TLS のリスクを低減させるため、ベネトクラクスの投与開始前と投与中に検査を行って TLS になるリスクがあるか調べます。補液の静脈内投与が必要になることもあります。ベネトクラクス投与中に TLS について調べるため、投与開始から 5 週間に血液検査を行います。予約したとおりに血液検査を受けることが重要です。ベネトクラクス投与中に、発熱、悪寒、悪心、嘔吐、錯乱、息切れ、痙攣発作、不整脈、暗色尿、混濁尿、異常な疲労、筋肉痛、関節痛など、TLS の症状があらわれた場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。

**TLS になるリスクを低減させるため、ベネトクラクスを服用するときは、水分を多くとること。** ベネトクラクス初回投与の 2 日前から毎日コップ 6~8 杯 (合計で約 56 オンス) の水を飲み始め、初回投与当日や用量が増量されたときも毎回飲んでください。

ベネトクラクスを服用すべきでないのはどのような患者さんですか。

ベネトクラクスの服用を開始し、徐々に増量している間は、腫瘍崩壊症候群が増えるリスクがあるため、特定の薬剤を服用しないでください。

- 処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントなど、服用している薬剤をすべて担当の医療提供者に伝えてください。ベネトクラクスと他剤が互いに影響し合って、重篤な副作用を引き起こすおそれがあります。
- 担当の医療提供者に相談せずにベネトクラクス投与中に新たな薬剤の服用を開始しないでください。

ベネトクラクスを服用する前に、あなたの医学的情報をすべて担当の医療提供者に伝えてください。例えば、次のような場合です。

- 腎障害または肝障害がある
- 塩分または電解質(カリウム、リン、カルシウムなど)に問題がある
- 血中の尿酸値が高い、または痛風の既往歴がある
- ワクチン接種を予定している。ベネトクラクスの投与前、投与中または投与後は担当の医療提供者が接種してもよいと言うまで「生ワクチン」を接種しないでください。予防接種またはワクチンの種類について不確かな場合は、担当の医療提供者にお尋ねください。ベネトクラクス投与中はこのようなワクチンを安全に接種できない、または接種しても効果が得られないことがあります。
- 妊娠している、または妊娠を計画している場合。ベネトクラクスは胎児に害を及ぼすおそれがあります。妊娠可能な場合、担当の医療提供者はベネトクラクス投与開始前に妊娠検査を行います。ベネトクラクス投与期間中と最終投与後 30 日間は効果的な避妊を行ってください。妊娠した、または妊娠したと思われる場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
- 授乳中または授乳を計画している場合。ベネトクラクスが母乳に移行するかどうかは不明です。ベネトクラクス投与期間中は授乳しないでください。

ベネトクラクス服用中はどのようなことを避けるべきですか。

ベネトクラクスを服用している間は、グレープフルーツジュースを飲まないこと。また、グレープフルーツ、セビリヤオレンジ(マーマレードに使用されることが多い)またはスターフルーツを食べないこと。これらの製品や産物は血中のベネトクラクスの量を増加させる可能性があります。

ベネトクラクスの副作用はどのようなものですか。

ベネトクラクスは重篤な副作用を引き起こすおそれがあります。例えば、次のような副作用です。

- **白血球数低値(好中球減少症)**: 白血球数低値はベネトクラクスでよくみられますが、重度になることもあります。担当の医療提供者は、血球数を調べるためベネトクラクス投与期間中に血液検査を行います。ベネトクラクスを服用している間に発熱や感染の徴候がみられる場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。

ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)を併用したときの主な副作用は、白血球数低値、下痢、上気道感染、咳嗽、疲労、悪心などです。

ベネトクラクスを単剤で投与したときの主な副作用は、白血球数低値、下痢、悪心、上気道感染、赤血球数低値、疲労、血小板数低値、筋肉痛、関節痛、腕、脚、手および足の腫脹、咳嗽などです。

ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)を併用したときの主な副作用は、下痢、悪心、上気道感染、疲労感などです。

ベネトクラクスによって、男性の受精能に問題が生じることがあります。子どもをもうける能力に影響を及ぼす可能性があります。受精能について心配な場合は、担当の医療提供者にご相談ください。

これらは必ずしもベネトクラクスの副作用とは限りません。心配な副作用または治らない副作用がある場合は、担当の医療提供者に伝えてください。

処方薬の副作用を FDA に報告することが推奨されています。ウェブサイト [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) (<http://www.fda.gov/medwatch>) から、または 1-800-FDA-1088 に電話してください。

**ベネトクラクスの米国の処方情報(投薬ガイドを含む)の全文はここ**

([http://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf?\\_ga=2.72541136.2129525565.1507581927-627258394.1505229110](http://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf?_ga=2.72541136.2129525565.1507581927-627258394.1505229110))を参照してください。世界各国で処方情報はさまざまです。完全な情報は各国の製品ラベルを参照してください。

### **患者さんへの支援**

米国では、ベネトクラクスを服用している患者さんのうち適格な方に対しては患者支援が適用されます。薬剤の費用を負担できず、支援を受ける場合は [www.pparx.org](http://www.pparx.org) (<http://www.pparx.org/>) にご連絡ください。

### **がん分野におけるアッヴィについて**

アッヴィでは、当社がもつ生物学の中心分野の深い知識を、最先端の技術と独自に組み合わせ、科学者、臨床専門家、同業企業、支援団体、患者さんなどのパートナーと協力して、がん治療に変革をもたらす医薬品の発見と開発に努めています。当社は、一部の非常に消耗性の高い広範囲ながんの治療法で、このような革新的な進歩を実現することに重点を置いています。また、患者さんが当社のがん治療薬を使用できるようにするためのソリューションの探求にも取り組んでいます。2015年にファーマサイクリクス社を買収し、2016年に Stemcentrx 社を買収したことで、研究開発活動と共同研究により、現在アッヴィのがん分野のポートフォリオは、市販されている医薬品と複数の新規分子を含むパイプラインで構成されています。それらは 20 種類を超える、異なる型の腫瘍に関する、200 件以上の臨床試験において世界中で評価されています。詳細については、<http://abbvieoncology.com> をご覧ください。



## アッヴィについて

アッヴィは、世界で最も複雑かつ深刻な疾患に対する革新的な先進治療薬の開発に努めるグローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業です。その専門知識、献身的な社員、イノベーション実現に向けた独自の手法を通じて、自己免疫疾患、がん、C型慢性肝炎などのウイルス感染症およびニューロサイエンスの4つの主要治療領域での治療を大きく向上させることをミッションに掲げています。世界中の人々が持つ健康上の課題への解決策を進歩させるため、75カ国以上の国でアッヴィ社員が日々取り組んでいます。アッヴィの詳細については、[www.abbvie.com](http://www.abbvie.com) をご覧ください。よろしければ Twitter アカウント [@abbvie](https://twitter.com/abbvie) もフォローください。また、人財情報は [Facebook](https://www.facebook.com/abbvie) や [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) ページもご参照ください。

## アッヴィ 今後の見通しに関する陳述

本リリースにおける記載には、1995年米国私募証券訴訟改革法に示される「今後の見通しに関する陳述」が含まれています。「確信」「期待」「予測」「計画」という言葉およびそれに類する表現は、一般に将来予想に関する陳述となります。当社からの注意喚起として、このような将来予想に関する陳述はリスクおよび不確実性による影響を受け、実際の結果と将来予想に関する陳述での予測との間に大幅な相違が生じる可能性があります。このようなリスクおよび不確実性には、知的財産に対する脅威、他社製品との競合、研究および開発プロセスに特有の困難、敵対的訴訟または政府による介入、業界に関連する法律および規制の変更などがあります。

アッヴィの経営に影響を及ぼす可能性のある経済、競合状況、政府、科学技術およびその他の要因については、Securities and Exchange Commission (米国証券取引委員会) に提出済みのアッヴィの2017年度アニュアルレポート(10-K書式)の1A項「リスク要因」に記載しています。アッヴィは、法律で要求される場合を除き、本リリースの発表後に発生した出来事または変化によって、今後の見通しに関する陳述を更新する義務を負わないものとします。

---

1 Venclexta (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.

2 Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2016:1-3.

3 American Cancer Society (2015). Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003111-pdf.pdf>. Accessed June 2018.

4 Seattle Cancer Care Alliance (2018). Chronic Lymphocytic Leukemia Facts. <https://www.seattlecca.org/diseases/chronic-lymphocytic-leukemia-cll/cll-facts>. Accessed June 2018.

5 U.S. Food and Drug Administration (2016). News and Events: FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality.

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm495253.htm>.

Accessed June 2018.

6 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01994837: A Phase 2 Study of ABT-199 in subjects with Acute Myelogenous Leukemia (AML). Accessed June 2018.

7 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01794520: Study evaluating ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Multiple Myeloma. Accessed June 2018.

8 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01328626: A Phase 1 study evaluating the safety and pharmacokinetics of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. Accessed June 2018.

9 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01889186: A study of the efficacy of ABT-199 in subjects with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia with the 17p deletion. Accessed June 2018.

10 U.S. Food and Drug Administration (2018). Fact Sheet: Breakthrough Therapies.

<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDASIA/ucm329491.html>. Accessed June 2018.