

本資料は、米国アッヴィ社が 2019 年 6 月 24 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、2019 年 7 月 4 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 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

2019 年 07 月 04 日

アッヴィ、t(11;14)染色体異常陽性の多発性骨髄腫患者さんを対象とする ベネトクラクス第 III 相試験に対する、米国食品医薬品局による部分的な 実施保留命令の解除を発表

- 米国食品医薬品局(FDA)は、CANOVA 試験の治験実施計画書の改訂に関する合意に基づいて、部分的な実施保留命令を解除し、新たなリスク低減措置、治験実施計画書で規定されるガイドライン、最新の無益性基準などを含めた治験実施計画改訂を実施
- t(11;14)遺伝子バイオマーカーは、多発性骨髄腫患者さんの染色体異常を調べる最も一般的な指標で、日常的に行われる検査

イリノイ州ノースシカゴ、2019 年 6 月 24 日(米国時間)ーグローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業であるアッヴィ(NYSE: ABBV)は、再発/難治性の多発性骨髄腫の治験薬としてベネトクラクスを評価する第 III 相試験、CANOVA 試験(M13-494)に対する部分的な実施保留命令を FDA が解除したこと発表しました。CANOVA 試験では、(11;14)転座陽性の再発/難治性多発性骨髄腫患者さんを対象に、ベネトクラクスとデキサメタゾンの併用投与と、ポマリドミドとデキサメタゾンの併用投与を比較評価しています。t(11;14)遺伝子バイオマーカーは、多発性骨髄腫患者さんの染色体異常を調べる最も一般的な指標で、日常的に行われる検査です¹。

FDA は新たなリスク低減措置、治験実施計画書で規定されるガイドライン、最新の無益性基準など、CANOVA 試験の治験実施計画書の改訂に関する合意に基づいて、部分的な実施保留命令を解除しました。承認された治験実施計画書に基づいて、各治験参加施設の判断により CANOVA 試験の登録を再開することができます。

多発性骨髄腫の患者さんを対象にベネトクラクスを評価している他のすべての臨床試験については、FDA による次のステップの評価が継続している間は、部分的な実施保留を続けることとなります。慢性リンパ性白血病(CLL)や急性骨髄性白血病(AML)などを含め、既に承認されているベネトクラクスの適応症には、この部分的な実施保留による影響は生じません。既に承認を得ている適



応症に対するベネトクラスのベネフィット／リスクのプロファイルについては、これまでと同様に信頼できるものであると、アッヴィは考えています。

アッヴィの血液学分野の開発グローバル責任者であるモハメド・ザキ医師 (M.D./Ph.D.) は、次のように述べています。「CANOVA 試験が前進することになったことを嬉しく思っています。承認が得られれば、t(11;14) バイオマーカー検査が治療に良好な反応を示すと予想される患者さんの特定に役立ち、治療を選択する際には、より明確な指針を医師に提供できるようになります。私たちは世界中の規制当局と密接に協力し、多発性骨髄腫の患者さんに対するベネトクラスの可能性を解明する努力を続けるとともに、t(11;14) 染色体異常を有する患者さんを対象に研究を進展させていきます」

欧州血液学会 (EHA) が開催した第 24 回年次総会での最新演題口演セッション (6 月 16 日、日曜日) において、再発／難治性多発性骨髄腫の患者さんを対象に評価する第 III 相 BELLINI 試験の結果が発表されました。今後開催される学会または医学雑誌で追加データが発表される予定です²。

アッヴィは、多発性骨髄腫の治験薬としてベネトクラスを評価するすべての試験に対し、FDA が部分的な実施保留命令を指示したことを 2019 年 3 月に発表しました。この実施保留命令は、再発／難治性多発性骨髄腫の患者さんを対象にベネトクラスとボルテゾミブおよびデキサメタゾンの併用投与 (Ven+Vd) とプラセボ投与 (プラセボ+Vd) を比較する第 III 相 BELLINI 試験のデータを評価した後の下されました。この BELLINI 試験のデータでは、ベネトクラス群の死亡率 [194 例中 41 例 (21%)] が、試験の対照群 [97 例中 11 例 (11%)] よりも高いことが示され、全生存のハザード比 (HR) は 2.027 [95% 信頼区間 (CI) : 1.042~3.945] でした。最も多かった死因は病勢進行 (45%) でした。重篤な有害事象 (48% vs. 50%) および重篤な感染 (28% vs. 27%) の発現率は、両群間で同程度でした²。

ベネトクラスは多発性骨髄腫の治療薬として、いずれの国においても規制当局の承認を得ていません。

多発性骨髄腫については治療の選択肢があるにもかかわらず、最適な治療継続法が見いだされていません³。ほぼ全ての多発性骨髄腫患者さんが、最終的に再発に至っています。これは不良な転帰と関連し、再発した際の寛解期間は通常、前回よりも短くなります⁴。多発性骨髄腫患者さんの平均余命は診断後、約 5~6 年です⁵。多発性骨髄腫は血液がんとして 2 番目に多く発現する疾患で、本年は全世界でほぼ 140,000 例の患者さんが多発性骨髄腫と診断されることが予想されています^{6,7}。



ベネトクラクスはアッヴィとロシュ社が開発を行っています。米国ではアッヴィとロシュグループ内の企業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。

CANOVA 試験について

CANOVA 試験は、t(11;14)陽性の再発／難治性多発性骨髄腫の患者さんを対象に、ベネトクラクスまたはポマリドミドに加えデキサメタゾンを用いた第 III 相多施設共同無作為化非盲検試験です⁸。

BELLINI 試験について

BELLINI 試験は、1～3 のレジメン治療歴があり、プロテアソーム阻害剤による効果がある、もしくは投与歴がない、再発／難治性多発性骨髄腫の患者さんを対象に、ベネトクラクスまたはプラセボに加えボルテゾミブおよびデキサメタゾンを用いた多施設共同無作為化二重盲検試験です。BELLINI 試験には 291 例の患者さんが登録され、ベネトクラクス群は 194 例、プラセボ群は 97 例でした⁹。

BELLINI 試験では、主要評価項目である無増悪生存 (PFS) の改善が達成され [22.4 カ月 vs. 11.5 カ月 (ハザード比 0.63, $p=0.01$)]、追跡期間中央値は 18.7 カ月でした。ベネトクラクス群では対照群と比較して、全奏効率 (ORR) (82% vs. 68%, $p<0.01$) および非常によい部分奏効 (very good partial) 以上の奏効率 (59% vs. 36%, $p<0.01$) で統計学的に有意な改善が確認されました。全生存期間は中央値に到達しませんでした [HR 2.027, 95%CI: 1.042~3.945]²。

ベネトクラクス群で発生した死亡例の大多数は、感染および病勢進行と関連していることが安全性解析で示されました。試験集団のうち 52 例が死亡し、その内訳はベネトクラクス群で 41 例 (21%)、プラセボ群では 11 例 (12%) で、最も多かった死因は病勢進行でした (45%)。重篤な有害事象の発現率 (48% vs. 50%) および重篤な感染の発現率 (28% vs. 27%) は、両群間で同程度でした²。

ベネトクラクスについて

ベネトクラクスは、BCL-2 タンパク質に選択的に結合して阻害するファーストインクラスの薬剤です。いくつかの血液がんでは、BCL-2 がアポトーシスと呼ばれるがん細胞の自然死または自己破壊の過程を阻止します。ベネトクラクスは、BCL-2 タンパク質を標的とし、がん細胞で失われたアポトーシスの過程を回復させる作用があります¹⁰。

ベネトクラクスは、アッヴィとロシュ社が開発を行っています。米国ではアッヴィとロシュグループ内の企業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。これらの数社が共同で BCL-2 研究に取り組んでおり、ベネトクラクスは種々の血液がんおよびその他のがんを対象に複数の臨床試験で現在評価されています。



ベネトクラクスは、米国を含め 50 を超える国で承認されています。多発性骨髄腫の治療薬としては、いずれの国においても規制当局の承認を得ていません。アツヴィは現在、ロシュ社と共同で、治療を必要とする、さらに多くの適格な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。

ベネトクラクスの米国における使用および重要な安全性情報¹⁰

使用

ベネトクラクスは処方薬です。本剤の適応は以下のとおりです。

- 染色体 17p 欠損の有無を問わず 1 つ以上のレジメンの治療歴がある成人の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
- 以下に該当する初発の急性骨髄性白血病 (AML) 成人患者さんに対するアザシチジン、デシタビンまたは低用量シタラビンとの併用療法
 - 75 歳以上、または
 - AML 以外に、標準的な化学療法を妨げる医学的状態にある

ベネトクラクスの小児に対する安全性および有効性は確立されていません。

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り起こります。TLS は腎不全を引き起こし、透析治療が必要になる可能性がある他、死に至ることもあります。担当の医療従事者は、ベネトクラクスの投与開始前に検査を行い、TLS を引き起こすリスクがあるかを調べます。TLS 発現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および投与中に別の薬剤の投与を受けていただきます。補液の静脈内投与が必要になることもあります。また、ベネトクラクスの投与開始時および投与中に、TLS について調べるため、血液検査を行います。

予定通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、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には、すぐに担当の医療従事者に伝えてください。



TLS が発現す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水を飲んでください。

副作用がみられた場合、担当の医療従事者はベネトクラクスの投与を延期したり、用量を減らしたり、投与を中止したりすることがあります。

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 TLS 発現が増大す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全て担当の医療従事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い、重篤な副作用を引き起こすおそれがあります。
- 担当の医療従事者に相談せず、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従事者に伝えてください。例えば、次のような場合です。

- 腎障害がある。
- 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従事者が接種を認めるまで「生ワクチン」は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、担当の医療従事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。妊娠可能な患者さんの場合、担当の医療従事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、すぐに担当の医療従事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。これらの製品や果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、ベネトクラクス投与ではよくみられる所見ですが、重度に至ることもあります。担当の医療従事者は、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。
- **感染**:ベネトクラクスの投与期間中に、死亡や肺炎、血液の感染(敗血症)などの重篤な感染が発生しています。ベネトクラクス投与期間中に発熱や感染の徴候がみられる場合は、すぐに担当の医療従事者が慎重なモニタリングと治療を行います。

ベネトクラクス投与期間中に発熱や感染の徴候がみられる場合は、すぐに担当の医療従事者に伝えてください。

CLL 患者さんまたは SLL 患者さんにベネトクラクスをオビヌツズマブまたはリツキシマブ(遺伝子組換え)と併用したとき、またはベネトクラクスを単剤で投与したときに生じる主な副作用は、白血球数低値、血小板数低値、赤血球数低値、下痢、悪心、上気道感染、咳嗽、筋肉痛、関節痛、疲労、ならびに腕、脚、手および足の腫脹などです。

AML 患者さんにベネトクラクスをアザシチジン、デシタビンまたは低用量シタラビンのいずれかと併用したときに生じる主な副作用は、白血球数低値、悪心、下痢、血小板数低値、便秘、白血球数低値を伴う発熱、赤血球数低値、血液の感染、発疹、浮動性めまい、低血圧、発熱のほか、腕、脚、手および足の腫脹、嘔吐、疲労、息切れ、出血、肺の感染、胃痛(腹痛)、筋肉痛、背部痛、咳嗽、咽喉痛などです。

ベネトクラクスにより、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、担当の医療従事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。詳細については、担当の医療従事者または薬剤師にお尋ねください。

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

<http://www.fda.gov/medwatch> または電話番号 1-800-FDA-1088 から報告してください。



薬剤の購入が経済的に難しい場合は、www.pparx.org にお問い合わせ支援を受けてください。

米国でのベネトクラスの処方情報(投薬ガイドを含む)の全文は[以下](#)を参照してください。世界各国で処方情報は異なります。完全な情報については各国の添付文書を参照してください。

欧州におけるベネトクラスの使用および重要な安全性情報¹¹

ベネトクラスの適応症

ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法の適応は、1つ以上のレジメンの治療歴がある成人の慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんの治療です。

ベネトクラス単剤療法の適応は、以下に該当する CLL 患者さんの治療です。

- B 細胞受容体シグナル伝達経路阻害剤が適していないか無効であり、染色体 17p 欠失または TP53 変異が認められる成人患者さん、または
- 化学免疫療法および B 細胞受容体シグナル伝達経路阻害剤が無効であり、染色体 17p 欠失または TP53 変異が認められない成人患者さん

欧州におけるベネトクラスの重要な安全性情報

禁忌

有効成分またはいずれかの添加物に対する過敏症は禁忌となります。TLS 発現のリスクが高まるため、投与開始時および用量漸増期間中の強力な CYP3A 阻害剤との併用も禁忌となります。ベネトクラスの効果が弱まる可能性があるため、セントジョーンズワート含有製品との併用も禁忌となります。

重要な基本的注意と使用上の注意

治療歴があり腫瘍量の多い CLL 患者さんにおいて、ベネトクラスを投与した際に発生した TLS が認められており、致死的事象も発生しています。ベネトクラス投与により、最初の 5 週間の用量漸増期間に TLS が発現するリスクがあります。迅速な管理を必要とする TLS と一致した電解質の変化が、早ければベネトクラス初回投与後 6~8 時間、あるいは各増量時に認められることがあります。リスクの有無を評価し、TLS に対する適切な予防措置、モニタリングおよび管理上の措置を講じる必要があります。

好中球減少症(グレード 3 または 4)の発現が報告されているため、ベネトクラス投与期間を通じて全血球数をモニタリングしてください。死亡に至った敗血症を含む重篤な感染症事象が報告され



ています。感染症の徴候があらわれた場合には、対症療法または抗菌剤の投与を考慮してください。

投与期間中、または投与期間終了後は B 細胞が回復するまで、生ワクチンは接種しないでください。

薬物相互作用

CYP3A 阻害剤は、ベネトクラスの血漿中濃度を増加させる可能性があります。投与開始時および用量漸増期: TLS 発現のリスクを増大させるため、強力な CYP3A 阻害剤の投与は禁忌とし、中程度の CYP3A 阻害剤の投与も避けてください。中程度の CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合、医師は製品情報概要を参照し、用量調節に関する推奨事項を確認してください。1 日量が安定した時点: 中程度または強力な CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合、医師は製品情報概要を参照し、用量調節に関する推奨事項を確認してください。

投与開始時および用量漸増期間中は P-gp および BCRP 阻害剤との併用は避けてください。

CYP3A4 誘導剤は、ベネトクラスの血漿中濃度を減少させる可能性があります。中程度または強力な CYP3A 誘導剤との併用は避けてください。これらの薬剤は、ベネトクラスの血漿中濃度を低下させる可能性があります。

胆汁酸捕捉剤とベネトクラスを併用投与すると、ベネトクラスの吸収が低下する可能性があるため、この併用投与は推奨されません。

副作用

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用療法の試験でベネトクラスの投与を受けた患者さんにおいて、グレードを問わず最も多く発現した副作用(20%以上)は、好中球減少症、下痢および上気道感染でした。単剤療法の試験で、最も多く発現した副作用は、好中球減少症/好中球数減少、下痢、悪心、貧血、疲労および上気道感染でした。

ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法またはベネトクラスの単剤療法で最も多く発現した重篤な副作用(2%以上)は、肺炎、発熱性好中球減少症および TLS でした。

ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者さんのうち、副作用により投与を中止した患者さんは 16%、ベネトクラスの単剤療法を受けた患者さんでは 9%でした。ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者さんのうち、副作用により用量調節が行われた患者さんは 15%、ベネトクラスの単剤療法を受けた患者さんでは 2%でした。ベネ



トクラクスとリツキシマブ（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者さんのうち、投与を中断した患者さんは71%でした。

特定の集団

腎機能が低下している患者さん（CrCl 80 mL/min 未満）に対しては、TLS 発現 リスクの軽減のために予防とモニタリングを強化する必要があります。重度の腎機能障害がある患者さん（CrCl 30 mL/min 未満）、または透析中の患者さんに対する安全性は確立されていません。また、このような患者さんに推奨される用量も特定されていません。重度の腎機能障害がある患者さんには、有益性がリスクを上回る場合にのみ、ベネトクラクスを投与してください。重度の腎機能障害がある患者さんに投与する際は、TLS 発現 のリスクが増大するため、毒性の徴候がないか注意深くモニタリングしてください。

ベネトクラクスを妊娠中の女性に投与すると、胚・胎児に害を及ぼすおそれがあります。また、授乳中の女性には、投与期間中は授乳を中止するよう指導してください。

上記は、すべての安全性情報を完全に要約したものではありません。ベネトクラクスの製品情報概要(SmPC)の全文については、www.ema.europa.euをご覧ください。世界各国で処方情報は異なります。完全な情報については各国の添付文書を参照してください。

がん分野におけるアッヴィについて

アッヴィでは、当社が持つ生物学の中心分野における深い知識を、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において、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ソリューションの探求にも取り組んでいます。2015年にPharmacyclics社を、2016年にはStemcentrx社を買収し、現在アッヴィのがん分野のポートフォリオは研究開発と共同研究により、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、異なる型の腫瘍について、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://www.abbvie.com/oncology>をご覧ください。

アッヴィについて

アッヴィは、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業です。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を行っています。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、免疫疾患、がん、ウイルスおよび神経疾患の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展させるため、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 をご覧ください。Twitter アカウント [@abbvie](https://twitter.com/abbvie)、[Facebook](https://www.facebook.com/abbvie)、[LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) や [Instagram](https://www.instagram.com/abbvie) でも情報を公開しています。

アッヴィ 今後の見通しに関する記述

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記述」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記述となります。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記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記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 2018 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記述を更新する義務を負わないものとします。

-
1. Anderson, K. C. (2014). Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®).
 2. Kumar, et al. EHA 2019 Abstract #LBA2601.
 3. Costello, C., & Mikhael, J. R. (2018). Therapy sequencing strategies in multiple myeloma: Who, what and why? *Future Oncology*, 14(2), 95-99.
 4. Myeloma UK. Infopack for relapsed and/or refractory myeloma patients. https://www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2018/03/Myeloma-UK-Infopack-for-relapsed_refractory-myeloma-patients.pdf [ONLINE] Accessed June 14, 2019.
 5. SEER Cancer Stat Facts: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. [ONLINE] Accessed, June 14, 2019.
 6. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016; 43(6): 676-681.
 7. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol.* 2018; 4(9): 1221-1227.
 8. Clinicaltrials.gov (2018). NCT 03539744: A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CANOVA). Accessed June 14, 2019.
 9. Clinicaltrials.gov (2018). NCT02755597: A study evaluating venetoclax (ABT-199) in multiple myeloma subjects who are receiving bortezomib and dexamethasone as standard therapy. Accessed March 2019.
 10. VENCLEXTA (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, IL.: AbbVie Inc.
 11. Summary of Product Characteristics for VENCLEXTA (venetoclax). Ludwigshafen, Germany: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.