

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach
mindestens 1 Vorbehandlung)

Vom 5. August 2021

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acalabrutinib (Calquence) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	27
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	30
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.4 Therapiekosten.....	31
3. Bürokratiekostenermittlung	41
4. Verfahrensablauf	41

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Acalabrutinib ist der 1. Dezember 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. November 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen sowie die vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Acalabrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acalabrutinib (Calquence) gemäß Fachinformation

Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. August 2021):

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
 - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
 - Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
 - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR);

unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

oder

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat)

- c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Ibrutinib,
- Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
- Venetoclax in Kombination mit Rituximab,
- Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
- Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
- Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR),
- Ibrutinib in Kombination mit BR und
- Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Acalabrutinib die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ibrutinib (als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab), Idelalisib (in Kombination mit Rituximab), Venetoclax (als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab), Rituximab (in Kombination mit einer Chemotherapie), Prednisolon und Prednison zugelassen. Die chronische lymphatische Leukämie wird den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß sind ebenfalls die Arzneistoffe Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin zugelassen. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Ibrutinib: Beschlüsse vom 21. Juli 2016 und 16. März 2017
 - Idelalisib: Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017
 - Venetoclax: Beschlüsse vom 16. Mai 2019
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, in drei relevante Patientenpopulationen einzuteilen.

- a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vorthherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist

Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, können auch in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. In Leitlinien wird in der

Therapiesituation neben einer Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum und Rituximab, auch eine Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib, dem BCL2-Inhibitor Venetoclax sowie dem PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib empfohlen. Eine Therapieentscheidung soll dabei unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie gefällt werden.

Unter diesen Voraussetzungen stellen für die Chemo-Immuntherapie Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) mögliche, von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasste Therapieoptionen dar. Auch eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist bei Patienten mit einem Spätrezidiv möglich.

Für Venetoclax in Kombination mit Rituximab wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, festgestellt (Beschluss vom 16. Mai 2019).

Ein Zusatznutzen von Idelalisib in Kombination mit Rituximab und Ibrutinib als Einzelsubstanz ist für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, im zugelassenen Anwendungsgebiet nicht belegt (Beschlüsse vom 21. Juli 2016 und 15. September 2016). Weiterhin wurde für Ibrutinib in Kombination mit BR kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einer Vortherapie festgestellt (Beschluss vom 16. März 2017). Des Weiteren wurde für Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab zur Behandlung von Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, kein Zusatznutzen attestiert (Beschluss vom 16. März 2017). Ofatumumab besitzt derzeit keine Zulassung in Deutschland. Die Zulassung wurde auf Antrag des Zulassungsinhaber zurückgezogen². Ibrutinib (als Einzelsubstanz sowie in Kombination in BR) sowie Idelalisib in Kombination mit Rituximab und Ofatumumab sind derzeit keine zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Patientenpopulation.

Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz keine Standardtherapie für Patienten nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, ableiten. Die Wahl der Behandlung sollte auf Basis patientenindividueller Faktoren, wie den molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, dem Allgemeinzustand des Patienten sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapien, erfolgen.

Somit wurde für die vorliegende Patientenpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes des Patienten sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vortherapien bestimmt. Entsprechend den Ausführungen werden im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Therapieoptionen FCR, BR, ClbR und Venetoclax in Kombination mit Rituximab als geeignete Komparatoren erachtet.

b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation sprechen deutlich schlechter auf eine Chemo-Immuntherapie an, eine Remission ist meist nur von kurzer Dauer. Daher wird für

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf

Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Chemo-Immuntherapie nicht als eine regelhaft geeignete Therapieoption angesehen und daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In Leitlinien wird in der Therapiesituation eine Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib, dem BCL2-Inhibitor Venetoclax und dem PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib empfohlen.

Für Ibrutinib als Einzelsubstanz (Beschluss vom 21. Juli 2016) als auch für Idelalisib in Kombination mit Rituximab (Beschluss vom 15. September 2016) wurde gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist, festgestellt.

Mit Beschluss vom 16. März 2017 wurde für Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab zur Behandlung von Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, kein Zusatznutzen attestiert. Ofatumumab besitzt derzeit keine Zulassung in Deutschland. Die Zulassung wurde auf Antrag des Zulassungsinhaber zurückgezogen². Weiterhin wurde für Venetoclax als Monotherapie wie auch in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen für die Patienten der Teilpopulation festgestellt (Beschluss vom 16. Mai 2019). Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab sowie Venetoclax stellen derzeit keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation dar.

Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab bei der Primärbehandlung der CLL gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab sowie BSC (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat) stellen gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien

Die Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die bereits mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, ist geprägt von patientenindividuellen Therapieentscheidungen. In Leitlinien wird in der Therapiesituation neben einer Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum und Rituximab, auch eine Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib, dem BCL2-Inhibitor Venetoclax, dem PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib empfohlen.

Entsprechend den Empfehlungen aus Leitlinien kommen im Rahmen einer Chemo-Immuntherapie die zugelassenen Therapieoptionen Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) zum Einsatz. Auch eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist bei Patienten mit einem Spätrezidiv möglich.

Ein Zusatznutzen für Venetoclax als Monotherapie ist für diese Teilpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet nicht belegt (Beschluss vom 16. Mai 2019). Insgesamt ist Venetoclax als Monotherapie keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation.

Für Ibrutinib in Kombination mit BR wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit mind. zwei Vortherapien, für die BR die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, festgestellt (Beschluss vom 16. März 2017).

Zu den Wirkstoffen Ibrutinib als Einzelsubstanz, Venetoclax in Kombination mit Rituximab sowie Idelalisib in Kombination mit Rituximab und in Kombination mit Ofatumumab wird auf die obenstehenden Ausführungen unter den Patientenpopulationen a) und b) verwiesen.

Aufgrund der vornehmlich palliativen Therapiesituation bei Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien kann auch die Durchführung einer Best-Supportive-Care im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung eine Behandlungsalternative darstellen. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz keine Standardtherapie für Patienten nach mindestens zwei Vortherapien ableiten. Die Wahl der Behandlung sollte auf Basis patientenindividueller Faktoren, wie den molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, dem Allgemeinzustand des Patienten sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapien, erfolgen.

Somit wurde für die vorliegende Patientenpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes des Patienten sowie des Erfolgs und der Verträglichkeit der Vortherapien bestimmt. Entsprechend den Ausführungen werden im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Therapieoptionen Ibrutinib, Ibrutinib in Kombination mit BR, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, FCR, BR, ClbR und BSC als geeignete Komparatoren erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acalabrutinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist

a1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Beschreibung der Studie ASCEND

Der vorliegenden Nutzenbewertung von Acalabrutinib liegen Ergebnisse der pivotalen, randomisierten, offenen, Phase-III-Studie ASCEND zugrunde, in der Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl des Prüfarztes, verglichen

wird. Es handelt sich um eine noch laufende (Studienbeginn: Februar 2017), internationale, multizentrische Studie, die in 25 Ländern und 102 Studienzentren durchgeführt wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(iwCLL)-Kriterien (2008) behandlungsbedürftiger CLL, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. Patienten, die mit einem B-Zell-Lymphom-2-Protein(BCL-2- Protein)-, Bruton-Tyrosinkinase(BTK)- oder Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Inhibitor vorbehandelt waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 - 2 aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 310 Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Vor der Randomisierung wurde für alle Patienten individuell eingeschätzt, ob diese im Vergleichsarm entweder Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab erhalten sollten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem 17p-Deletionsstatus (ja vs. nein), dem ECOG-PS (≤ 1 vs. 2) sowie der Anzahl an Vorbehandlungen (1–3 vs. ≥ 4).

Im Interventionsarm wurde Acalabrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität weitergeführt. Patienten, die im Vergleichsarm mit Bendamustin + Rituximab behandelt wurden, erhielten Bendamustin wie auch Rituximab über sechs Zyklen à 28 Tage. Patienten, die im Vergleichsarm mit Idelalisib + Rituximab behandelt wurden, erhielten Idelalisib bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität in Kombination mit einer auf acht Zyklen begrenzten Gabe von Rituximab. Nach bestätigter Krankheitsprogression konnten Patienten aus dem Vergleichsarm in den Acalabrutinib-Arm wechseln und bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von nicht akzeptabler Toxizität behandelt werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weiterhin werden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Für die Studie ASCEND liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor: Bei dem ersten Datenschnitt vom 15. Januar 2019 handelt es sich um eine *a priori* geplante Auswertung nach 79 PFS-Ereignissen. Bei dem zweiten Datenschnitt vom 1. August 2019 handelt es sich um eine Anforderung der EMA im Rahmen eines Sicherheits-Updates. Die finale Analyse ist nach 119 PFS-Ereignissen geplant. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ausschließlich Auswertungen für den ersten Datenschnitt vor, für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen ausschließlich für den zweiten Datenschnitt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulationen der Studie ASCEND

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Auswertungen zu zwei Teilpopulationen der Studie ASCEND vor: a) Patienten mit mindestens einer Vorbehandlung, die nach Ermessen der Prüfarzte bei Randomisierung in den Vergleichsarm Bendamustin + Rituximab erhalten sollten und b) Patienten mit mindestens einer Vorbehandlung, die nach Ermessen der Prüfarzte bei Randomisierung in den Vergleichsarm Idelalisib + Rituximab erhalten sollten. Die im Dossier vorgelegten Auswertungen entsprechen demnach nicht den Patientenpopulationen laut der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt in seinem Dossier, dass die Mitteilung des G-BA über die Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kurz vor dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung des Dossiers erfolgte. Aufgrund der Kurzfristigkeit

konnten entsprechende Anpassungen hinsichtlich der Patientenpopulationen keine Berücksichtigung im Dossier finden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu Teilpopulationen der Studie ASCEND für die Patientenpopulationen a), b) und c) vor. Der G-BA hat das IQWiG mit der Auswertung der Teilpopulationen beauftragt. Diese werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation zur Bewertung der Patientenpopulation a)

Für den Nachweis des Zusatznutzens in der Patientenpopulation a) hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der oben beschriebenen Studie ASCEND herangezogen. Dafür legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patienten mit einer Vortherapie vor, die nach Ermessen der Prüfer bei Randomisierung in den Vergleichsarm Bendamustin + Rituximab erhalten sollten. Im Interventionsarm verbleiben für die Auswertung 17 Patienten, im Vergleichsarm 19 Patienten. Fast alle Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Teilpopulation wiesen zu Studienbeginn keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation auf.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Rezidivtherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Erfolg und Verträglichkeit der Vorbehandlung, auch der Allgemeinzustand des Patienten und die molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung. Es liegen weder im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch in den Unterlagen seiner schriftlichen Stellungnahme hinreichend plausible Angaben dazu vor, anhand welcher Kriterien Patienten im Rahmen der Studie ASCEND einer Therapie mit Bendamustin + Rituximab zugeteilt wurden und warum Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu den weiteren in Betracht kommenden Therapieoptionen für die Patienten die geeignete patientenindividuelle Therapie ist.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten haben bereits in der Vortherapie eine Chemo-Immuntherapie erhalten. Gemäß Leitlinienempfehlungen kommt eine erneute Chemo-Immuntherapie nur bei Patienten mit einem Spätrezidiv in Frage. Gründe für eine erneute Behandlung mit einer Chemo-Immuntherapie liegen demnach insbesondere in der Remissionsdauer. Der pharmazeutische Unternehmer legt dazu keine Angaben vor.

Im Rahmen der Studie ASCEND stand dem Studienarzt eine Auswahl an Therapieoptionen bestehend aus einer Chemo-Immuntherapie (Bendamustin + Rituximab) sowie einer Nicht-Chemo-Immuntherapie (Idelalisib + Rituximab) zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass die Wahl zwischen diesen beiden Therapieoptionen nach ärztlicher Fachkenntnis erfolgte und für den Patienten demnach die individuell geeignete Therapieoption hinsichtlich der Eignung einer Chemo-Immuntherapie darstellt.

Laut Leitlinien sollen in der Therapieentscheidung die molekular-zytogenetischen Eigenschaften berücksichtigt werden. Die diesbezüglichen Entscheidungskriterien befinden sich derzeit im Wandel. Neben einer 17p-Deletion und TP53-Mutation spielt der Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV)-Mutationsstatus sowie der komplexe Karyotyp zunehmend eine Rolle. Laut den Ausführungen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ist eine Chemo-Immuntherapie bei Patienten mit einer unmutierten IGHV und einem komplexen Karyotyp im Rezidiv nicht indiziert. Bei der Mehrheit der Patienten der Teilpopulation lag zu Studienbeginn jedoch eine unmutierte IGHV vor (59 % der Patienten im Interventionsarm, 84 % der Patienten im Vergleichsarm). Zudem wiesen 29 % der Patienten im Interventionsarm und kein Patient im Vergleichsarm einen komplexen Karyotyp auf. Die vom pharmazeutischen Unternehmer betrachtete Teilpopulation umfasst überwiegend Patienten, für die nach Aussagen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren eine Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab nicht

mehr empfohlen wird. Dies wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht weiter begründet.

Der G-BA geht jedoch insgesamt davon aus, dass die Chemo-Immuntherapie mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab für die überwiegende Anzahl der Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Teilpopulation eine adäquate Therapieoption darstellt. Nichtsdestotrotz sind die weiteren Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgebildet. Die Ergebnisse der Studie ASCEND können folglich nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens in der gesamten Teilpopulation a) herangezogen werden. Die Aufteilung der Population in Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a1) und Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a2) ist daher sachgerecht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ASCEND ist der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ASCEND den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) gemäß den Kriterien des iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach iwCLL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

In der Studie ASCEND wurde der FACIT-Fatigue bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline vor (Global Fatigue Score: $\geq 7,8$ Punkte [Skalenspannweite: 0-52]), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr

verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den Subskalen Fatigue Symptom Score und Fatigue Impact Score werden aufgrund fehlender Informationen zur Auswertung von Subskalen des FACIT-Fatigue nicht herangezogen.

Krankheitsbezogene Symptome

In der Studie ASCEND wurden während des Studienverlaufs krankheitsbezogene Symptome (Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht Auswertungen zum Endpunkt „Krankheitsbezogene Symptome“ ein. Hierunter wurden in der Studie ASCEND folgende Symptome erhoben: ungewollter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≥ 2 , Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ für mehr als zwei Wochen ohne Anzeichen einer Infektion und Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen von Patienten vor, die zu Studienbeginn mindestens ein krankheitsbezogenes Symptom aufwiesen. In die Auswertungen gingen somit lediglich 9 Patienten im Acalabrutinib-Arm (53 % der Patienten) und 9 Patienten im Vergleichsarm Bendamustin + Rituximab (47 % der Patienten) ein. Eine Aussage für alle Patienten der relevanten Teilpopulation ist daher nicht möglich und die vorgelegten Auswertungen werden nicht herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

In der Studie ASCEND wurde die Symptomatik mithilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite: 0-100), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite: 0-100), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ASCEND mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite: 0-100), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Komponente)

Hinsichtlich der SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Komponente) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei der Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Endpunkte „Diarrhö“ (PT, UE) und „Neutropenie“ (PT, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Für den Endpunkt „Kopfschmerz“ (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Für die Endpunkte „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie „Blutungen“ zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „Herzerkrankungen“ (SOC, UE) liegen keine verwertbaren Daten vor.

Insgesamt wird für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Grundlage der Bewertung bildet die Studie ASCEND, in der Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl des Prüfarztes, verglichen wird. Für die Bewertung sind die Ergebnisse einer Teilpopulation der Patienten nach einer Vortherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, relevant. Für diese Teilpopulation liegen Daten im Vergleich von Acalabrutinib gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab vor.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, erhoben anhand der Messinstrumente FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels des EORTC-QLQ-C30 erhoben wurden, zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen für die Endpunkte „Diarrhö“ (PT, UE) und „Neutropenie“ (PT, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib. Für den Endpunkt „Kopfschmerz“ (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib. Insgesamt lässt sich bei den Nebenwirkungen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau wird festgestellt, dass für Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

a2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Für die Teilpopulation der Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können unter Berücksichtigung der ASCEND-Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor.

Ein Zusatznutzen von Acalabrutinib ist für Teilpopulation a2) somit nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Für Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Patientenpopulation b) hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse der oben beschriebenen Studie ASCEND herangezogen. Dafür legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patienten mit einer Vortherapie vor, die nach Ermessen der Prüfarzte bei Randomisierung in den Vergleichsarm Idelalisib + Rituximab erhalten sollten.

Im Interventionsarm verbleiben für die Auswertung 65 Patienten, im Vergleichsarm 48 Patienten. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 66 Jahren. 27 % der Patienten wiesen zu Studienbeginn eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation auf. Weiterhin lag bei der Mehrheit der Patienten (82% der Patienten im Interventionsarm, 75 % der Patienten im Vergleichsarm) eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) vor. Zudem wiesen 27 % der Patienten einen komplexen Karyotyp auf.

Ca. 30 % der Patienten aus dem Vergleichsarm wechselten nach Krankheitsprogression in den Interventions-Arm.

Neben einer 17p-Deletion und TP53-Mutation spielt der IGHV-Mutationsstatus sowie der komplexe Karyotyp zunehmend eine Rolle. Laut den Ausführungen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ist eine Chemo-Immuntherapie bei Patienten mit einer unmutierten IGHV und einem komplexen Karyotyp im Rezidiv nicht mehr indiziert.

Für einen Teil der Patienten der Teilpopulation liegen keine Informationen vor, warum eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt war.

Die in der Studie ASCEND eingeschlossenen Patienten haben bereits in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie erhalten. Gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen kommt eine erneute Chemo-Immuntherapie jedoch nur noch bei Patienten mit einem Spätrezidiv in Frage. Angaben zur Remissionsdauer legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation jedoch nicht vor, sodass unklar bleibt, ob nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen für einen Teil der Patienten gegebenenfalls eine erneute Chemo-Immuntherapie angezeigt war.

Insgesamt kann jedoch aus Sicht des G-BA davon ausgegangen werden, dass für die überwiegende Anzahl der eingeschlossenen Patienten der Teilpopulation keine erneute Chemo-Immuntherapie infrage kam, sodass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für die vorliegende Bewertung der Patientenpopulation b) herangezogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ASCEND ist der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ASCEND den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) gemäß den Kriterien des iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.

Im Acalabrutinib-Arm zeigte sich ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm mit Idelalisib + Rituximab.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach iwCLL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

In der Studie ASCEND wurde der FACIT-Fatigue bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline vor (Global Fatigue Score: $\geq 7,8$ Punkte [Skalenspannweite: 0-52]), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr

verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den Subskalen Fatigue Symptom Score und Fatigue Impact Score werden aufgrund fehlender Informationen zur Auswertung von Subskalen des FACIT-Fatigue nicht herangezogen.

Krankheitsbezogene Symptome

In der Studie ASCEND wurden während des Studienverlaufs krankheitsbezogene Symptome (Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht Auswertungen zum Endpunkt „Krankheitsbezogene Symptome“ ein. Hierunter wurden in der Studie ASCEND folgende Symptome erhoben: ungewollter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≥ 2 , Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ für mehr als zwei Wochen ohne Anzeichen einer Infektion und Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen von Patienten vor, die zu Studienbeginn mindestens ein krankheitsbezogenes Symptom aufwiesen. In die Auswertungen gingen somit lediglich 35 Patienten im Acalabrutinib-Arm (54 % der Patienten) und 31 Patienten im Vergleichsarm Idelalisib + Rituximab (65 % der Patienten) ein. Eine Aussage für alle Patienten der relevanten Teilpopulation ist daher nicht möglich und die vorgelegten Auswertungen werden nicht herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

In der Studie ASCEND wurde die Symptomatik mithilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite: 0-100), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite: 0-100), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ASCEND mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite: 0-100), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Komponente)

Hinsichtlich der SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Komponente) besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab.

Spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei der Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Endpunkte „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Nierenversagen“ (PT, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Leber- und Gallenerkrankungen“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Untersuchungen“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab.

Für den Endpunkt „Kopfschmerz“ (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab.

Für die Endpunkte „Herzerkrankungen“ (SOC, UE) und „Blutungen“ (schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Komponente) und im Detail überwiegend bei spezifischen unerwünschten Ereignissen. Insgesamt weisen die Unterschiede ein deutliches Ausmaß vor und stellen eine bedeutsame Verbesserung im therapeutischen Nutzen im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab dar.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt sind, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Grundlage der Bewertung bildet die Studie ASCEND, in der Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl des Prüfarztes, verglichen wird. Für die Bewertung sind die Ergebnisse einer Teilpopulation der Patienten nach einer Vortherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist, relevant. Für diese Teilpopulation liegen Daten im Vergleich von Acalabrutinib gegenüber Idelalisib in Kombination mit Rituximab vor.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, erhoben anhand der Messinstrumente FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels des EORTC-QLQ-C30 erhoben wurden, zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile unter Acalabrutinib bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-

Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse ebenfalls überwiegend Vorteile für die Behandlung mit Acalabrutinib. Aufgrund des großen Ausmaßes der vorliegenden positiven Effekte ergibt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt ein deutlicher Vorteil für Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten liegt somit in der Kategorie Nebenwirkungen ein Vorteil für Acalabrutinib vor. Die diesbezüglichen Unterschiede weisen ein deutliches Ausmaß auf und stellen eine bedeutsame Verbesserung im therapeutischen Nutzen im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab dar. In der Gesamtbewertung findet Berücksichtigung, dass diese im Ausmaß deutlichen Unterschiede bei den Nebenwirkungen nicht mit einer Veränderung in der Lebensqualität der Patienten korrespondieren, insofern, dass die erhobenen Daten zur Lebensqualität keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.

Im Ergebnis wird für Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Studie ASCEND.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Eine Unsicherheit der vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Teilpopulation der Studie ASCEND besteht darin, dass unklar bleibt, ob für einen Teil der Patienten eine Chemo-Immuntherapie infrage gekommen wäre, sodass die Aussagesicherheit der Ergebnisse für die Bewertung der vorliegenden Patientenpopulation limitiert ist.

Auf Endpunktebene weisen alle Endpunkte, abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und den Endpunkten zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential auf.

Weiterhin sind die vorliegenden Angaben zur Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei zwischen den Studienarmen stark voneinander abweichenden Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht plausibel, sodass die Ergebnisse dieser Endpunkte in ihrer Aussagesicherheit limitiert sind.

Entsprechend den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren hat Idelalisib + Rituximab im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund des Nebenwirkungsprofil insgesamt einen abnehmenden Stellenwert in der klinischen Praxis. Die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zu Endpunkten der Nebenwirkungen, die maßgeblich den festgestellten Zusatznutzen begründen, ist für die Versorgungspraxis demnach insbesondere bezüglich des Ausmaßes der vorliegenden Unterschiede limitiert.

Ferner liegt für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aufgrund möglicher konkurrierender Ereignisse (Abbruch wegen UE nach Abbruch aus anderen Gründen als UE wie beispielweise wegen Progress nicht mehr möglich) ein hohes Verzerrungspotential vor. Vor dem Hintergrund des hier deutlichen Unterschiedes wird die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt jedoch als ausreichend erachtet.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien

c1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung

Für den Nachweis des Zusatznutzens in der Patientenpopulation c) hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der oben beschriebenen Studie ASCEND herangezogen. Dafür legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation vor, die Patienten mit mindestens zwei Vortherapien umfasst. Im Interventionsarm verbleiben für die Auswertung 73 Patienten, im Vergleichsarm 88 Patienten.

Die überwiegende Anzahl der Patienten der Teilpopulation wiesen zu Studienbeginn keine 17p-Deletion (ca. 81% Patienten) oder TP53-Mutation (70 % der Patienten) auf. Des Weiteren lag bei der Mehrheit der Patienten (79 % der Patienten) eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) vor. 38 % der Patienten zeigten einen komplexen Karyotyp.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Rezidivtherapie nach mindestens zwei Vortherapien hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Erfolg und Verträglichkeit der Vorbehandlung, auch der Allgemeinzustand des Patienten und die molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung. Es liegen weder im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch in den Unterlagen seiner schriftlichen Stellungnahme hinreichend plausible Angaben dazu vor, anhand welcher Kriterien Patienten im Rahmen der Studie ASCEND einer Therapie mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab zugeteilt wurden und warum Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab im Vergleich zu den weiteren in Betracht kommenden Therapieoptionen für die Patienten die jeweils geeignete Therapie darstellt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten haben bereits in beiden Vortherapien eine Chemo-Immuntherapie erhalten. Gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen kommt eine erneute Chemo-Immuntherapie nur noch bei Patienten mit einem zweifachen Spätrezidiv in Frage. Gründe für eine erneute Behandlung mit einer Chemo-Immuntherapie liegen demnach insbesondere in der Remissionsdauer. Der pharmazeutische Unternehmer legt dazu keine Angaben vor.

Im Rahmen der Studie ASCEND stand dem Studienarzt eine Auswahl an Therapieoptionen bestehend aus einer Chemo-Immuntherapie (Bendamustin + Rituximab) sowie einer Nicht-Chemo-Immuntherapie (Idelalisib + Rituximab) zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass die Wahl zwischen diesen beiden Therapieoptionen nach ärztlicher Fachkenntnis erfolgte und für den Patienten demnach die individuell geeignete Therapieoption hinsichtlich der Eignung einer Chemo-Immuntherapie darstellt.

Laut Leitlinien sollen für die Therapieentscheidung u.a. die molekular-zytogenetischen Eigenschaften berücksichtigt werden. Die diesbezüglichen Entscheidungskriterien befinden sich derzeit im Wandel. Gemäß Leitlinienempfehlungen wird für Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Chemo-Immuntherapie nicht als eine regelhaft geeignete Therapieoption angesehen. Neben einer 17p-Deletion und TP53-Mutation spielt der IGHV-Mutationsstatus sowie der komplexe Karyotyp zunehmend eine Rolle. Laut den Ausführungen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ist eine Chemo-Immuntherapie bei Patienten mit einer unmutierten IGHV und einem komplexen

Karyotyp im Rezidiv nicht indiziert. Es verbleiben Unsicherheiten, ob in der Teilpopulation im Wesentlichen Patienten umfasst sind, für die nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse eine Therapie mit Bendamustin + Rituximab empfohlen wird. Dies wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht weiter erläutert.

Der G-BA geht jedoch insgesamt davon aus, dass die Therapien mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Idelalisib in Kombination mit Rituximab für die überwiegende Anzahl der Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Teilpopulation adäquate Therapieoptionen darstellen. Nichtsdestotrotz sind die weiteren Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgebildet. Die Ergebnisse der Studie ASCEND können folglich nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens in der gesamten Teilpopulation c) herangezogen werden. Die Aufteilung der Population in Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (c1) und Patienten, für die eine andere Therapie als Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (c2) ist daher sachgerecht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ASCEND ist der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ASCEND den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) gemäß den Kriterien des iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.

Im Acalabrutinib-Arm zeigte sich ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach iwCLL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

In der Studie ASCEND wurde der FACIT-Fatigue bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite im Vergleich zur

Baseline vor (Global Fatigue Score: $\geq 7,8$ Punkte [Skalenspannweite: 0-52]), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den Subskalen Fatigue Symptom Score und Fatigue Impact Score werden aufgrund fehlender Informationen zur Auswertung von Subskalen des FACIT-Fatigue nicht herangezogen.

Krankheitsbezogene Symptome

In der Studie ASCEND wurden während des Studienverlaufs krankheitsbezogene Symptome (Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht Auswertungen zum Endpunkt „Krankheitsbezogene Symptome“ ein. Hierunter wurden in der Studie ASCEND folgende Symptome erhoben: ungewollter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≥ 2 , Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ für mehr als zwei Wochen ohne Anzeichen einer Infektion und Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen von Patienten vor, die zu Studienbeginn mindestens ein krankheitsbezogenes Symptom aufwiesen. In die Auswertungen gingen somit lediglich 47 Patienten im Acalabrutinib-Arm (64 % der Patienten) und 57 Patienten im Vergleichsarm (65 % der Patienten) ein. Eine Aussage für alle Patienten der relevanten Teilpopulation ist daher nicht möglich und die vorgelegten Auswertungen werden nicht herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

In der Studie ASCEND wurde die Symptomatik mithilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite: 0-100), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline berücksichtigt.

Für die Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Schlaflosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab. Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite: 0-100), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline berücksichtigt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigen sich in den Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Schlaflosigkeit statistisch signifikante Nachteile von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab. Demgegenüber zeigt sich für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ASCEND mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite: 0-100), die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen. Im Rahmen der Auswertung wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor zwei oder mehr verpassten Visiten zensiert, falls danach die Symptome fortgeschritten waren. Insgesamt betrifft diese Zensierung gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Studie ASCEND maximal zwei Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline berücksichtigt.

Für die Funktionsskala körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Komponente)

Hinsichtlich der SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Komponente) besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab.

Spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei der Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Endpunkte „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Untersuchungen“ (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3])“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab.

Für den Endpunkt „Kopfschmerz“ (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab.

Für die Endpunkte „Herzerkrankungen“ (SOC, UE) und „Blutungen“ (schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Komponente) und im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen. Insgesamt weisen die Unterschiede ein deutliches Ausmaß vor und stellen eine bedeutsame Verbesserung im therapeutischen Nutzen im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab dar.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei Vortherapien liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Grundlage der Bewertung bildet die Studie ASCEND, in der Acalabrutinib mit Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl des Prüfarztes, verglichen wird. Für die Bewertung sind die Ergebnisse einer Teilpopulation der Patienten nach mindestens zwei Vortherapien relevant.

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

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen Auswertungen zur Symptomatik anhand der Messinstrumente FACIT-Fatigue und EORTC-QLQ-C30 sowie für den Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D vor. Es zeigen sich insgesamt in den Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Schlaflosigkeit statistisch signifikante Nachteile von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab. Demgegenüber zeigt sich für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Vorteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab.

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Messinstrument EORTC-QLQ-C30, zeigt sich für die Funktionsskala körperliche Funktion ein statistisch signifikanter Nachteil von Acalabrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile unter Acalabrutinib bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse ebenfalls Vorteile für die Behandlung mit Acalabrutinib. Aufgrund des großen Ausmaßes der vorliegenden positiven Effekte ergibt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt ein deutlicher Vorteil für Acalabrutinib.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten lassen sich insgesamt für die Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität moderate Nachteile für Acalabrutinib feststellen. Demgegenüber stehen Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen, die ein deutliches Ausmaß aufweisen und eine bedeutsame Verbesserung im therapeutischen Nutzen im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab darstellen. In der Gesamtbewertung findet Berücksichtigung, dass diese im Ausmaß deutlichen Vorteile bei den Nebenwirkungen nicht mit einer positiven Veränderung in der Lebensqualität der Patienten korrespondieren und sich in einer Domäne der Lebensqualität (körperliche Funktion) sogar ein Nachteil zeigt.

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Acalabrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei Vortherapien, ein geringer Zusatznutzen festgestellt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Studie ASCEND.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Eine Unsicherheit der vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Teilpopulation der Studie ASCEND besteht darin, dass teilweise unklar bleibt, aufgrund welcher Kriterien für einen Teil der Patienten eine Therapie mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab eine adäquate Therapieoption darstellt.

Auf Endpunktebene weisen alle Endpunkte, abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und den Endpunkten zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential auf.

Weiterhin sind die vorliegenden Angaben zur Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei

zwischen den Studienarmen stark voneinander abweichenden Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht plausibel, sodass die Ergebnisse bzgl. der Vor- und Nachteile dieser Endpunkte in ihrer Aussagesicherheit limitiert sind.

Entsprechend den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren hat Idelalisib + Rituximab im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund des Nebenwirkungsprofil insgesamt einen abnehmenden Stellenwert in der klinischen Praxis. Die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zu Endpunkten der Nebenwirkungen, die maßgeblich den festgestellten Zusatznutzen begründen, ist für die Versorgungspraxis demnach insbesondere bezüglich des Ausmaßes der vorliegenden Unterschiede limitiert.

Ferner liegt für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aufgrund möglicher konkurrierender Ereignisse (Abbruch wegen UE nach Abbruch aus anderen Gründen als UE wie beispielweise wegen Progress nicht mehr möglich) ein hohes Verzerrungspotential vor. Vor dem Hintergrund des hier deutlichen Unterschiedes wird die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt jedoch als ausreichend erachtet.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

c2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Für die Teilpopulation der Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können unter Berücksichtigung der ASCEND-Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber Idelalisib in Kombination mit Rituximab und Rituximab in Kombination mit Bendamustin vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor.

Ein Zusatznutzen von Acalabrutinib ist für Teilpopulation c2) somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Calquence mit dem Wirkstoff Acalabrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientenpopulationen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist

- b) Erwachsene Patienten mit CLL nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
- c) Erwachsene Patienten mit chronischer CLL nach mindestens zwei Vortherapien

Patientenpopulation a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
 - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
 - Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
 - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR);

unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

a1) Erwachsene Patienten mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Für Patienten nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten einer Teilpopulation (Patienten nach einer Vortherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist) der Studie ASCEND herangezogen (Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab).

Für das Gesamtüberleben, die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

a2) Erwachsene Patienten mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Für Patienten nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen keine verwertbaren Angaben vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Ibrutinib
- oder
- Idelalisib in Kombination mit Rituximab

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation (Patienten nach einer Vortherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist) der Studie ASCEND vor (Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab).

In Bezug auf das Gesamtüberleben wie für Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt insgesamt ein Vorteil für Acalabrutinib vor, der eine bedeutsame Verbesserung im therapeutischen Nutzen im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab darstellt.

Unsicherheiten verbleiben für die relevante Teilpopulation bezüglich der Eignung der Chemo-Immuntherapie.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Patientenpopulation c)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Ibrutinib,
 - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
 - Venetoclax in Kombination mit Rituximab,
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
 - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
 - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR),
 - Ibrutinib in Kombination mit BR und
 - Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

c1) *Erwachsene Patienten mit CLL nach mindestens zwei Vortherapien, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt*

Für Patienten nach mindestens zwei Vortherapien, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten einer Teilpopulation (Patienten nach mindestens zwei Vortherapien) der Studie ASCEND herangezogen (Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl des Prüfarztes).

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich in Bezug auf das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich jeweils ein moderater Nachteil für Acalabrutinib feststellen.

Demgegenüber stehen Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen, die ein deutliches Ausmaß aufweisen und eine bedeutsame Verbesserung im therapeutischen Nutzen im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab darstellen.

Unsicherheiten verbleiben für die relevante Teilpopulation, da teilweise unklar bleibt, aufgrund welcher Kriterien für einen Teil der Patienten eine Therapie mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab eine adäquate Therapieoption darstellt.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

c2) Erwachsene Patienten mit CLL nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Für Patienten nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen keine verwertbaren Angaben vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.

2.1.5 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Auswertungen zu den Patientenzahlen entsprechen nicht den Patientenpopulationen laut der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer entsprechende Auswertungen gemäß den Patientenpopulationen a), b) und c) vor, die dem Beschluss zugrunde gelegt werden.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Ausgangsbasis der Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, stützen sich ursprünglich auf Daten, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) vorlagen. Wie bereits im Beschluss beschrieben, sind diese mit Unsicherheiten behaftet. Diese Patientenzahlen liegen jedoch in der Größenordnung des Beschlusses zu Venetoclax in Kombination Rituximab (Beschluss vom 16. Mai 2019).

Für die Anzahlen je Teilpopulation zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Datenbankanalyse (Oncology-Dynamics-Studie, IQVIA) heran, die jedoch Unsicherheiten aufweisen. Bei der Anteilsberechnung berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Patienten, die eine Vorbehandlung hatten, aber aufgrund fehlender Informationen nicht den Patientenpopulationen a) und b) zugeordnet werden konnten. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt an, dass sich diese ebenso auf die Patientenpopulation a) und b) verteilen wie die restlichen Patienten mit einer Vorbehandlung. Des Weiteren bleibt unklar, ob alle Patienten berücksichtigt wurden, die eine Vorbehandlung erhalten haben, da diejenigen ausgeschlossen wurden, die zum Dokumentationszeitpunkt eine medikamentöse Tumorthherapie im Rahmen einer klinischen Studie erhielten. Für die Zuordnung der Patientenpopulation b) bestehen darüber hinaus Unsicherheiten, da in der Auswertung, neben Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation oder Patienten mit einer kürzeren Zeit bis zum Rezidiv als 24 Monate nach vorangegangener Therapie, auch Patienten Berücksichtigung fanden, bei denen aus anderen Gründen eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist. Es finden sich jedoch keine Informationen dazu, welche konkreten anderen Gründe für eine Zuordnung ausschlaggebend waren.

Insgesamt sind die Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet. Es liegen jedoch keine belastbaren Angaben aus früheren Verfahren zu den Patientenpopulationen vor.

2.1.6 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Calquence (Wirkstoff: Acalabrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Acalabrutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.2 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2021).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ³				

³ Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Bendamustin + Rituximab (BR)⁴				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)⁵				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Venetoclax + Rituximab				
Venetoclax	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Idelalisib + Rituximab⁶				

4 Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66

5 Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

6 Dosierung von Idelalisib in Kombination mit Rituximab gemäß dem in der Fachinformation abgebildeten Schema in der Studie 312-0116.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Idelalisib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Rituximab	einmalig zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20	8 Zyklen	1	8
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages- Zyklus	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages- Zyklus	6 Zyklen	3	18
Rituximab	Tag 1 eines 28- Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Bendamustin + Rituximab (BR)				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages- Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28- Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages- Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28- Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Venetoclax + Rituximab				
Venetoclax	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1 eines 28- Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ibrutinib + BR				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Bendamustin	Tag 2 und 3 von Zyklus 1 bzw. an Tag 1 und 2 (Folgezyklen) eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Idelalisib + Rituximab				
Idelalisib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Rituximab	einmalig zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20	8 Zyklen	1	8
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vorthherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist					
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	70 mg/m ²	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Venetoclax + Rituximab					
Venetoclax	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg	Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: 1 x 50 mg Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x 100 mg	365	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1.369 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Woche 5ff: 400 mg	Woche 5ff: 400 mg	Woche 5ff: 4 x 100 mg		
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist					
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Idelalisib + Rituximab					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-8: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-8: 2 x 500 mg	8	3 x 100 mg + 15 x 500 mg
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien					
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Bendamustin + Rituximab (BR)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Bendamustin	70 mg/m ²	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Venetoclax + Rituximab					
Venetoclax	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: 1 x 50 mg Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x100 mg Woche 5ff: 4 x100 mg	365	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1.369 x 100 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Ibrutinib + BR					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Bendamustin	70 mg/m ²	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Idelalisib + Rituximab					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-8: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-8: 2 x 500 mg	8	3 x 100 mg + 15 x 500 mg
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib	60 HKP	8 791,76 €	1,77 €	498,82 €	8 291,17 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	96,47 €	1,77 €	10,81 €	83,89 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,31 €	1,77 €	1,40 €	33,14 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	81,98 €	1,77 €	8,98 €	71,23 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,58 €	1,77 €	25,41 €	519,40 €
Fludarabin 50 mg	1 KII	118,26 €	1,77 €	5,09 €	111,40 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 772,62 €	1,77 €	0,00 €	5 770,85 €
Idelalisib 150 mg	60 FTA	4 534,80 €	1,77 €	255,71 €	4 277,32 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	716,94 €	1,77 €	39,08 €	676,09 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,06 €	1,77 €	98,21 €	1 677,08 €
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,72 €	1,77 €	0,00 €	84,95 €
Venetoclax 50 mg	7 FTA	200,22 €	1,77 €	0,00 €	198,45 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	5 926,03 €	1,77 €	0,00 €	5 924,26 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK/ KII= Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten / Packung oder Leistung	Behandlungstage /Jahr	Jahreskosten / Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen- status (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen- status (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Rituximab	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen- status (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 € ⁷	6	44,79 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ^{7,8}	6	1,36 €
	<i>Prämedikation in Kombination mit Idelalisib</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 € ⁷	8	59,72 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ^{7,8}	8	1,36 €

7 Auf Basis eines Festbetrags

8 Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung: FB Paracetamol- Tabletten 20 Stück = 1,50 € (Apothekenrabatt nach §130 Abs. 1 und 2 5% vom FB; Herstellerabschlag = 0,06 €)

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Acalabrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. April 2021 statt.

Aufgrund umfangreicher ergänzender Bewertung von im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers ist eine Verschiebung der Beschlussfassung vom 3. Juni 2021 auf den 5. August 2021 unumgänglich geworden, die

allerdings die Rechte der Verfahrensbeteiligten nicht beeinträchtigt. Mit Schreiben vom 27. April 2021 sowie vom 22. Juni 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Die vom IQWiG erstellte Addenda wurde dem G-BA am 9. Juni 2021 sowie am 9. Juli 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in den Sitzungen des Unterausschusses am 22. Juni 2021 sowie 27. Juli 2021 beraten und in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Juli 2021 die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. Juni 2021 15. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Beratung der Beschlussvorlage, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Juli 2021 21. Juli 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. August 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken